



Ministero della Salute

PIANO NAZIONALE PER LA FERTILITÀ

“Difendi la tua fertilità, prepara una culla nel tuo futuro”

Per favorire la natalità, se da un lato è imprescindibile lo sviluppo di politiche intersettoriali e interistituzionali a sostegno della Genitorialità, dall'altro sono indispensabili politiche sanitarie ed educative per la tutela della fertilità che siano in grado di migliorare le conoscenze dei cittadini al fine di promuoverne la consapevolezza e favorire il cambiamento.

Lo scopo del presente Piano è collocare la Fertilità al centro delle politiche sanitarie ed educative del nostro Paese.

A tal fine il Piano si prefigge di:

- 1) **Informare i cittadini** sul ruolo della Fertilità nella loro vita, sulla sua durata e su come proteggerla evitando comportamenti che possono metterla a rischio
- 2) **Fornire assistenza sanitaria qualificata** per difendere la Fertilità, promuovere interventi di prevenzione e diagnosi precoce al fine di curare le malattie dell'apparato riproduttivo e intervenire, ove possibile, per ripristinare la fertilità naturale
- 3) **Sviluppare nelle persone la conoscenza** delle caratteristiche funzionali della loro fertilità per poterla usare scegliendo di avere un figlio consapevolmente ed autonomamente.
- 4) **Operare un capovolgimento della mentalità corrente** volto a rileggere la Fertilità come bisogno essenziale non solo della coppia ma dell'intera società, promuovendo un rinnovamento culturale in tema di procreazione.
- 5) **Celebrare questa rivoluzione culturale** istituendo il “Fertility Day”, Giornata Nazionale di informazione e formazione sulla Fertilità, dove la parola d'ordine sarà scoprire il “Prestigio della Maternità”.

Il lavoro del “*Tavolo consultivo in materia di tutela e conoscenza della fertilità e prevenzione delle cause di infertilità*” ha documentato il profilo multidisciplinare del tema delineando alcuni punti sostanziali per l’elaborazione di un Piano Nazionale per la Fertilità.

L’attuale denatalità mette a rischio il welfare. In Italia la bassa soglia di sostituzione nella popolazione non consente di fornire un ricambio generazionale. Il valore di 1,39 figli per donna, nel 2013, colloca il nostro Paese tra gli Stati europei con i più bassi livelli. Questo determina un progressivo invecchiamento della popolazione. In un passato relativamente recente la fecondità tardiva riguardava la nascita del terzo o quarto figlio. Negli ultimi anni la maternità ad età elevate accade sempre più frequentemente per la nascita del primogenito. Il peso della cura dei bambini è molto rilevante per le donne più istruite e con lavori di responsabilità che si confrontano con alti costi opportunità e si trovano a dover ridurre la loro attività lavorativa. Il ritardo alla nascita del primo figlio implica un minor spazio di tempo, ancora disponibile, per raggiungere il numero desiderato di figli. La combinazione tra la persistente denatalità ed il progressivo aumento della longevità conducono a stimare che, nel 2050, la popolazione inattiva sarà in misura pari all’84% di quella attiva. Questo fenomeno inciderà sulla disponibilità di risorse in grado di sostenere l’attuale sistema di welfare, per effetto della crescita della popolazione anziana inattiva e della diminuzione della popolazione in età attiva.

Va evidenziato che la contrazione della fecondità riguarda tutti gli Stati UE. Anche i Paesi anglosassoni, la Francia e i Paesi del nord Europa, che hanno attuato importanti politiche a sostegno della natalità, restano comunque al di sotto della soglia di sostituzione (2.1, comunemente definito “numero medio di figli per donna”, che consente a una nazione di fornire un ricambio generazionale) con differenze di pochi decimi di punto rispetto alla media UE, pure se registrano più alti tassi di natalità rispetto all’Italia o alla Germania.

Il nostro Paese si pone quindi all’interno di una tendenza comune nel continente, dovuta non solo a fattori sanitari ed economici ma anche e soprattutto culturali e sociali, la cui analisi dettagliata esula dal presente Piano della Fertilità; fattori che comunque meriterebbero di essere approfonditi con attenzione.

La salute riproduttiva inizia nel bambino. Nel bambino e nella transizione dall’infanzia all’adolescenza si attuano numerose trasformazioni fisiche e psicologiche, che si svolgono sequenzialmente fino al conseguimento della maturazione sessuale e della capacità di procreare. Questo momento di grande trasformazione di per sé può favorire l’insorgenza di anomalie del sistema riproduttivo che determinano infertilità nell’adulto. Per questo motivo gli adolescenti e le adolescenti vanno seguiti dal pediatra e, insieme alla famiglia, educati a divenire autonomi e ad avere maggiore responsabilità per la propria salute ed in particolare per la propria sessualità come forma elevatissima di comunicazione umana che coinvolge l’interessa dell’essere. Fin dall’adolescenza la funzione riproduttiva va difesa evitando stili di vita scorretti ed cattive abitudini (come ad esempio il fumo di sigaretta e l’alcool), particolarmente dannose per gli spermatozoi e per gli ovociti. E’ essenziale inoltre evitare, fin dall’infanzia, l’obesità e la magrezza eccessiva e la sedentarietà, oltre a fornire strumenti educativi ed informativi agli adolescenti per evitare abitudini che mettono a rischio di infezioni sessualmente trasmesse o gravidanze indesiderate.

L'età femminile governa la fertilità. Le giovani donne devono sapere che la “finestra fertile” femminile è limitata e vulnerabile e che la qualità degli ovociti si riduce al crescere dell'età particolarmente dopo i 35 anni quando concepire un bambino diventa progressivamente sempre più difficile.

