

**PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO**

prevenzione e rimedi

# **PMA e infertilità femminile: la ricerca della gravidanza**

**Dott. Gabriele Ersetigh**

## Tecnologia e cambiamenti sociali

Oggi l'evoluzione della società è sconvolgente.

Il progresso tecnico e lo spirito scientifico dominano il nostro tempo.

Una volta la scoperta era del tutto casuale e la società ne sentiva le conseguenze senza sconvolgimenti improvvisi.

Oggi la ricerca scientifica lavora per creare nuove condizioni di vita e nella nostra società non solo la somma delle conoscenze aumenta con rapidità enorme, ma la loro diffusione è quasi istantanea.

## Incremento demografico

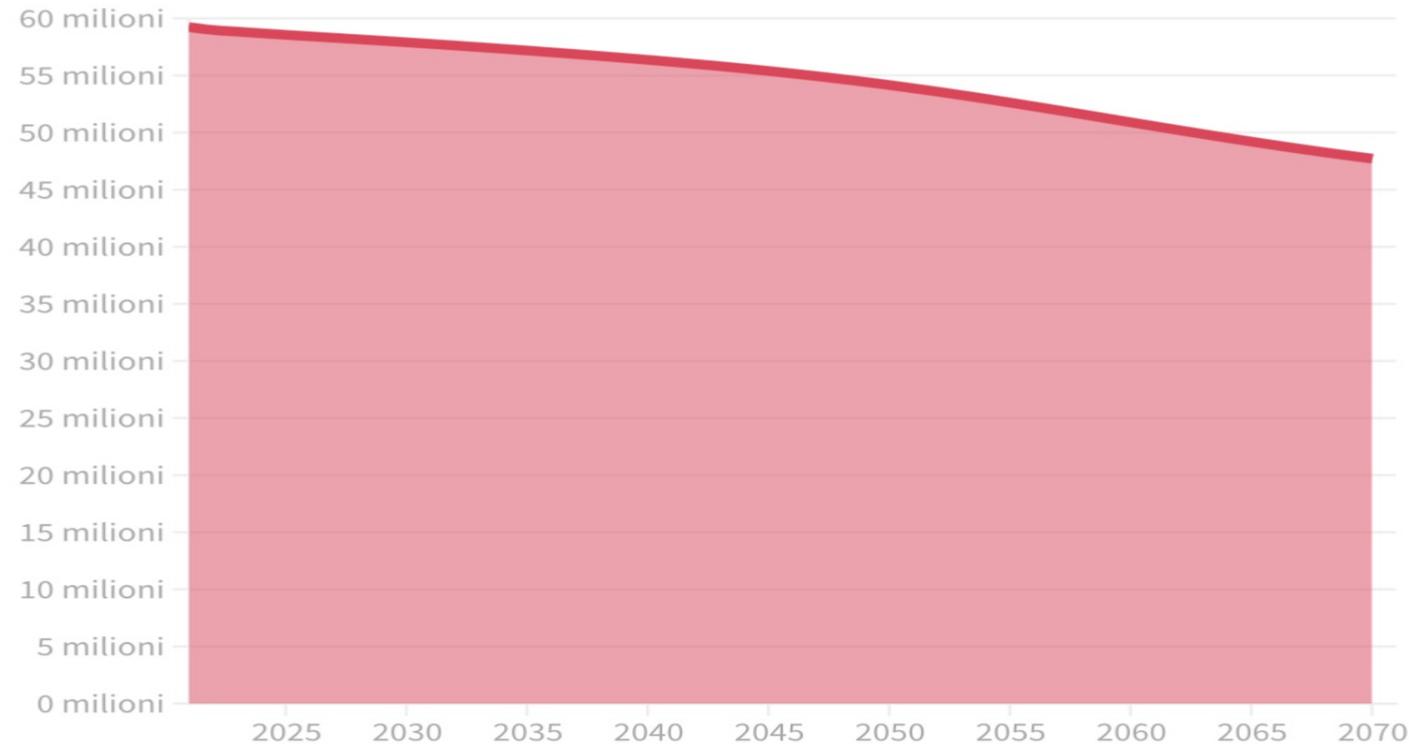
Secondo nuove stime delle Nazioni Unite, la popolazione mondiale ha raggiunto i **7 miliardi** nel 2015 e si attesterà a **9 miliardi** nel 2050, un incremento dovuto soprattutto ai paesi in via di sviluppo.

In Italia secondo ultimi dati Istat il numero di decessi supera il numero dei nati vivi



Le stime indicano che fino al 2040 la popolazione calerà annualmente con un tasso tra lo 0,2 per cento e lo 0,3 per cento, mentre tra il 2040 e il 2050 il tasso sarà tra lo 0,3 e lo 0,5 per cento, poi fino al 2070 sarà superiore allo 0,6 per cento con punte dello 0,7 per cento intorno al 2060. Da quel punto in poi la popolazione continuerà a diminuire, ma con una velocità minore.

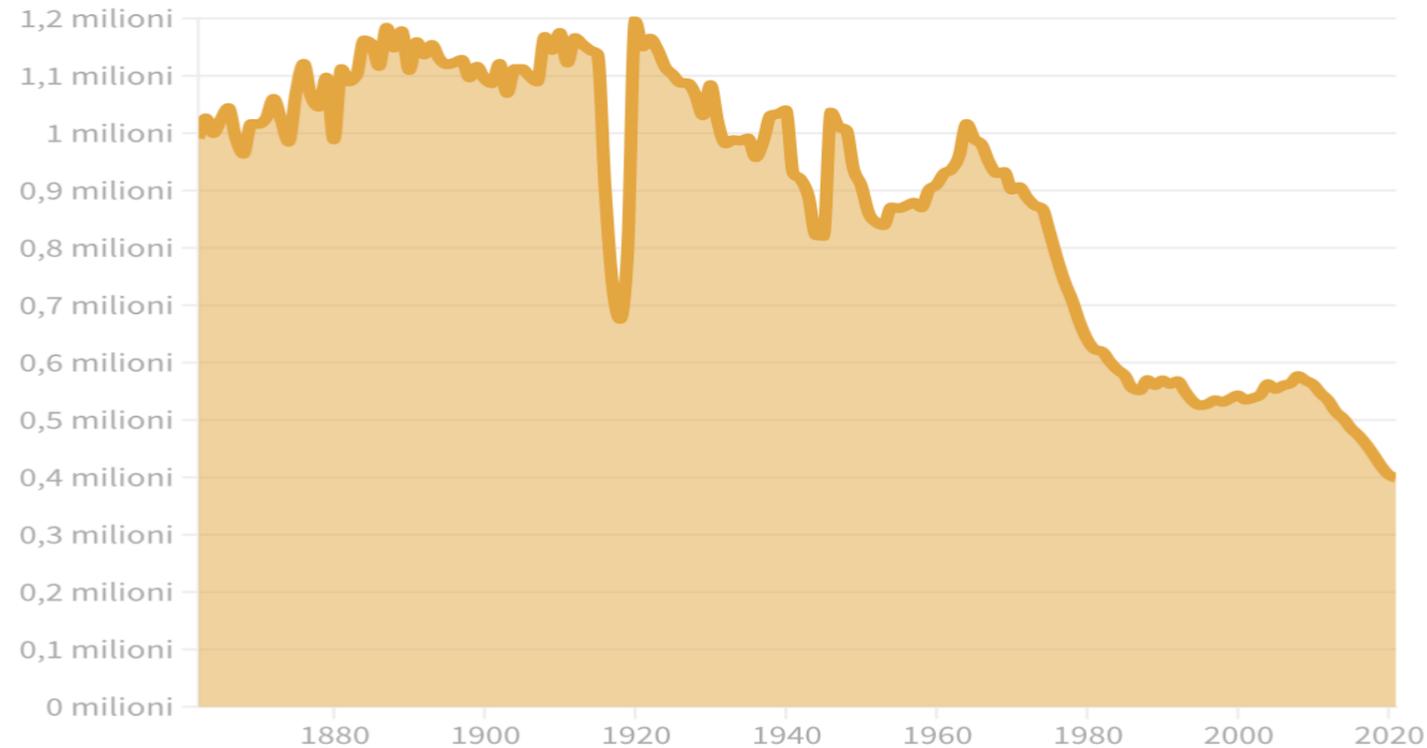
### La previsione della popolazione italiana dal 2021 al 2070



invece tornate a calare più velocemente.



