

INFERTILITÀ FISIOLÓGICA ETÀ DIPENDENTE

L'orologio biologico esiste e bisogna farci i conti

Tra le cause più frequenti di infertilità, oggi, quella probabilmente più frequente è nuova, e dovremmo iniziare a chiamarla con il suo nome e cognome: "infertilità fisiologica, età dipendente".

La soluzione a questo fenomeno inevitabile, contrariamente a quanto pensi la maggior parte della popolazione generale, non è, e non può essere, la Pma

ANCHE OGGI, COME TUTTI GLI ALTRI GIORNI DI ATTIVITÀ PROFESSIONALE, si è presentata da me Anna (così come Giulia, Maria, Alessia...), 41 anni, lavoratrice, forse in carriera, sicuramente una donna che ha studiato anche dopo la scuola dell'obbligo. Ha poggiato sulla scrivania la sua cartellina con i referti dei controlli precedenti, qualche pap test, e guardando negli occhi il compagno mi ha detto: "Professoressa, siamo qui perché vorremmo iniziare a pensare ad un bambino". Prima di lei, Carla, una sua coetanea con una storia simile è venuta da sola, chiedendomi di sottoporla ad un check-up completo perché proprio non si spiega come mai, nonostante tutto vada bene sia in lei che nel marito, è un anno che stanno provando...ma questo bambino non arriva.

Anna, Carla sono donne come troppe altre, che frequentano i nostri ambulatori alla ricerca di una gravidanza in età avanzata. Ogni volta, prima di stabilire un rapporto empatico e iniziare una lunga spiegazione che le renderà tristi o spaventate, mi chiedo se davvero possiamo continuare ad ignorare questo fenomeno dilagante.

Tra le cause più frequenti di infertilità, oggi, quella probabilmente più frequente è nuova, e dovremmo iniziare a chiamarla con il suo nome e cognome: "infertilità fisiologica, età dipendente".

I dati Istat, non molto diversi dai dati pubblicati in tutti gli altri Paesi europei e comunque del mondo industrializzato, non fanno che innalzare in maniera lenta ma inesorabile l'età alla prima gravidanza delle nostre donne. Se nel 1999 erano solo il 2,8% i bambini nati nel nostro Paese da donne over 40, nel 2009 questo numero è almeno raddoppiato.

Le ragioni alla base di questo fenomeno sono molteplici e la loro analisi esula dallo scopo di questo articolo ma a grandi linee sono legate all'aumento dell'istruzione e dell'occupazione femminile, con crescenti obiettivi di carriera, alle strategie contraccettive altamente efficaci a disposizione, alla scarsità di incentivi sociali a sostegno della genitorialità e all'idea diffusa e fuorviante secondo cui la Procreazione Medicalmente Assistita (Pma) può compensare il naturale declino della fertilità con l'invecchiamento. Tanto è vero che se guardiamo ai dati pubblicati dal Ministero della Salute sui trattamenti dei centri Pma in Italia, vediamo come continua anno dopo anno ad aumentare l'età media delle donne che si rivolgono per un trattamento di fecondazione assistita di coppia: se nel 2005 solo il 20% di loro aveva superato i 40 anni, nel 2016 il tasso è arrivato al 36%, motivo per cui l'età media delle nostre pazienti è oggi di quasi 37 anni.

Roberta Venturella

Professore Associato di Ginecologia e Ostetricia, Università Magna Graecia Responsabile Centro di PMA di III livello Ospedale Pugliese Ciaccio di Catanzaro



Troppe poche sono le donne e le coppie consapevoli di questa realtà, e ancora troppo poche sono le iniziative volte alla diffusione di concetti fondamentali come questi