Le malattie generali e le malattie genitali insidiano la fertilità. Condizioni ambientali, professionali e iatrogene possono esporre a tossici ambientali con effetti avversi sulla salute. Il sistema riproduttivo è particolarmente vulnerabile alle “interferenze” provenienti dall'ambiente in alcuni periodi critici e sensibili dello sviluppo biologico. Le disfunzioni ovulatorie si associano a buona prognosi riproduttiva e possono essere curate con successo. Le infezioni pelviche, acute o subacute, spesso trasmesse per via sessuale, possono compromettere la fertilità della donna, attraverso un danno della funzione tubarica. Gli anticoncezionali di barriera e il tempestivo impiego dei presidi medici possono prevenire o ridurre i danni sulla fertilità femminile ma non sono sufficienti senza un comportamento sessuale consapevole e responsabile. I fibromi sono la lesione uterina più frequentemente osservata durante il periodo fertile. In generale i miomi uterini possono ridurre la fertilità o causare un aumento di abortività in relazione alle dimensioni, al numero ed alla collocazione anatomica; nella maggior parte dei casi sono suscettibili di correzione chirurgica.

L'endometriosi si associa ad infertilità femminile, oltre che ad altri sintomi, che possono ridurre fortemente la qualità della vita della donna. Il trattamento medico-chirurgico della patologia può essere molto complesso. Una rilevante percentuale di donne con tale patologia ricorre all'aiuto medico per il concepimento. Le patologie tubariche lievi e moderate sono correggibili chirurgicamente, mentre le forme severe implicano il ricorso alla fecondazione in vitro.

La medicina con la PMA può aiutare la fertilità naturale ma non sostituirla. Le tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) rappresentano un'opzione per il trattamento della sterilità, ma non sono sempre in grado di dare un bambino. Anche per i trattamenti di PMA l'età della donna rappresenta il fattore che più riduce la possibilità di avere un bambino: dopo i 45 anni la possibilità di avere un bambino con i propri ovociti attraverso le tecniche di PMA è aneddotica.

La fertilità può essere difesa dal cancro. I tumori colpiscono anche in giovane età interrompendo quindi il progetto di genitorialità. Inoltre i trattamenti antitumorali possono avere un'attività più o meno tossica sull'ovaio e testicolo. Team di specialisti dovrebbero fare il counselling appropriato e proporre la giusta tecnica di preservazione della fertilità per il caso specifico.

I punti salienti focalizzati dal Tavolo consultivo portano all'individuazione di alcuni obiettivi prioritari del Piano Nazionale per la Fertilità che siano in grado di perseguire effetti sulla popolazione, sugli operatori sanitari e sui media favorendo la tutela della fertilità, divulgando le conoscenze scientifiche e costruendo la consapevolezza che la salute riproduttiva è alla base del benessere fisico, psichico e relazionale dei cittadini.

OBIETTIVI del PIANO

Il Piano si prefigge **obiettivi formativi-informativi** ed **obiettivi sanitario-assistenziali**.

OBIETTIVI FORMATIVI-INFORMATIVI

Gli obiettivi informativi e formativi hanno per destinatari i cittadini in generale, le famiglie, gli insegnanti e gli operatori sanitari. Si propone un progetto di educazione e di didattica riproduttiva che preveda corsi di formazione sulla fisiologia e la patologia riproduttiva, strumenti informatici e mediatici indirizzati alla popolazione e alla medicina di base, conferenze, trasmissioni radio e televisive che producano cultura e consapevolezza popolare in tema di salute riproduttiva.

Avanziamo l'idea innovativa di organizzare incontri formativi per la Cittadinanza, realizzati da Università e Aziende Sanitarie in collaborazione con i Comuni e le Regioni ed il coinvolgimento delle Associazioni dei Cittadini. L'ipotesi è quella di varare una sorta di sperimentazione nella quale le Università (ed in particolare le Scuole di Medicina), le Aziende Ospedaliere (e specificamente i Dipartimenti Materno-Infantili), le Aziende Ausl (ed in particolare i Consultori), vadano sul campo per incontrare non più solo gli studenti e/o i pazienti, bensì la gente comune, mettendo a disposizione un'informazione qualificata, in forma divulgativa ed accessibile, per avviare una autentica rivoluzione culturale calata nella vita di tutti i giorni di tutte le persone e attenta ai cambiamenti sociali e culturali e al bisogno di benessere, di salute piena ed integrale dei cittadini.

Inoltre, il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca con il Ministero della Salute potrebbero prevedere l'Istituzione di un Master post specialistico di Alta Formazione in Medicina della Fertilità. Tali strutture universitarie potrebbero annoverarsi tra i consulenti cui rivolgersi per la realizzazione, secondo le modalità esistenti, dei corsi di formazione e aggiornamento professionale per i medici di medicina generale e pediatri di libera scelta in accordo con le relative Federazioni e i vari specialisti del settore (ginecologi, oncologi, endocrinologi, ostetriche, ecc).

PROGETTO FORMATIVO

1) Incontri formativi per i cittadini

I cittadini, indipendentemente dal livello culturale e dall'impiego lavorativo, hanno idee vaghe e sovente errate sugli elementi persino basilari della funzione riproduttiva. Esiste una carenza di fondo delle conoscenze relative al funzionamento del ciclo mestruale, al periodo fertile del ciclo, ai segni di identificazione della fertilità, all'estensione della fertilità femminile nell'arco della vita, agli effetti delle cattive abitudini nella vita quotidiana e agli eventi di varia natura, comprese alcune scelte contraccettive, che possono compromettere la fertilità.

Le informazioni sulla riproduzione vengono talvolta raccolte dalla divulgazione mediatica in modo non corretto, spesso addirittura fuorviante. Non sempre ciò che viene veicolato dai media è infatti corretto sotto il profilo scientifico o sufficientemente chiaro da non creare fraintendimenti e la criticità maggiore in tal senso viene dai social media e da Internet dove si trovano milioni di informazioni non certificate e non attendibili.

Un esempio di convinzioni errate nelle persone è che, attualmente, sia possibile avere un figlio anche in età avanzata semplicemente attraverso le tecniche di PMA, poiché le notizie di gravidanze in donne anche di oltre sessanta anni sono state enfatizzate dai Media in assenza di chiarezza e consapevolezza che si tratti di ovodonazione.

E' necessario, quindi, un progetto nel quale le redini della informazione e della formazione siano tenute da esperti che veicolino concetti riproducibili di base semplici, comprensibili, memorizzabili ed interiorizzabili per le scelte personali di pianificazione familiare.