## Le nascite in Italia dal 1861 in poi



Il tasso di fecondità totale, ossia il numero medio di figli per donna in età feconda (tra i 15 e i 49 anni), [è pari a 1,25](#), lontano dalla soglia pari a 2 che permetterebbe di mantenere stabile la popolazione. Il nostro Paese [è sotto questo livello](#) ormai dal 1977.



**PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO**

prevenzione e rimedi

# Pianeta Donna: Cambiamenti



Donne Medico



### Donne Medico



#### LE DONNE MEDICO **SOTTO I 35 ANNI**

Donne Medico

**Regno Unito: 58%** dei medici

**Francia: 60%** dei medici

**Spagna: quasi il 63%** dei medici

**Italia: superiore al 65%** dei medici

*Dati: Ocse (relativi al 2011)*

# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

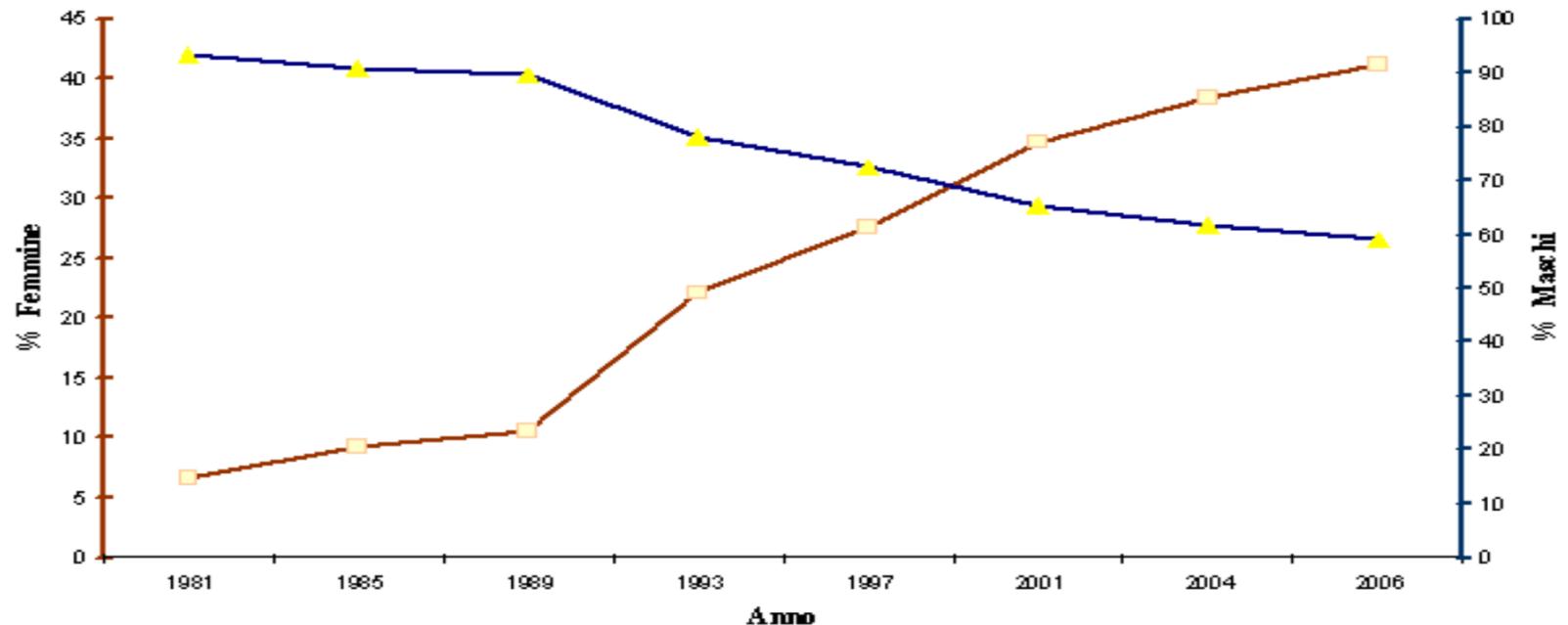
prevenzione e rimedi

## Donna Avvocato



Con riferimento alla professione forense il grafico che segue evidenzia la notevole crescita nel tempo della presenza femminile; se negli anni '80 tale componente faceva registrare quote pari al 6% del totale iscritti all'albo, nel duemila sale al 40% e diviene maggioritaria particolarmente nelle fasce di età giovanili.

Evoluzione temporale del numero avvocati iscritti agli albi



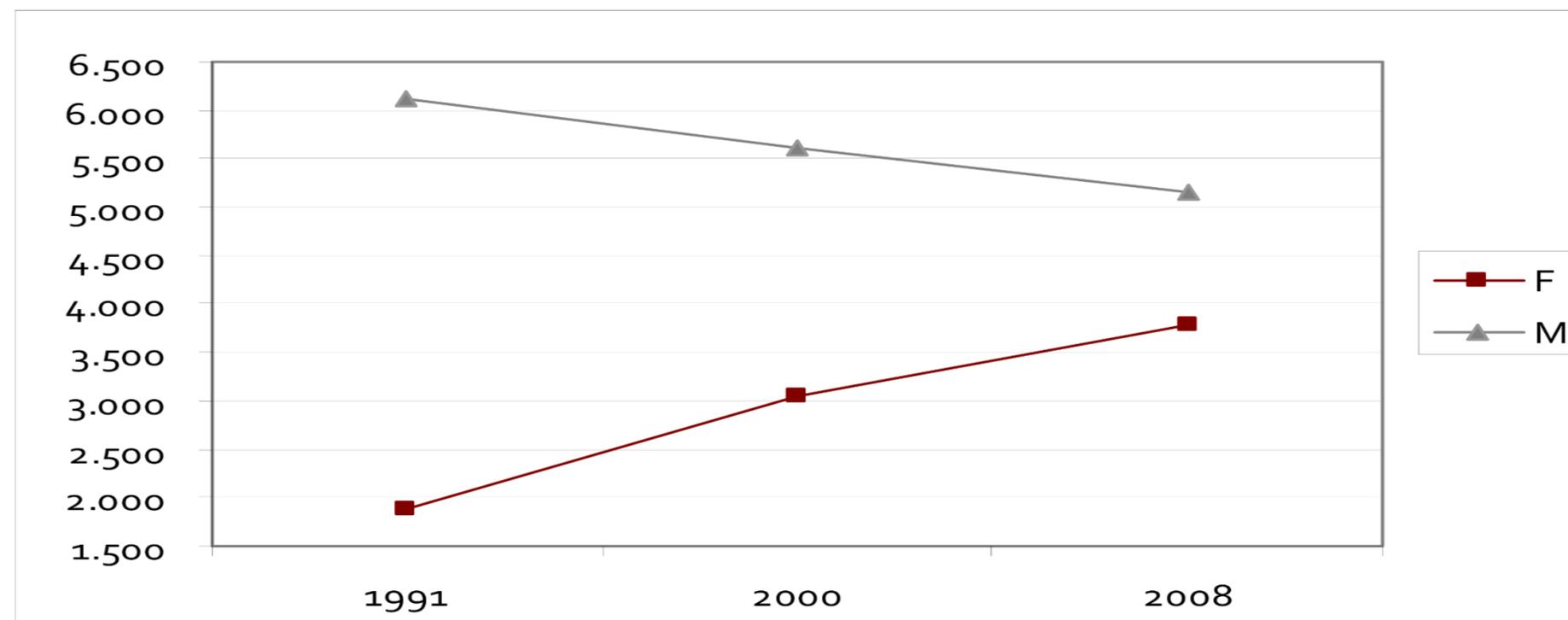
# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