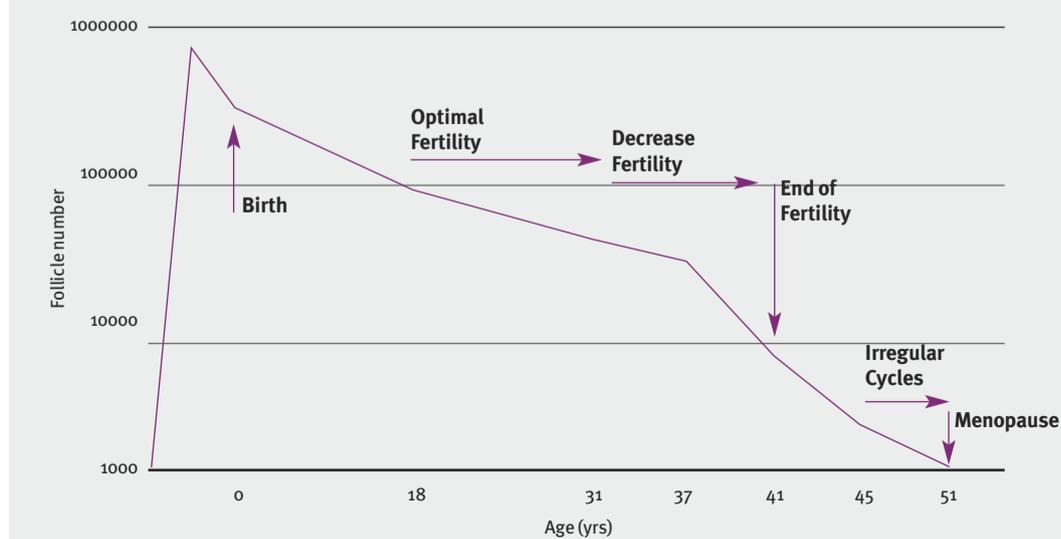
Peccato che a 37 anni è già iniziato, inevitabile, il declino della capacità riproduttiva di qualsiasi donna, anche della più fertile. Studi di popolazione su numeri enormi di donne hanno dimostrato in maniera inequivocabile il rapporto che esiste tra età e fertilità nel sesso femminile, indicando anche una serie di steps successivi ben evidenziati nella **figura 1**, tratta dall'articolo di Te Velde e Pearson pubblicato su una delle riviste più prestigiose del nostro settore nel 2002.

Come mostrato nel grafico, il picco della fertilità femminile si attesta tra i 18 e i 25 anni e inizia a decrescere dopo i 35 (per questo, negli studi scientifici, le donne over 35 sono chiamate AMA (Advanced Maternal Age), fino a terminare definitivamente addirittura 10 anni prima della comparsa della menopausa della donna. Questo

significa che, salvo casi sporadici (che non si attestano in più del 4-5% di tutte le donne) in cui l'età ritardata alla menopausa concederà qualche possibilità di concepimento anche a 42-43 anni, il 90% delle donne italiane, destinate ad andare in menopausa mediamente a 51 anni, perderanno la possibilità di concepire tra 40 e 41 anni. Una donna su 10, più sfortunata, anticiperà ancora di più questo momento, e una su 100, destinata alla menopausa precoce prima dei 40 anni, avrà esaurito ogni chance riproduttiva già intorno ai 30 anni.

Questi numeri, che sconvolgono ogni volta le donne a cui li mostriamo, dipendono da un fattore biologico estremamente semplice: ci siamo evoluti da un punto di vista sociale nel tempo ma siamo rimaste biologicamente identiche alle donne di 3000 anni fa, costruite per concepire a 15 anni e mettere al mondo 3-4 figli, prima

Figura 1. Correlazione tra età e fertilità nella donna



del 15% del patrimonio follicolare presente alla nascita e a 40 anni non rimane più del 5% del numero iniziale.

Come se non bastasse, insieme alla **riduzione del numero**, assistiamo ad una diminuzione progressiva della **qualità degli ovociti**, soprattutto dal punto di vista genetico, a causa di una serie di anomalie dei numerosi *pathways* coinvolti nella fisiologia cellulare, quali produzione di energia, regolazione del ciclo cellulare, bilanciamento del metabolismo, regolazione epigenetica e misgregazione meiotica.

L'anomalia più frequente che ne risulta, legata alla cattiva qualità ovocitaria età-dipendente, è l'**aneuploidia**, che consiste nella presenza di un numero errato di cromosomi negli embrioni generati dall'incontro di queste uova con gli spermatozoi paterni.