L'erogazione di queste nozioni dovrebbe essere fatta da personale medico con specifica preparazione, in attività sul territorio cittadino, come ad esempio i medici di medicina generale, i medici e operatori consultoriali, i pediatri, i ginecologi in collaborazione con le Università e le Aziende sanitarie. L'organizzazione e la pubblicizzazione delle attività di formazione dovrebbero essere coadiuvate da cittadini responsabili di attività distrettuali come ad esempio i presidenti di Quartiere.

Il progetto può prevedere l'organizzazione di 3 corsi l'anno indirizzati ai cittadini con particolare attenzione alle famiglie con figli piccoli o adolescenti, agli insegnanti, alle coppie alla ricerca di un figlio.

I corsi dovrebbero comprendere nozioni in linguaggio semplice e divulgativo su:

- a) anatomia, fisiologia e patologia del Sistema Riproduttivo;
- b) epidemiologia del rischio riproduttivo e descrizione delle curve di fertilità naturale in relazione all'età;
- c) prevenzione della sterilità fin dall'infanzia;
- d) prevenzione della sterilità in relazione al rischio professionale e alle cattive abitudini
- e) terapie della sterilità con descrizione semplice ma esauriente delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), dalle più semplici come l'induzione dell'ovulazione e l'inseminazione intrauterina, alle più complesse come la fecondazione extracorporea con prelievo degli ovociti dalle ovaie ed eventuale prelievo degli spermatozoi dai testicoli; descrizione dei risultati concretamente ottenibili e dei rischi possibili; strumenti di valutazione ad opera del paziente dell'attendibilità ed affidabilità di un Centro di Sterilità e PMA.

2) Corsi per i Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta

I medici di medicina generale ed i pediatri di libera scelta sono le colonne portanti della medicina più vicina ai bisogni sanitari quotidiani dei cittadini.

L'attenzione alla tutela della fertilità, ed alle problematiche ad essa connesse, rappresenta uno dei capitoli più importanti nel rapporto fiduciario tra il cittadino e il suo medico

curante, per le numerose implicazioni di carattere fisico, psichico, relazionale e sociale che essa comporta.

E' quindi opportuno promuovere per gli operatori sanitari, in primis per i medici di medicina generale e per i pediatri di libera scelta, anche in collaborazione con gli Ordini professionali, le Federazioni e le Società scientifiche, eventi formativi nell'ambito del sistema nazionale di educazione continua in medicina (ECM), finalizzati all'acquisizione di conoscenze e competenze tecnico - professionali nonché di modalità comunicative efficaci sia sulla prevenzione dell'infertilità nell'età pediatrica e nell'età adulta sia sulla tutela della fertilità, anche rispetto all'adozione di corretti stili di vita e all'impatto che sulla fertilità possono avere trattamenti farmacologici per affezioni temporanee o patologie concomitanti. E' indispensabile prevedere per tutti gli operatori sanitari, un aggiornamento continuo sulle tematiche connesse alla fertilità, dalle malattie sessualmente trasmesse e il loro effetto negativo sulla fertilità di coppia e generalmente sullo stato di salute dell'individuo, al trattamento dei miomi uterini fino all'endometriosi per la donna, così come le più comuni patologie genitali maschili che in passato venivano intercettate grazie alla visita di leva.

I crediti formativi conseguiti andranno a far parte di dossier formativi coerenti con gli obiettivi assistenziali delle varie figure professionali, anche di diverse specialità, interessate per la trasversalità della materia trattata. Proprio per questa peculiarità è opportuno promuovere la formazione degli operatori sanitari alle modalità di lavoro multiprofessionale. Più in generale, inoltre, anche per questo settore è appropriato promuovere la formazione all'audit clinico, quale strumento di valutazione della qualità degli interventi e delle cure erogate, e garantire che gli eventi formativi siano improntati a rigorosi criteri di qualità e di verifica.

Per quanto attiene più specificatamente ai Medici di medicina generale, la tutela della fertilità andrà ricompresa anche negli obiettivi didattici e nei programmi delle attività teoriche e pratiche del corso di formazione specifica in medicina generale.

E' proprio la consapevolezza del ruolo cruciale da essi svolto nel primo approccio alle necessità riproduttive delle coppie che deve indurre con urgenza all'organizzazione di un progetto didattico finalizzato che consenta ai medici di medicina generale di diventare essi stessi insegnanti protagonisti dei corsi per la popolazione. Per i medici di famiglia, nell'ambito della nuova organizzazione della Medicina Generale, così come prevista dalla legge n. 189 del 2012 e dall'Accordo Collettivo Nazionale competente, si ipotizza l'individuazione di medici di medicina generale sensibilizzati e formati nella Medicina della fertilità, responsabili e referenti del tema, uno per ciascuna Aggregazione Funzionale Territoriale (AFT), con compiti formativi nei confronti dei colleghi operanti nella medesima AFT e divulgativi, oltre che assistenziali, nei confronti della popolazione assistita.

Il progetto dovrebbe prevedere 3 corsi l'anno per i medici di medicina generale ed i pediatri di libera scelta. I corsi dovrebbero comprendere informazioni di livello professionale sui medesimi argomenti dei corsi destinati ai cittadini.

Inoltre, per i pediatri di libera scelta, potrà essere effettuato un ulteriore progetto di formazione e aggiornamento professionale, su scala nazionale, in tema di individuazione precoce delle più comuni patologie dell'apparato riproduttivo ad insorgenza nell'infanzia e nell'adolescenza, per intercettarle e trattarle tempestivamente.

3) Corsi per Oncologi, Ematologi e Onco-ematologi pediatrici

Tra gli eventi che maggiormente possono mettere a repentaglio la salute riproduttiva ci sono le malattie neoplastiche. Alcune neoplasie di per sè, e comunque in generale le terapie antineoplastiche, possono danneggiare irreparabilmente la capacità riproduttiva. Di fatto la corretta informazione su questi possibili effetti della malattia neoplastica non viene regolarmente fornita ai pazienti. I medici preposti alla diagnosi e terapia dei tumori (oncologi medici, chirurghi, radioterapisti, immunologi ecc.) non sono sempre pronti e nelle condizioni di dare questa informazione e, a volte, non sono sufficientemente al corrente dell'interazione tra neoplasia e riproduzione e delle possibilità di proteggere la fertilità dall'evento neoplastico.