prevenzione e rimedi

## Donne Giudice



Grafico 6 - Magistrati in Italia dal 1991 al 2008 - Uomini/Donne

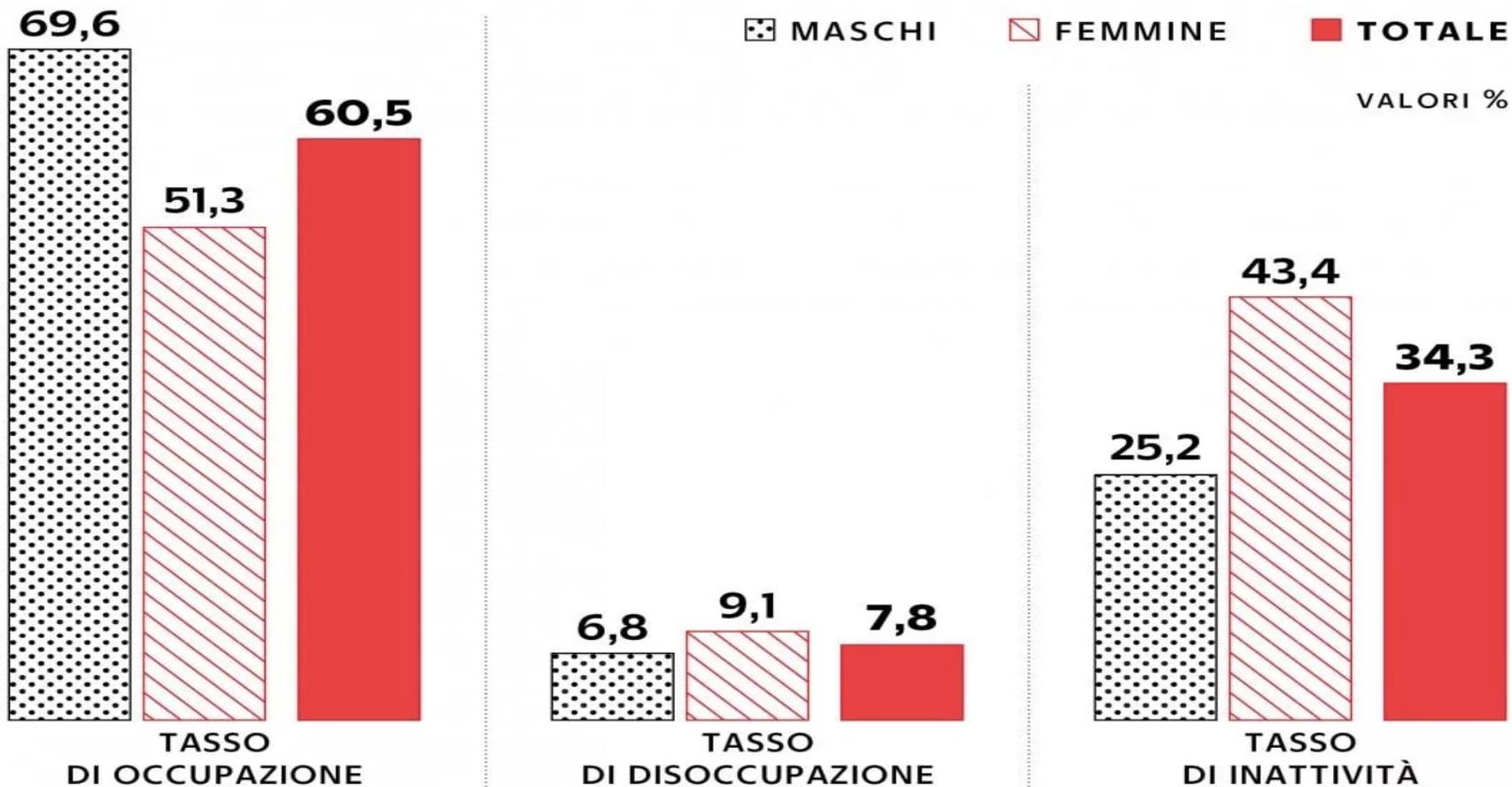


# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

prevenzione e rimedi

## MERCATO DEL LAVORO

GLI INDICATORI PER GENERE

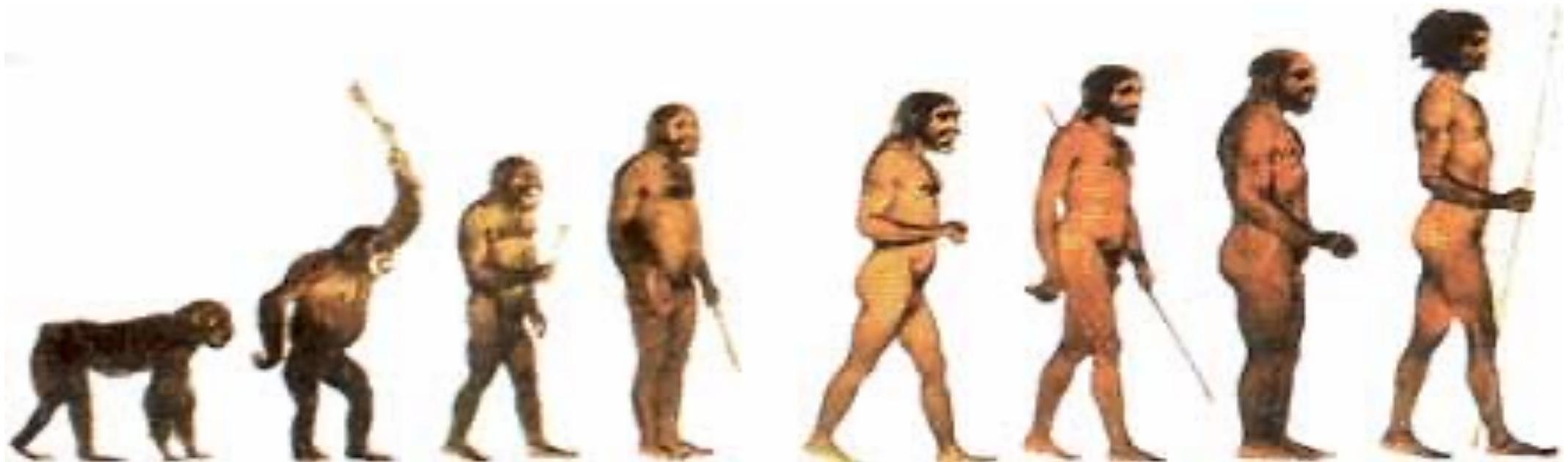


FONTE: ISTAT

**PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO**

prevenzione e rimedi

# Evoluzione della specie umana Charles Robert Darwin



### Eta' riproduttiva della Donna

L'età riproduttiva femminile inizia e finisce con l'arrivo e la scomparsa delle mestruazioni.

Le buone condizioni di qualità della vita hanno senza dubbio prolungato l'età riproduttiva femminile, ma non di molto: se dopo la guerra le donne entravano in menopausa tra i 45 e i 48 anni, oggi il limite statistico si è spostato di un paio di anni e si parla di 48-50, massimo 52 anni.

### Fertilità della donna

La donna raggiunge il picco massimo di fertilità tra i 18 e i 28 anni. Tra i 28 e i 33-35 anni perde qualche punto, dopo i 35 anni la capacità riproduttiva declina.

Passati i 42 anni, essa risulta estremamente ridotta e cessa dopo i 45 anni. In alcuni casi si può arrivare a 48-50 anni, ma sono casi eccezionali, “fuori dalla norma”.