Il risultato clinico di questo fenomeno biologico è, da un lato, la percentuale di embrioni con anomalie genetiche, che sale dal 35% nelle donne di età inferiore ai 35 anni all'80% sopra i 42 anni. Dall'altro, diretta conseguenza di tutto ciò, la riduzione del tasso di concepimento spontaneo, di gravidanza a termine e bambino nato vivo, insieme ad un aumento progressivo del tasso di abortività spontanea, che, se a 20 anni è inferiore al 10%, sale al 50% a 42 anni. **Numeri su numeri, quasi un bollettino di guerra**, che dovremmo imparare a memoria e usare tutte le volte che una ragazza adolescente entra nei nostri ambulatori. Perché, contrariamente a quanto pensi la maggior parte della popolazione, **la soluzione a questo fenomeno inevitabile non è, e non può essere la Pma.**

Se guardiamo ai dati pubblicati nell'ultimo report ministeriale, infatti, i tassi di successo dei trattamenti di fecondazione assistita (FIVET e ICSI) decrescono in maniera esponenziale all'aumentare dell'età della donna, così che se il tasso di gravidanza cumulativa per ciclo iniziato è del 37% prima dei 34 anni, questo scende al 29% tra 34 e 39 anni, 15% tra 40 e 42, fino al 6% dopo i 42 anni (figura 2). Di tutte queste gravidanze iniziate, però, più del 53% avrà un esito avverso (cioè non porterà ad un bambino nato a causa di aborto) dopo i 43 anni, così che, a conti fatti, **una donna che inizia un trattamento di Pma a 42 anni ha scarso il 3% di possibilità di tornare a casa con un bambino in braccio (figura 3).** Tra 40 e 42 anni questa possibilità sarà di circa il 9%, tra 35 e 39 anni circa il 20%, almeno in Italia, su cicli senza utilizzo di uova donate.

Quanti medici di base parlano alle proprie pazienti di queste percentuali di successo? Quante coppie pensate che immaginino una realtà del genere, quando decidono di avviare un percorso di Pma o quando scelgono di ritardare la gravidanza per creare prima tutta l'infra-

Per approfondire

Report annuale sull'attività dei centri di procreazione medicalmente assistita - anno 2016- ISS

Te Veld ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. Hum Reprod Update 2002; 8:141-154

Laopaiboon M, Intarut B et al. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. BJOG 2014; 121 (Suppl. 1):49-56

Biografia breve

Roberta Venturella è nata nel 1984 a Palermo, dove ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia. Dopo un Dottorato di Ricerca e un periodo da Ricercatrice, è attualmente Professore Associato di Ginecologia e Ostetricia presso l'Università Magna Graecia e Responsabile del nascente Centro di Pma di III livello dell'Ospedale Pugliese Ciaccio di Catanzaro, primo e unico Centro pubblico calabrese. Nella sua attività lavorativa, oltre a trattare le problematiche connesse all'infertilità, si occupa di preservazione della fertilità nelle donne affette da patologie benigne e maligne, di chirurgia mininvasiva, isteroscopica e laparoscopica e di oncologia ginecologica. È autrice di oltre 60 pubblicazioni scientifiche su riviste con peer-review e impact factor, inventrice e titolare di un brevetto per la valutazione dell'età ovarica della donna e vincitrice di premi nazionali e internazionali per le attività di ricerca svolte sulle tematiche ostetrico-ginecologiche

struttura familiare necessaria al proprio progetto di vita insieme? Poche, troppo poche. Così come pochissimo sono conosciuti i rischi materni legati ad una gravidanza in età avanzata, soprattutto se ottenuta dopo donazione di uova (fecondazione eterologa o ovodonazione). Molte coppie, di fronte ad un counselling onesto che illustra i dati di cui abbiamo appena parlato, ci chiedono: "come ha fatto allora la mia amica (o peggio, come ha fatto Gianna Nannini) ad avere un bambino a 49 anni? Se ha potuto lei, perché non posso io?".

Quanti di noi hanno il coraggio di dire a queste coppie che le gravidanze sopra i 45 anni espongono la donna (anche perfettamente in salute e senza patologie croniche pre-esistenti) ad un rischio di morte che è 4,3 volte superiore alle donne under 35, e che questo rischio è comunque 2,6 volte maggiore anche nelle donne tra 40 e 44 anni? Questi dati, tratti da un grosso studio pubblicato sul *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* nel 2014, dicono anche che il rischio di andare incontro a complicanze gravi, quasi mortali (cosiddetto Maternal Near Miss) è 3,5 volte maggiore sopra i 45 anni e 2,2 sopra i 40. Tra gli altri, questi rischi si chiamano ipertensione in gravidanza, eclampsia, diabete, placentazione anomala, emorragia postpartum. Complicanze possibili anche nelle gravidanze spontanee in donne giovani, ma che vedono nella tecnica di ovodonazione e nell'età avanzata due principali fattori di rischio aggiuntivi, che ne fanno aumentare incidenza e pericolosità.