L'obiettivo di Corsi di Medicina della Riproduzione per Oncologi si prefigge la collaborazione consapevole ed informata coi medici specialisti che fronteggiano in prima linea il rischio riproduttivo dei pazienti oncologici. I corsi dovrebbero prevedere l'illustrazione dei rischi riproduttivi legati alla malattia neoplastica e di quelli determinati dalle terapie antineoplastiche. Dovrebbero, inoltre, essere date informazioni sulle attuali moderne possibilità di tutelare la fertilità nei pazienti oncologici come la crioconservazione di ovociti e spermatozoi e di tessuto ovarico e testicolare.

PROGETTO INFORMATIVO

1) Media e campagna di comunicazione

Sul tema della fertilità i media (giornali, televisioni, radio, internet, social network) e gli opinion leader rivestono un ruolo fondamentale nell'informazione e nella sensibilizzazione della popolazione e nell'orientamento dei comportamenti.

E' necessario utilizzare questi strumenti per veicolare informazioni chiare e corrette, sgombrando il campo da equivoci che inducono in errore le persone celebrando, ad esempio, le nuove tecniche di procreazione come infallibili e percorribili senza limitazione di tempo. Non si può lasciare credere a donne (e uomini) che con l'aiuto di queste tecniche si possa procreare per tutta la vita, nè si può considerare il fattore economico l'unico elemento determinante nel rinvio di una gravidanza.

Il ruolo attivo da assumere per orientare correttamente la comunicazione è decisivo da due punti di vista: diffondere una informazione corretta e semplice sul tema della fertilità, scevra da condizionamenti ideologici, in grado di fare operare alla donna e alle coppie una scelta consapevole; veicolare una informazione che promuova un clima di fiducia, scevra da sensazionalismi, anche attraverso la diffusione di *good news*.

Il messaggio da divulgare non deve generare ansia per l'orologio biologico che corre – il tempo costituisce già per la donna moderna un fattore critico quanto piuttosto deve incentrarsi sul valore della maternità e del concepimento e sul vantaggio di comprendere ora, subito, che non è indispensabile rimandare la decisione di avere un figlio.

I giornali non sono più il mezzo migliore per raggiungere i giovani: dai dati Censis sui consumi mediatici giovanili risulta che tra i giovani la quota di utenti della Rete arriva al

91,9% e che essi si muovono con disinvoltura nel mondo social (il 77,4% degli Under 30 è iscritto a Facebook, il 72,5% usa You Tube e il 40,7% guarda la web Tv).

Solo la televisione continua ad avere una quota complessiva di telespettatori di tutte le fasce di età che coincide con la quasi totalità della popolazione (96,7%).

All'estero, le campagne rivolte ai giovani utilizzano gli strumenti sopracitati. Il linguaggio adottato è diretto e chiarissimo. In alcuni Paesi come l'Australia la comunicazione è stata molto forte: "Dopo una certa età rischi di non avere più figli" facendo leva sul registro emotivo oltre che su quello informativo. Il senso di questi messaggi non lascia spazio a fraintendimenti. Uno dei possibili veicoli di diffusione sono i siti web dedicati, peraltro economici e facilmente praticabili. E' necessario però che i messaggi vengano reiterati per produrre non solo effetti a breve termine ma anche a lungo termine, adottando tutti gli strumenti ritenuti più idonei a tal fine.

Ovviamente si debbono trovare registri comunicativi e un linguaggio adatto ai target da raggiungere, che passi attraverso i media da loro più utilizzati e non venga percepito come moralistico. Per i giovani è particolarmente importante anche l'interattività del mezzo e la pronta risposta, in linea con una modalità 2.0. Via libera quindi a Web tv e Social Network.

Per il pubblico meno giovane, appare potenzialmente efficace proporre rubriche interattive dedicate su Televisione e Radio, rubriche fisse su Quotidiani e Settimanali e la diffusione di opuscoli ad hoc.

Utili per tutte le fasce di età spot Tv e Radio considerato il largo utilizzo di questi mezzi (utenza complessiva della televisione 96,7%; utenza complessiva della radio 83,9% degli italiani- *Fonte 12° Rapporto Censis*).

2) "FERTILITY DAY" La Giornata Nazionale di informazione e formazione sulla Fertilità

L'istituzione di una Giornata nazionale dedicata al tema della fertilità "Fertility day" rappresenta un'occasione per richiamare l'attenzione di tutta l'opinione pubblica sul tema. Può diventare una proposta d'incontro sul tema della fertilità con i giovani, gli insegnanti, le famiglie, i medici, coinvolgendo proprio questi ultimi in una serie di iniziative a partire dagli stessi studi medici. Si tratta di mettere a fuoco con grande enfasi il pericolo della denatalità, la bellezza della maternità e paternità, il rischio delle malattie che impediscono di diventare genitori, l'aiuto della Medicina per le donne e per gli uomini che non riescono ad avere bambini, prima che sia troppo tardi.

Si propone l'evento su scala nazionale per il prossimo 7 maggio 2016, con successiva cadenza annuale, in tutte le città che aderiranno, con il coinvolgimento dei Sindaci dei Comuni, degli Ordini dei Medici, delle Società Scientifiche, delle Farmacie, delle Scuole e delle Famiglie. Gli eventi formativi si terranno nei teatri locali e in stands appositamente allestiti nelle piazze.