➤ **Le donne nascono già con il loro bagaglio di fertilità che si compone in media di uno-due milioni di ovuli depositati nelle loro ovaie, che raggiungono la maturazione, ogni ciclo mestruale, fino alla menopausa.**

**Una donna di 20 anni ha in genere 200.000 ovuli; a 30 sono già diventati 100.000; a 40 siamo sui 2.000 ovuli.**

# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

prevenzione e rimedi

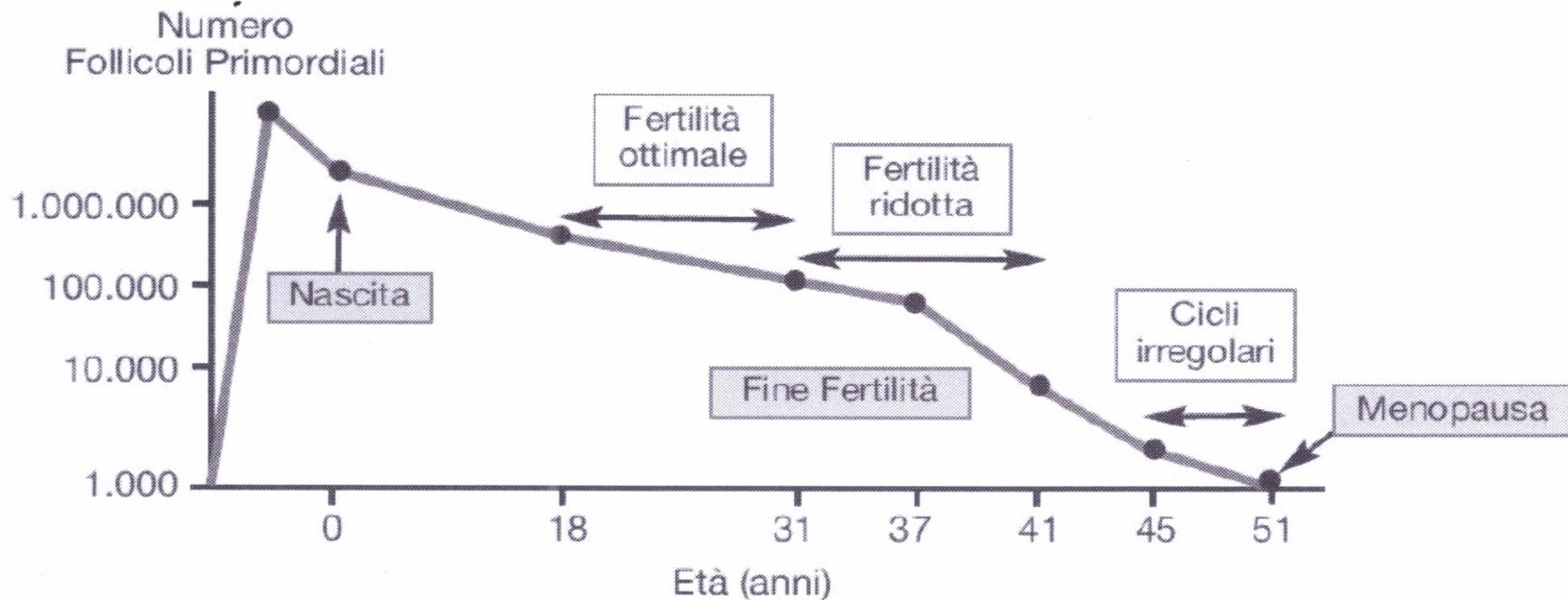


Figura 1. Progressiva riduzione del patrimonio di follicoli primordiali in funzione del fattore età.<sup>31</sup>

### **Età e Gravidanza**

- **L'età media della madre è di 32,6 anni per le italiane mentre scende a 29,4 anni per le cittadine straniere. L'età media al primo figlio è per le donne italiane quasi in tutte le Regioni superiore a 31 anni, con variazioni sensibili tra le regioni del Nord e quelle del Sud. Le donne straniere partoriscono il primo figlio in media a 27,7 anni.**

### **Età e Gravidanza**

- **Ultimi dati confermano per le italiane una percentuale di oltre il 60% dei parti nella classe di età tra 30-39 anni. La regione con il maggior numero di parti di donne over 40 in Italia è la Sardegna (10,48%)**
- **numeri che fanno delle italiane le mamme "più anziane" d'Europa, visto che nel vecchio continente l'età della maternità è ferma attorno ai 30 anni e solo in Svizzera le donne fanno figli tardi quanto noi.**

# Età materna ed aneuploidie ovocitarie

L'aneuploidia è una variazione nel numero dei cromosomi rispetto a quello che normalmente caratterizza le cellule di un individuo della stessa specie.

Origini:

- perdita di un cromosoma durante la mitosi o la meiosi, per esempio se il suo centromero è stato cancellato;
- "fusione" di due cromosomi in seguito a una traslocazione robertsoniana;
- non-disgiunzione meiotica o mitotica: normalmente i cromosomi omologhi (alla meiosi I) o i cromatidi fratelli all'anafase (meiosi II o mitosi) migrano verso i poli opposti; quando questo non avviene si verifica una non disgiunzione dei cromosomi che può interessare sia autosomi che cromosomi sessuali.

L'età materna influenza la frequenza delle aneuploidie ovocitarie. Si calcola che circa il 47% degli ovociti risulti essere aneuploide quando l'età materna è inferiore ai 38 anni e circa il 78% quando l'età materna supera i 40 anni. La maggior parte delle anomalie è dovuta ad una separazione prematura dei cromatidi fratelli.

### **Le aneuploidie complesse aumentano con l'aumentare dell'età materna.**

**Nelle donne più giovani, sono più frequenti le anomalie della prima divisione meiotica rispetto a quelle della seconda.**

**All'aumentare dell'età materna, vi è prima un'equivalenza e poi una predominanza delle alterazioni della seconda divisione meiotica**

**Questo risulta essere particolarmente importante dal punto di vista clinico nei paesi industrializzati per il posticiparsi drammatico dell'età della ricerca di una gravidanza.**

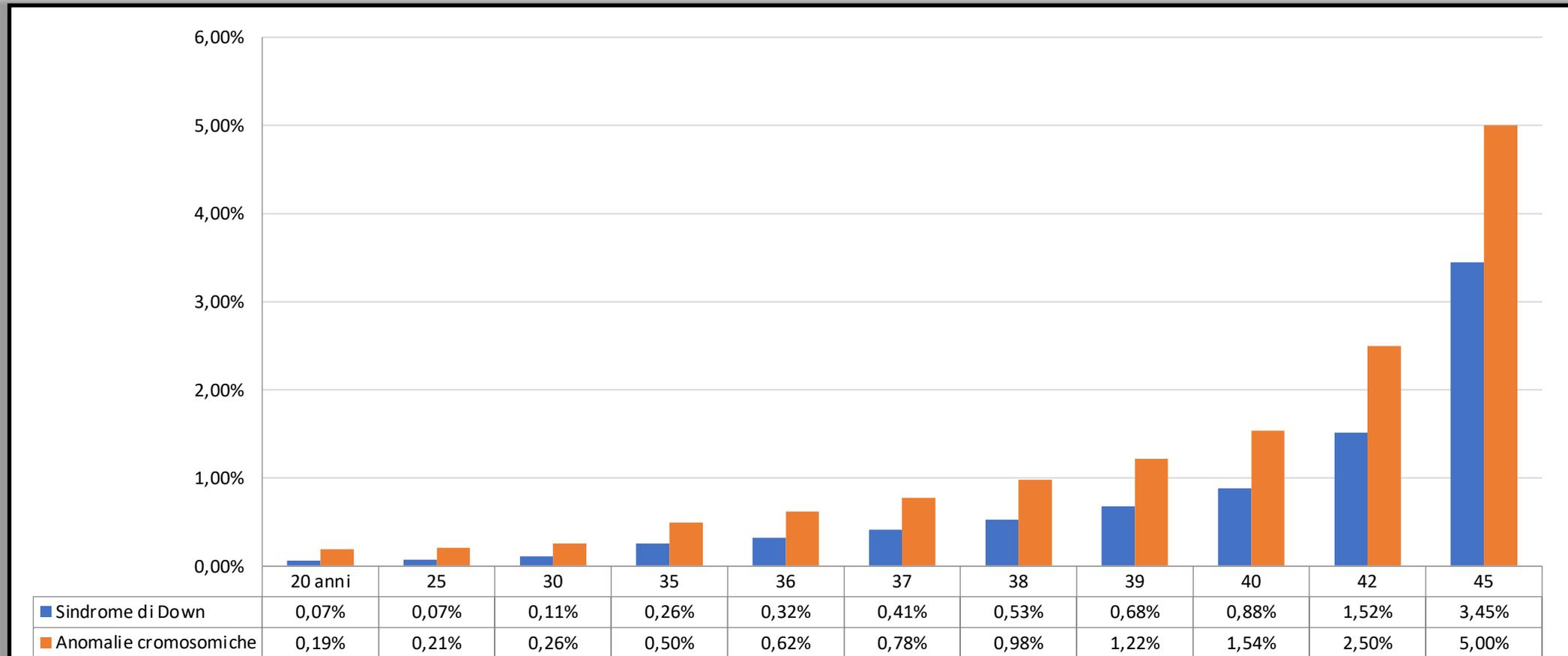
## **Aneuploidie ovocitarie nelle pazienti anziane**