Dalla mia personale esperienza professionale, troppe poche sono le donne e le coppie consapevoli di questa realtà, e ancora troppo poche sono le iniziative volte alla diffusione di conoscenze su concetti fondamentali come questi. La maternità, e in generale la genitorialità, tuttavia, sono bisogni fisiologici del genere umano che, sebbene non nel 100% degli individui, prima o poi esplodono nella vita di una coppia e governano scelte e investimenti, emotivi ed economici. Anche dopo il counselling più oggettivo sul rischio di insuccesso, sui costi (non sono monetari), sui rischi in caso di eventuale successo dopo tecnica di ovodonazione, sono molte di più le coppie che decidono di intraprendere comunque il percorso rispetto a quelle che rinunciano senza neanche averci provato, perché entrano in campo motivazioni fortissime, spesso più forti della consapevolezza delle possibilità di insuccesso.

Per questo motivo ritengo che sia nostra responsabilità, medica e sociale, educare le nuove generazioni sin dalle età più giovani, affinché si cerchi insieme, per tempo, una soluzione alternativa che possa in qualche modo prevenire l'inevitabile diagnosi di "infertilità fisiologica" a 40 anni.

di morire per le cause più svariate prima dei 30. **Che ci piaccia o no, ancora, esistono delle differenze sostanziali tra uomini e donne, anche sul versante riproduttivo.** Mentre gli uomini, infatti, possono essere in grado, salvo patologie intervenute, di produrre ciclicamente nuovi spermatozoi fino alla morte, i gameti femminili, cioè le cellule uovo contenute nelle ovaie, smettono di essere prodotti addirittura durante la vita intra-uterina. Per questa ragione, i determinanti biologici del declino della fertilità femminile associato all'età dipendono tanto dal mancato rinnovo del pool degli ovociti durante la vita, quanto dalla diminuzione progressiva del numero dei follicoli e conseguentemente degli ovociti subito dopo la nascita (**il numero dei follicoli diminuisce negli anni secondo una dinamica esponenziale prevedibile con un modello matematico**). Già a 30 anni nelle ovaie rimane non più

Figura 2. Percentuali di gravidanza su ciclo iniziato e cumulativo dopo PMA in Italia

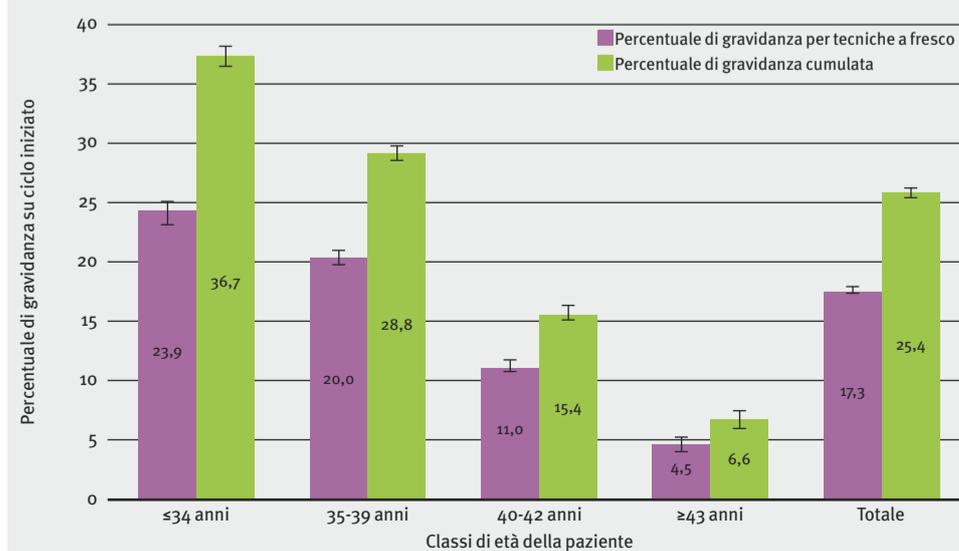


Figura 3. Percentuali di esiti negativi delle gravidanze monitorate dopo PMA in Italia