3) Operatori Sanitari

Gli operatori sanitari operanti sul territorio, in particolare i medici di famiglia, i pediatri di libera scelta e gli specialisti della salute riproduttiva, svolgono un ruolo fondamentale nel veicolare messaggi per la promozione e la tutela della fertilità e per la diagnosi precoce di

patologie che possono comprometterla. Sono infatti queste le prime figure professionali che l'uomo/la donna consultano quando insorgono sintomi dolorosi o in caso d'infertilità. In particolare la figura del medico di famiglia, l'unica in campo sanitario pubblico legata al cittadino da un atto di scelta fiduciaria e che in tutte le indagini campionarie (Istat, Swg, Ispo, Doxapharma) degli ultimi dieci anni ha costantemente avuto una percentuale di gradimento superiore al 90%, spalmato su tutte le età e su tutte le estrazioni sociali, si identifica per essere particolarmente adatta a promuovere una coscienza finalizzata a favorire la tutela della fertilità e la consapevolezza dell'importanza della salute riproduttiva e dei suoi tempi fisiologici anche nella popolazione in età fertile oltre che a identificare e seguire le patologie che possano configgersi con questo aspetto della salute della popolazione. Inoltre la accertata caratteristica del rapporto di fiducia, che vede quasi 7 italiani su 10 aver fatto la scelta del proprio medico di famiglia almeno da 10 anni (ISPO 2010), consente di poter contare su un contatto con la popolazione stabile, oltre che capillarmente diffuso, presupposto facilitante per qualsiasi campagna di promozione della salute.

Anche i pediatri svolgono un ruolo fondamentale in quanto possono monitorare e precocemente investigare eventuali problemi nello sviluppo sessuale del bambino/adolescente. Potrà essere valutata l'introduzione di uno specifico Bilancio di salute in età adolescenziale (13-14 anni), volto in particolare alla valutazione della salute dell'apparato riproduttivo e a fornire specifiche informazioni sulla contraccezione e la prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse.

Gli operatori sanitari del territorio potranno svolgere anche un importante ruolo informativo diffondendo informazioni e materiali qualificati, realizzati anche in occasioni di campagne ministeriali per la tutela della fertilità.

E' importante che tutti i professionisti sanitari in contatto con la coppia condividano linee guida per il trattamento delle patologie e percorsi diagnostico-terapeutici, anche per saper indirizzare i/le pazienti, in caso di patologie specifiche, a centri di riconosciuta esperienza con l'obiettivo di offrire una consulenza completa, dettagliata e bilanciata e una preparazione tecnica adeguata per ottimizzare i benefici di terapie o interventi.

4) Farmacie

Anche le farmacie, presenti in modo capillare su tutto il territorio nazionale, dalla grande città al piccolo centro rurale, possono svolgere un ruolo determinante per la realizzazione del Piano Nazionale per la Fertilità, ruolo rafforzato dalle indicazioni del decreto legislativo 3 ottobre 2009, n. 153 e i successivi decreti attuativi che di fatto configurano la farmacia come Centro socio sanitario polivalente, vera e propria "struttura di servizio", integrata con la rete del SSN..

Ogni giorno 3 milioni e mezzo di cittadini entrano in farmacia e non solo per acquistare medicinali, ma anche per ricevere informazioni e consigli per meglio gestire le problematiche relative alla salute. Per la maggior parte sono donne che vengono in farmacia per sé e per i propri familiari.

La farmacia è quindi un luogo ideale per fornire informazioni e indicazioni su temi legati alla salute e alla prevenzione e per orientare i cittadini verso le strutture sanitarie più indicate per il loro specifico problema. Inoltre, proprio grazie al contatto costante e diretto con i pazienti e alla fiducia che il cittadino ha nel proprio farmacista (il 74% degli italiani ha una farmacia di fiducia, dati IPSOS), la farmacia è in grado di contribuire a sfatare pregiudizi e falsi miti che spesso disorientano i cittadini, in particolare su

questioni delicate come la procreazione e l'uso di farmaci per superare problemi di infertilità.

In base a recenti studi risulta che le farmacie dedicano in media 2 ore al giorno per addetto alla consulenza sanitaria gratuita. Le farmacie, inoltre, investono in media circa 30 milioni l'anno in prevenzione, con un costo stimato di 7-10 euro per utente.

In ambito sanitario la comunicazione ha un ruolo rilevante nella relazione tra professionisti e cittadini non solo per il dovere di rispettarne il diritto all'informazione, ma anche e soprattutto per promuoverne l'*empowerment* consentendo alle persone di acquisire una maggiore consapevolezza sulle azioni che riguardano la propria salute.

Il ruolo sociale della farmacia emerge in modo evidente anche nell'impegno ad ampliare gli orari di apertura, al di là dei turni obbligatori che comunque garantiscono l'accesso alle prestazioni sanitarie offerte dalle farmacie 24 ore su 24 e a disporre di locali e personale formato per attività di *counseling* e informazione relativamente alla cura .

Non esiste altro presidio pubblico, fatta l'eccezione per il pronto soccorso, con orari così ampi.

Le Farmacie di comunità assumono un ruolo strategico sia nel **divulgare alert e informazioni** di forte impatto sociale sia nel realizzare indagini di comunicazione educativa e campagne di prevenzione e sensibilizzazioni su: vaccinazioni, screening, disassuefazione al fumo, contraccezione, allattamento al seno, uso corretto dei farmaci in gravidanza, in età pediatrica, disturbi dell'alimentazione, ecc .

Anche nel campo della conoscenza sui temi della fertilità e sulla prevenzione dell'infertilità le farmacie possono dare, quindi, un contributo importante, sia diffondendo materiale informativo autorevole e avallato dal Ministero della salute sia fornendo ai cittadini informazioni dirette sui corretti stili di vita e sull'utilizzo consapevole dei medicinali sia, infine, indirizzando i pazienti verso gli specialisti in grado di individuare e affrontare nel modo migliore il problema specifico.

Anche in passato, le farmacie si sono impegnate in piani di comunicazione mirati all'educazione sanitaria in tema di maternità.

Le farmacie hanno anche collaborato in diversi territori italiani con l'Unicef per la realizzazione dei cosiddetti "Baby pit stop" all'interno delle farmacie. I Baby pit stop sono angoli dedicati alle necessità delle neo-mamme – allattamento e cambio pannolino – per rendere più agevole uscire di casa con un neonato.

Per agevolare le farmacie nello svolgere queste attività, sarebbe necessario attivare e coordinare un programma di formazione e informazione rivolto ai farmacisti, in comune con gli altri operatori sanitari, volto a garantire l'univocità dei messaggi da diffondere su tutto il territorio nazionale.