- Maggiore frequenza delle aneuploidie ovocitarie complesse (78 %).**
- Aumento degli errori della meiosi II**
- Aumento degli errori che colpiscono entrambe le meiosi**
- Prevalenza delle trisomie (56%) rispetto alle monosomie (44%) Aumento delle anomalie parziali.**

# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

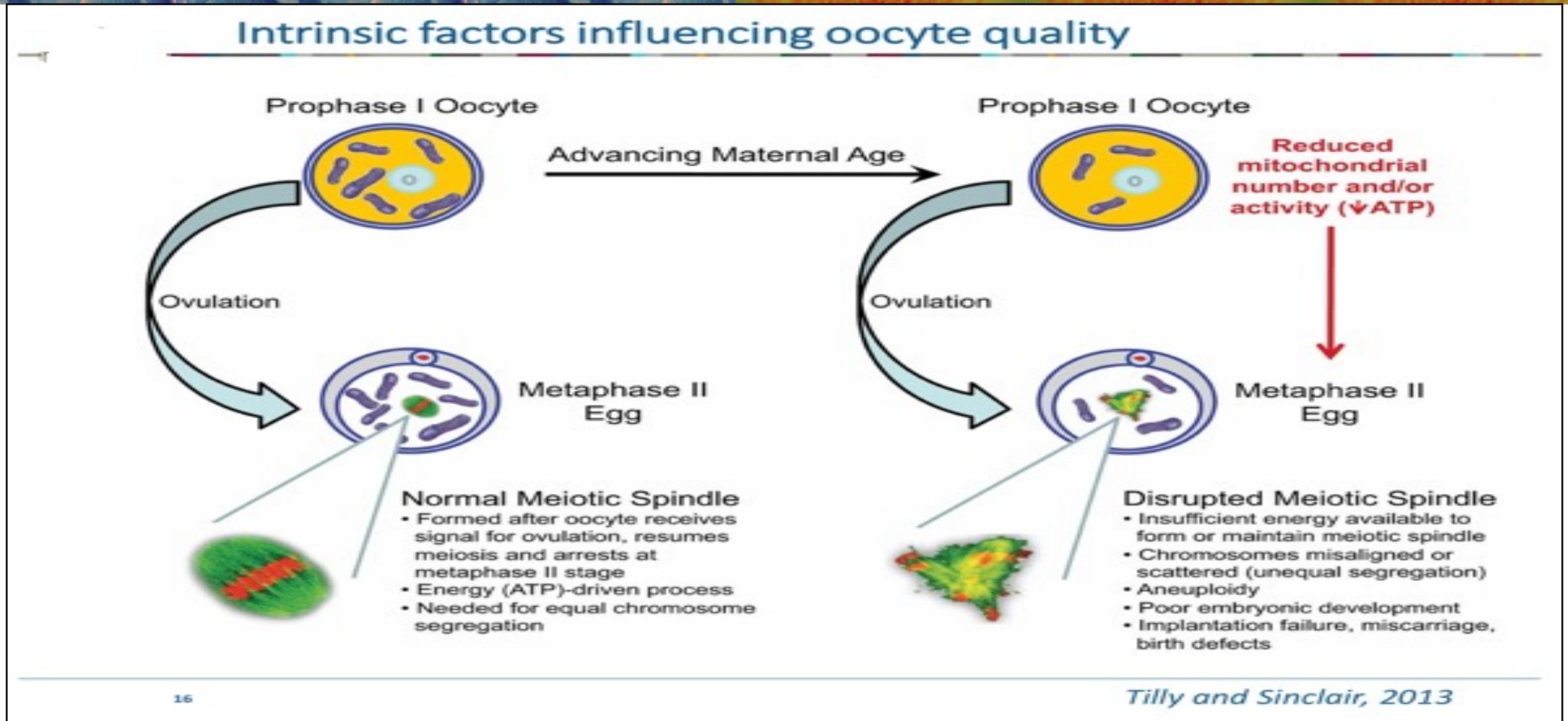
prevenzione e rimedi

## Aneuploidie e gravidanza



# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

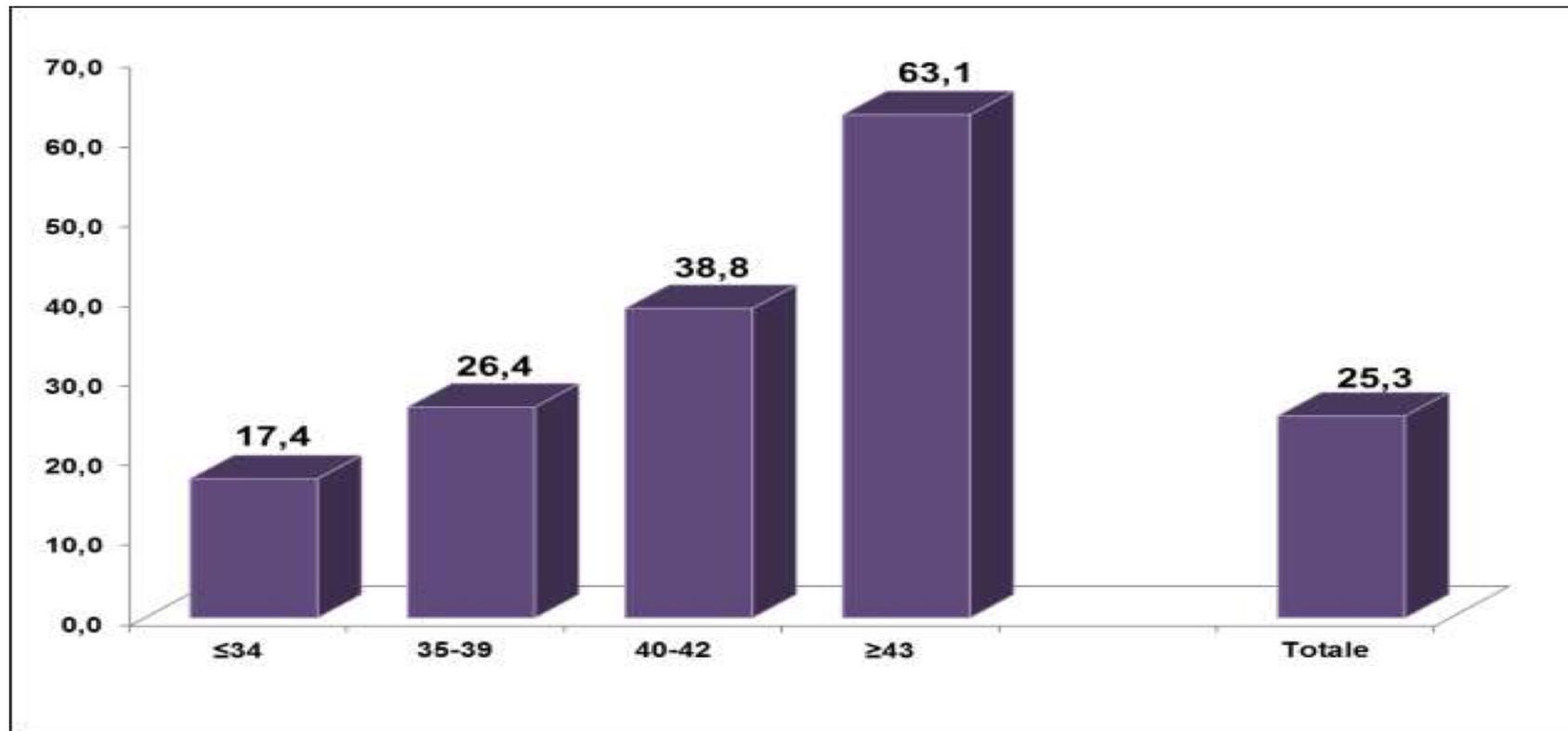
prevenzione e rimedi



# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

prevenzione e rimedi

## Abortività ed età della donna



*Figura 3: Percentuali di esiti negativi di gravidanze solo per le tecniche a fresco secondo le classi di età delle pazienti, nell'anno 2013.*

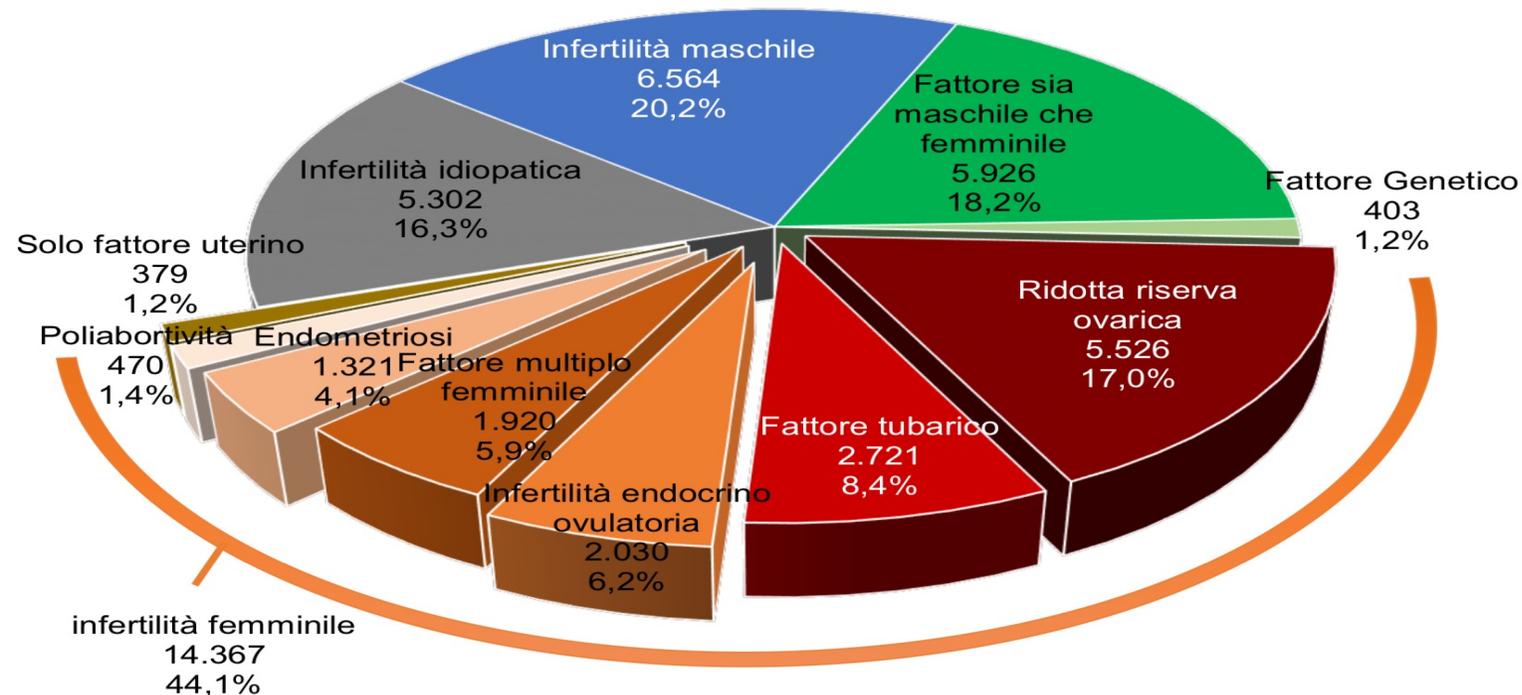
# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

## prevenzione e rimedi

22:34 Gio 19 ott

iss.it

50%



**Figura 8. Indicazioni di infertilità per le 32.562 coppie trattate con tecniche di PMA di II e III livello con trasferimento di embrioni a fresco (FIVET/ICSI) nel 2020.**

# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

## prevenzione e rimedi

09:07 Dom 22 ott

iss.it

92%

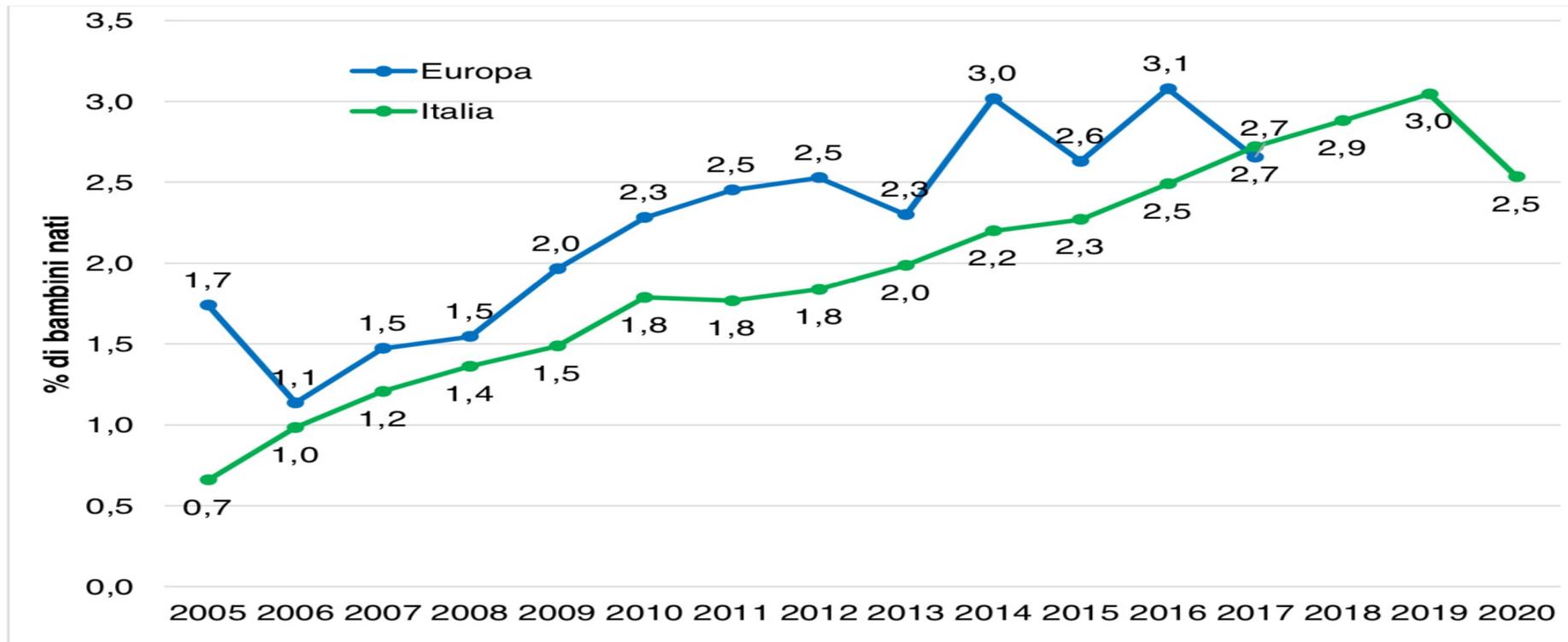


Figura 5. Andamento nel tempo della percentuale di bambini nati vivi da tutte le tecniche di PMA di II e III livello in relazione al numero di bambini nati vivi nella popolazione generale in Italia ed in Europa, 2005-2020