Tra gli impegni congiunti tra Governo e Regioni nel Patto della salute 2014- 2016 vi è l'attuazione di misure di programmazione regionale che promuovono la medicina di iniziativa e la Farmacia dei servizi, quale modello assistenziale orientato alla *promozione attiva della salute, anche tramite l'educazione alla popolazione ai corretti stili di vita, nonché alla assunzione del bisogno di salute prima dell'insorgere della malattia o prima che essa si manifesti o si aggravi, anche tramite una gestione attiva della cronicità.*

Per il perseguimento di tali obiettivi il Ministero della Salute Direzione generale della Programmazione sanitaria ha elaborato con esperti di Regioni e Province autonome, FOPI, FNOMCeO, IPASVI, SIFO, SIMG il manuale, *Linee di indirizzo sugli strumenti per concorrere a ridurre gli errori in terapia farmacologica e nell'erogazione dei servizi assistenziali erogati nelle farmacie di comunità e Le 10 schede attuative del Manuale* che ne consentono l'implementazione e perfezionamento nel contesto normativo e programmatico nazionale e regionale nel quale viene erogata l'assistenza farmaceutica.

5) Scuola e Università

La scuola rappresenta un contesto privilegiato di incontro con le nuove generazioni in cui favorire l'acquisizione nei bambini e negli adolescenti di conoscenze sui fattori di rischio per la salute ma anche per promuovere una maggiore consapevolezza sull'importanza della tutela della fertilità.

E' necessaria una stretta collaborazione tra il Ministero della Salute e quello dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca. Al riguardo, lo scorso 2 aprile, i due Ministeri hanno sottoscritto un protocollo d'intesa per favorire l'offerta attiva di iniziative di promozione ed educazione alla salute rivolte a bambini e adolescenti, e concernenti sia la promozione di corretti stili di vita (attività fisica, alimentazione, etc) che la promozione di una corretta relazione di genere, attraverso interventi sulle tematiche dell'affettività.

Tali attività dovranno essere realizzate anche attraverso il coinvolgimento dei servizi (in particolare i consultori familiari) e dei professionisti sanitari del territorio e delle famiglie. Verranno messi a disposizione degli insegnanti i corsi di formazione sulla fisiologia riproduttiva illustrati in precedenza.

Altro ambito in cui diffondere ed educare le nuove generazioni alla tutela della propria fertilità è il contesto universitario. Si potrebbero realizzare convegni, momenti di incontro e dibattito per informare correttamente i giovani studenti universitari e sensibilizzarli a rivolgersi con fiducia ai servizi sanitari, anche per gli aspetti connessi alla propria salute riproduttiva.

6) Famiglia

Il ruolo della famiglia è fondamentale ed insostituibile nell'educazione sessuale in tutte le diverse fasi della vita dei giovani, fasi diverse a cui corrisponderà un coinvolgimento e peso differente dei genitori stessi i quali, consapevoli delle domande, dei bisogni e del grado di maturità dei propri figli, devono poter contare sul supporto delle istituzioni – scuola, strutture sanitarie, consultori – per rispondere alle esigenze dei ragazzi. E' importante che in famiglia si individuino professionisti di fiducia a cui indirizzare i giovani, perché possano avere un approccio positivo, consapevole e responsabile riguardo la gestione della propria salute anche riproduttiva.

OBIETTIVI SANITARIO-ASSISTENZIALI

La Medicina e Chirurgia della Fertilità deriva dallo studio articolato dei vari aspetti della riproduzione che nasce negli anni 70 nella comunità scientifica internazionale alla luce delle nuove conoscenze che ridisegnano i profili dell'anatomia, della fisiologia, della patologia, della declinazione sociale e dell'interpretazione culturale della funzione riproduttiva.

Il settore si delinea sempre più nitidamente in quegli anni dall'aggregazione di rapidi progressi della Neuroendocrinologia che traccia le mappe cerebrali dettagliate dei centri nervosi del governo riproduttivo; della Radioimmunologia che consente di identificare e misurare gli ormoni proteici e steroidei nel sangue e descrivere con precisione il processo ovulatorio; della Farmacologia che rende disponibili gli ormoni del dialogo riproduttivo

ad un uso clinico routinario per obiettivi opposti come l' induzione dell' ovulazione nelle amenorree o la soppressione dell' ovulazione nell' Anticoncezione; dell' Embriologia che consente il concepimento di embrioni umani in laboratorio e apre il capitolo della Procreazione Extracorporea Medicalmente Assistita.

La confluenza di altre discipline crea progressivamente nuovi quartieri riproduttivi come la Ginecologia Pediatrica e dell'Adolescenza attenta allo sviluppo puberale, l'Andrologia deputata alla declinazione maschile della riproduzione, l'Endocrinologia Ginecologica che condivide con l' endocrinologia grossi capitoli di patologia come l'ovaio policistico, la Chirurgia endoscopica conservativa che capovolge la passata logica invasiva e demolitiva. Prevenire, diagnosticare precocemente e curare le malattie del Sistema Riproduttivo è quindi compito di Medici e Strutture altamente specializzate. I livelli d'intervento si suddividono in territoriali di base (Consultori) e in ospedalieri avanzati (Reparti di Medicina e Chirurgia della Fertilità). La sequenza corretta d'intervento dovrebbe essere quella di un inquadramento diagnostico a livello delle strutture territoriali e successiva eventuale gestione terapeutica ospedaliera.