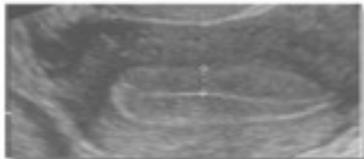
# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

prevenzione e rimedi

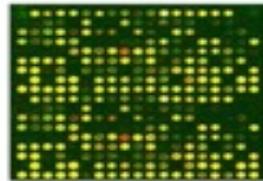
## Implantation



**Embryo quality**



**Endometrial  
receptivity**



**Transfer efficiency**

# **Patologie apparato genitale femminile che aumentano con l'età della donna ed influiscono sulla fertilità**

- **FIBROMI UTERINI**
- **ENDOMETRIOSI-ADENOMIOSI**
- **INFEZIONI**

### **Miomi uterini**

- **Chiamati anche *leiomiomi* o *miomi*, i fibromi uterini sono i più diffusi tumori benigni del tratto genitale femminile per le donne in età fertile, associati ad un'alterazione dell'equilibrio ormonale.**
- **L'incidenza in età riproduttiva è di circa il 25% e aumenta con l'età della donna.**
- **Si stima che colpiscano fino al 40% della popolazione femminile di età compresa tra i 35 e i 55 anni ( 24 milioni di donne nell'Unione Europea e 20 milioni in Nord America)**

### Fibromi uterini

- **I fibromi possono interferire con la migrazione degli spermatozoi, il trasporto dell'ovocita o l'impianto degli embrioni**
  - **Effetti mediati da alterazioni del contorno della cavità uterina e da un'anormale contrattilità uterina**
  - **Causa di un impianto embrionario anomalo**
  - **Alterazioni vascolari endometriali**
  - **Infiammazione endometriale**
  - **Secrezione di sostanze vasoattive**

**ABORITIVITA'**

# **Endometriosi**

- **L'endometriosi può mettere a rischio la fertilità della donna .**
- **Patologia dell'età fertile che aumenta con il procrastinare dell'età della prima gravidanza**
- **La gravidanza in età giovanile previene l'endometriosi**
- **Patologia più frequente nelle donne in carriera in quanto rimandano la ricerca di un figlio**

## Infezioni apparato genitale femminile (PID)

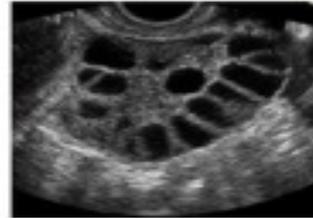
- **La malattia infiammatoria pelvica è un'infiammazione che, nella donna, colpisce il tratto genitale superiore (tube, utero, ovaie, cervice) e i tessuti adiacenti.**
- **A lungo andare la malattia infiammatoria pelvica può danneggiare gli organi riproduttivi fino ad essere responsabile di sterilità.**

# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

## prevenzione e rimedi

### Intrinsic factors influencing oocyte quality

✓ Polycystic ovaries.



✓ Stimulation protocols.



✓ Endometriosis.



✓ Advanced maternal age.



Valutazione della riserva ovarica

Capacità riproduttiva

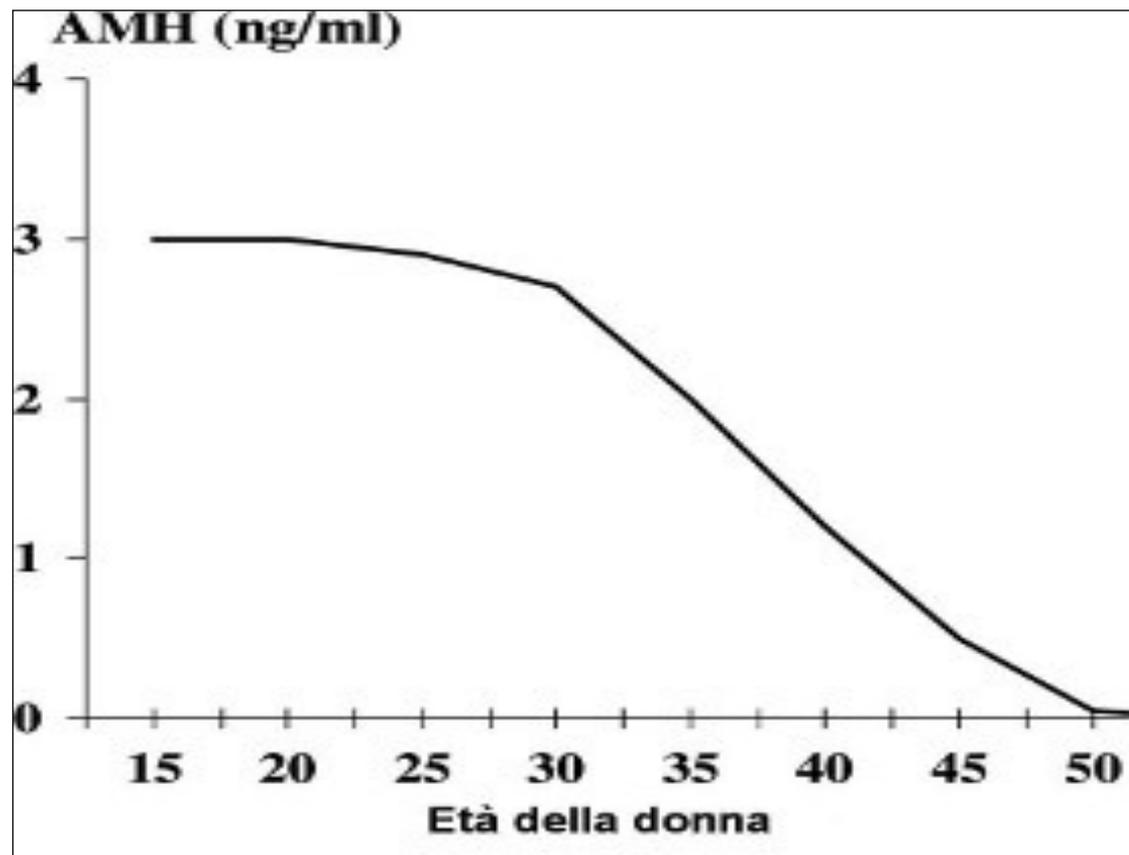
- **FSH (ormone follicolo – stimolante) ed LH (ormone luteinizzante) in 2° - 4° giornata del ciclo**
- **AMH (ormone antimulleriano)**
- **Prolattinemia**
- **TSH**
- **Conta Follicolare Antrale (AFC)**

### FSH

- E' la quantità di FSH circolante che, nei primi giorni di un ciclo mestruale, induce la crescita del follicolo ovulatorio. La sua concentrazione ematica, in questo periodo, sarà nella norma se l'ovaio risponde allo stimolo con lo sviluppo di un follicolo; sarà invece superiore alla norma se l'ovaio non produce follicoli a causa, ad esempio, di una riduzione della <sup>FSH</sup> sua riserva ovarica. Poiché la produzione di questo ormone varia nelle fasi diverse del ciclo ovarico, l'unico momento utile per valutarne i suoi livelli basali è tra il 2° ed il 5° giorno del ciclo mestruale.
- Il valore di FSH ammesso dalle linee guida del ministero della Sanità per redigere un piano terapeutico è:

< 30 mUI/ml

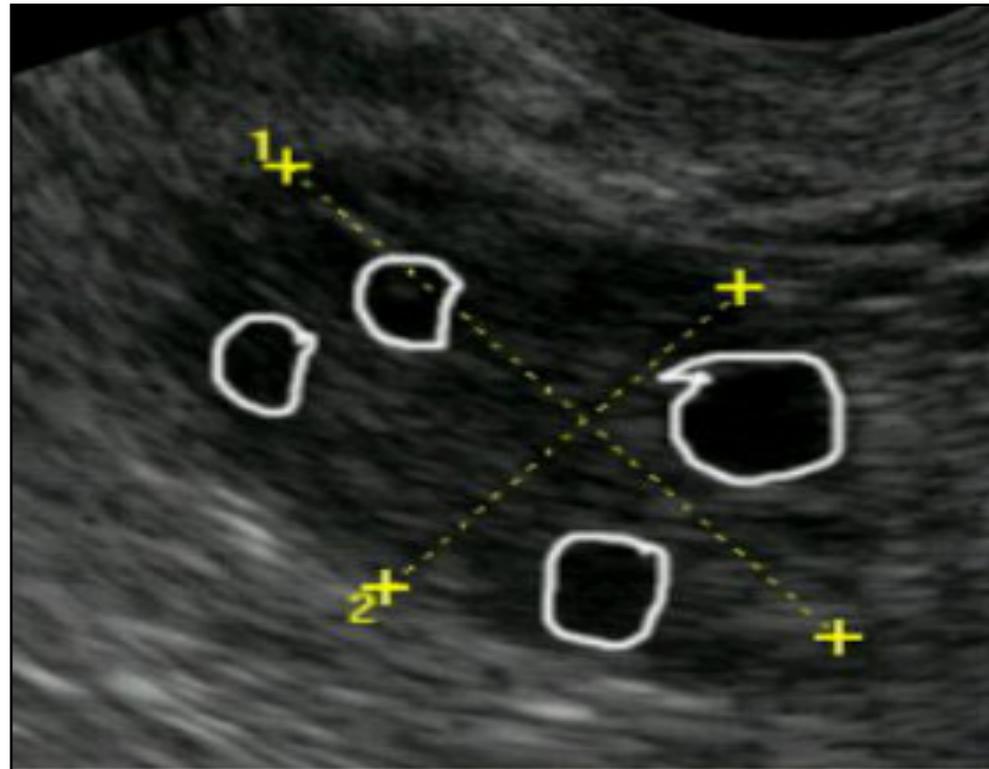
### Valutazione riserva ovarica



**PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO**

prevenzione e rimedi

# Conta Follicolare Antrale (AFC)



# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

prevenzione e rimedi

## Presente

### Sviluppi e percorsi

- Stimolazione ovarica adeguata per indurre una crescita follicolare multipla
- Integratori Myo-inositolo ,DHEA ,Melatonina
- Abbassamento del TSH se  $> 2,5$
- Metformina nelle PCO con obesità
- Aumento dei tentativi e trasferimento di embrioni in 5 giornata blastocisti sia da fresco che da criocongelato dove sono disponibili.
- PGD (preimplantation genetic diagnosis)? ERA test ?
- Ovodonazione (eterologa)

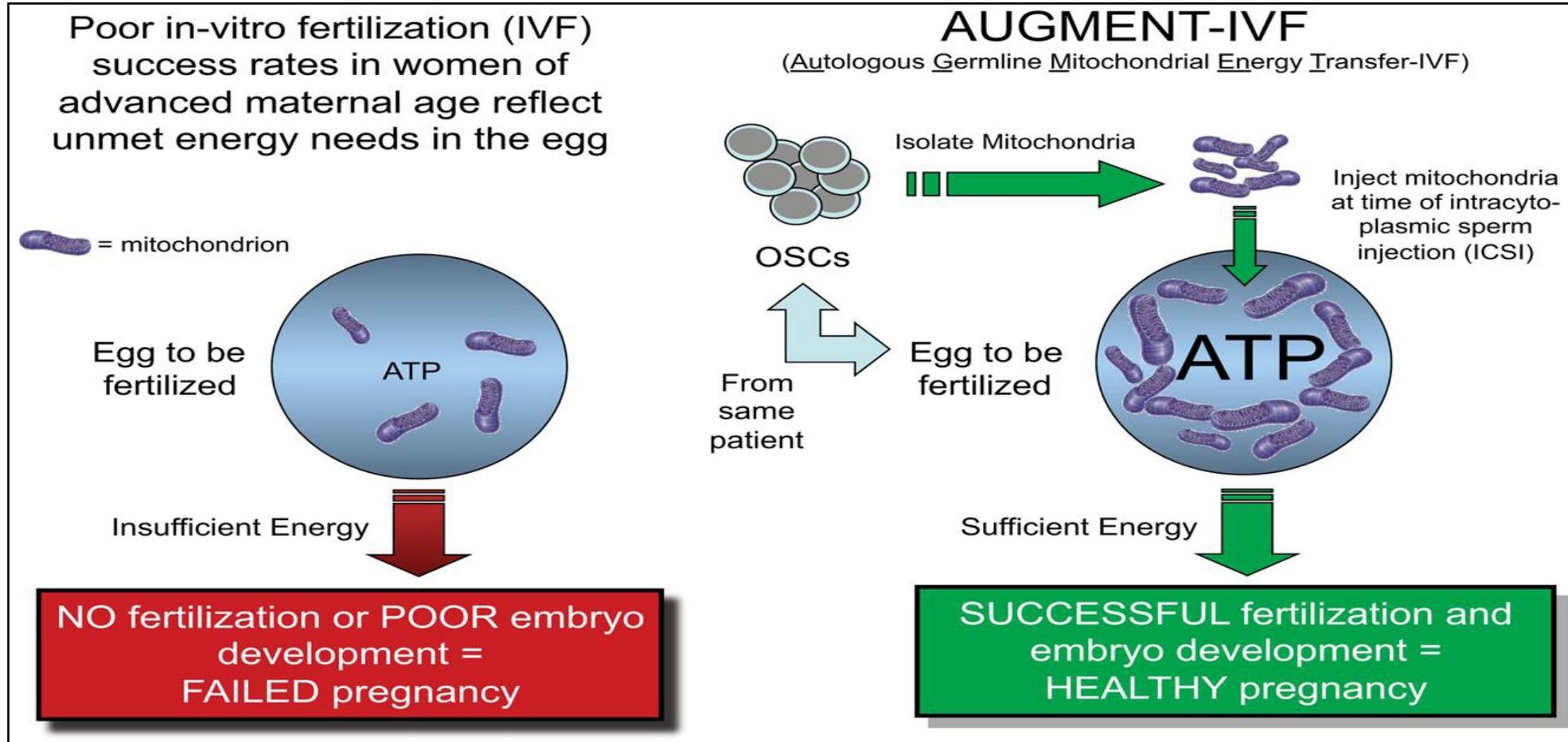
## **Futuro**

- **Politica sociale per la famiglia e la coppia**
- Social Freezing
- La ricerca -Mitochondrial transfer ? plasma ricco in piastrine (PRP) ?  
Oxygenoterapia ?

# PRESERVARE LA FERTILITÀ PER COLTIVARE IL FUTURO

## prevenzione e rimedi

Mitochondrial transfer  
*Tilly and Sinclair, 2013*



**Grazie per la vostra attenzione...**

URO