1) I Consultori Familiari

I consultori familiari, istituiti con Legge 29 luglio 1975, n. 405, sono strutture organizzative dei Distretti. In Italia ne abbiamo circa 2.000, uno ogni 25.000 abitanti, e si possono considerare come servizi socio-sanitari integrati di base, con competenze multidisciplinari, determinanti per la promozione e la prevenzione nell'ambito della salute della donna e dell'età evolutiva. Tra i loro compiti i consultori familiari hanno lo scopo di assicurare:

- *l'assistenza psicologica e sociale per la preparazione alla maternità ed alla paternità responsabile e per i problemi della coppia e della famiglia, anche in ordine alla problematica minorile;*
- *l'informazione e l'assistenza riguardo ai problemi della sterilità e della infertilità umana, nonché alle tecniche di procreazione medicalmente assistita;*
- *l'informazione sulle procedure per l'adozione e l'affidamento familiare.*

Il ruolo del Consultorio, in particolare come previsto dal Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI) del 2000, e così ribadito con l'Accordo Stato Regioni del 16.12.2010, risulta strategico nel perseguimento di una più diretta politica in favore delle persone che tenga conto dei profondi mutamenti nella realtà socio- culturale occorsi negli ultimi decenni.

Attualmente la caratteristica fondamentale dei Consultori familiari, oltre alla ramificazione territoriale che li rende dei veri e propri servizi di prossimità, consiste nell'approccio multidisciplinare che si esprime con la compresenza di diverse figure professionali: ginecologo/a, ostetrica/o, psicologo/a, assistente sociale, pediatra. E' questo approccio che conferisce al Consultorio la sua peculiarità di visione globale della salute della donna e della coppia, e lo distingue da un semplice ambulatorio.

Il Consultorio familiare rappresenta la porta di accesso principale alla gravidanza. Appare chiaro il ruolo dei Consultori quali perno di un processo di umanizzazione del percorso nascita, e in generale della gestione della salute riproduttiva di uomini e donne, valorizzando la loro diffusione capillare e la loro possibilità di muoversi verso le persone

adottando un approccio quanto più possibile individualizzato e mirato alla globalità delle necessità e non al singolo organo o alla singola patologia.

Nonostante questa responsabilità che ai Consultori viene attribuita e che, nei fatti, non è sostituita da alcuna ipotesi alternativa e sebbene i Consultori siano la rete di servizi più estesa e ramificata sul territorio nazionale, dopo quella dei Comuni, in Italia, anche in ragione della estrema diversità di regolamentazione e di impostazione delle politiche sanitarie delle singole Regioni, quello dei Consultori è senza dubbio uno degli ambiti più critici dal punto di vista degli investimenti in strutture e risorse umane.

Il Piano Nazionale per la Fertilità propone, in collaborazione con le Regioni e le Asl, una valorizzazione dei Consultori come primo anello e filtro nella catena assistenziale delle patologie riproduttive. Il Consultorio dovrà essere la prima tappa del percorso sanitario dedicato al paziente infertile, in stretto dialogo col successivo livello terapeutico ospedaliero. La sequenza assistenziale efficace dovrebbe iniziare dal Medico di Medicina Generale, oltre che dal pediatra di libera scelta per l'adolescente, e dovrebbe proseguire con l'invio dei pazienti al Consultorio dove gli Specialisti eseguiranno una accurata anamnesi e prescriveranno le indagini più opportune per raggiungere una diagnosi e delineare un'ipotesi terapeutica appropriata che potrà eventualmente essere messa in atto nella struttura ospedaliera.

2) Unità Organizzative di Medicina e Chirurgia della Fertilità

Nell'ambito delle attività di implementazione del Regolamento sulla definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera verrà valutata la possibilità e le condizioni per definire requisiti specifici per Unità Organizzative di "Medicina e Chirurgia della Fertilità" nell'ambito dell'assistenza ospedaliera a complessità crescente. Tale tipologia di Unità Organizzativa, dotata di un'equipe multidisciplinare integrata, si pone come realtà medica propedeutica alla ginecologia e ostetricia nella loro classica accezione, come fondamento dei Dipartimenti materno infantile dei maggiori Ospedali, ad avamposto culturale e assistenziale di difesa e garanzia dei processi successivi di nascita e crescita dei bambini. La Medicina e Chirurgia della Fertilità si occupa di fertilità femminile e maschile, con gli aspetti diagnostici e terapeutici di endocrinologia riproduttiva e di imaging ed endoscopia dei genitali.

L'obiettivo qualificante di partenza di questa Unità Organizzativa è riportare l'attenzione, la ricerca, le risorse sulla priorità della tutela e del ripristino della funzione riproduttiva naturale rilanciando la prevenzione della patologia, le terapie mediche non invasive e, quando necessario, la chirurgia conservativa e ricostruttiva come quella tubarica, ovarica e uterina.

Le tecniche di fecondazione assistita hanno avuto uno straordinario sviluppo nell'ultimo decennio e consentono attualmente soluzioni riproduttive prima inimmaginabili. Tuttavia, paradossalmente, quella che era nata come risposta terapeutica a condizioni di patologia specifiche e molto selezionate, sta forse assumendo il significato di un'alternativa fisiologica. Non bisogna tuttavia dimenticare che i costi economici ed emotivi della fecondazione assistita sono elevati e gli effetti sulla salute restano in parte sconosciuti. Conoscere la fertilità, prevenire la sterilità, diagnosticare e curare la patologia deve quindi diventare la strategia da privilegiare prima dell'eventuale inevitabile ricorso

alla procreazione medicalmente assistita che comunque deve essere presente a livelli di eccellenza in una Unità Organizzativa di Medicina e Chirurgia della Fertilità.

La Medicina e Chirurgia della Fertilità deve produrre Salute e produrre Cultura. I prodotti da elaborare sono:

- 1) l'intervento medico sui pazienti per diagnosticare e curare la patologia riproduttiva che insidia la capacità procreativa e/o la salute generale
- 2) l'intervento medico sui pazienti per sostenere o sostituire con la procreazione medicalmente assistita i distretti riproduttivi severamente danneggiati
- 3) l'intervento medico di tutela della fertilità sui pazienti oncologici
- 4) l'educazione dei cittadini alla consapevolezza e alla conoscenza della loro funzione riproduttiva, alla prevenzione della patologia sia nella ricerca di prole sia nel controllo delle nascite

Gli obiettivi si raggiungono attraverso l'interazione e cooperazione con:

- a) la Medicina Prenatale per le eventuali gravidanze a rischio dei concepimenti assistiti;
- b) la Neonatologia per i neonati a rischio da gravidanze multiple dei concepimenti assistiti
- c) l'Auxologia per monitorizzare l'accrescimento e il regolare sviluppo dei bambini nati da concepimenti assistiti
- d) la Genetica Medica
- e) l'Endocrinologia Pediatrica per la valutazione congiunta del regolare sviluppo puberale e l'identificazione precoce della patologia riproduttiva
- f) l'Onco-ematologia Pediatrica per la tutela della fertilità prima, durante e dopo le terapie antineoplastiche, anche in coordinamento la Radiologia
- g) la Chirurgia Pediatrica per la cooperazione in interventi di interesse riproduttivo
- h) la Neurologia Pediatrica per la cooperazione nelle adolescenti con disturbi del comportamento alimentare
- i) l'Ematologia per la tutela della fertilità nelle leucemie e linfomi
- j) l'Oncologia per la tutela della fertilità
- k) la Psicologia per consulenza durante trattamenti di PMA a norma legge 40
- l) il Centro Nazionale Trapianti per la conservazione e trapianti di tessuti e cellule riproduttive nell'ambito dell'attuazione del Decreto 191/2004

All'interno di un numero limitato geograficamente equilibrato di Unità Organizzative di Medicina della Fertilità si deve collocare il Centro di Oncofertilità per la tutela della potenzialità riproduttiva nei pazienti oncologici.

Il Centro di Oncofertilità deve possedere tutte le professionalità ed offrire al suo interno tutte le alternative terapeutiche per preservare la fertilità e per ripristinare la fertilità dopo la remissione della patologia di base. Il Centro deve essere in grado, dopo accurato counseling multidisciplinare, di fornire interventi di chirurgia conservativa, di crioconservare tessuti gonadici e gameti sia maschili che femminili e di processarli e reimpiantarli con tecniche di fecondazione assistita. Considerata il grado elevato di

specializzazione di una siffatta struttura, è necessario individuare o istituire ex-novo un numero limitato di Centri di Oncofertilità che rispondano a questi requisiti e che forniscano ai pazienti una risposta terapeutica esaustiva senza costringerli a peregrinazioni sanitarie alla ricerca delle diverse competenze. Si tratta quindi di pianificare la nascita di un servizio sanitario che non sia meramente un centro di fecondazione assistita o un centro oncologico o una banca del seme bensì un nuovo soggetto con tutti questi contenuti e la capacità di dialogo terapeutico interno. Ovviamente è necessario in primis educare e formare i professionisti destinati ad interagire in modo del tutto innovativo.

Il Piano Nazionale per la Fertilità, in collaborazione con le Regioni e le Aziende Ospedaliere, propone di valutare l'individuazione di Unità Organizzative di Medicina e Chirurgia della Fertilità nell'ambito dell'assistenza ospedaliera a complessità crescente, quale struttura di riferimento per a tutte le patologie del sistema riproduttivo.

MONITORAGGIO del PIANO

Il Ministero della Salute effettuerà un monitoraggio annuale del presente Piano, in collaborazione con il MIUR, le Regioni, i Comuni e le Federazioni degli operatori sanitari coinvolti sul territorio.

Il monitoraggio delle iniziative realizzate per il raggiungimento degli obiettivi sarà presentato in occasione del Fertility Day e pubblicato sul sito del Ministero della Salute.



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

CONTRIBUTO DEL

**“TAVOLO CONSULTIVO IN MATERIA DI
TUTELA E CONOSCENZA DELLA FERTILITÀ E
PREVENZIONE DELLE CAUSE DI INFERTILITÀ”**

PER IL PIANO NAZIONALE PER LA FERTILITÀ’

Il presente documento è stato prodotto dal "Tavolo consultivo in materia di tutela e conoscenza della fertilità e prevenzione delle cause di infertilità" istituito con decreto del Ministro della salute dell' 8 agosto 2014 e integrato con decreto del Ministro della salute del 24 settembre 2014 e composto da:

- *Prof.ssa Eleonora Porcu – Policlinico Universitario S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna, con funzioni di Presidente,*
- *Prof. Carlo Alviggi – Università Federico II di Napoli,*
- *Prof. Sergio Belardinelli – Università di Bologna,*
- *Dott.ssa Maria Emilia Bonaccorso - ANSA di Roma,*
- *Dott. Andrea Borini – Centro di Fecondazione Assistita Tecnobios di Bologna,*
- *Prof. Giovanni Corsello – Università di Palermo – Società Italiana di Pediatria,*
- *Dott. Mauro Costa – Centro PMA Ospedale evangelico di Genova,*
- *Prof.ssa Marilisa d'Amico – Università degli studi di Milano - giurista,*
- *Prof. Salvatore Dessole – Università di Sassari,*
- *Prof. Giacomo Faldella – Università di Bologna,*
- *Dott.ssa Alessandra Kustermann - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano,*
- *Prof. Antonio La Marca – Università di Modena,*
- *Prof. Antonio Lanzone – Università Cattolica Roma,*
- *Prof. Andrea Lenzi – Università La Sapienza Roma,*
- *Dott.ssa Lucia Lispi – Ministero della salute,*
- *Dott.ssa Lucia Lo Presti – Nuovo Ospedale di Lentini (SR)*
- *Dott.ssa Rosanna Mariniello – Ministero della salute,*
- *Prof.ssa Laura Mazzanti - Università di Bologna,*
- *Prof. Gianluca Monaco - Psicologo,*
- *Prof.ssa Assuntina Morresi - Università di Perugia,*
- *Dott.ssa Annarosa Racca – Federfarma,*
- *Dott. Alberto Revelli – Università di Torino,*
- *Prof. Nicolino Rossi - Università di Bologna,*
- *Dott. Vito Trojano – IRCCS Ospedale Oncologico,*
- *Prof. Filippo Ubaldi –Centri Genera PMA Roma,*
- *Prof. Paolo Vercellini – Università Statale di Milano,*
- *Prof. Enrico Vizza – Istituto Tumori Regina Elena-Roma - SIGO*

Le funzioni di segreteria sono svolte dall'Ufficio X della Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della salute: dott.ssa Serena Battilomo, dott.ssa Sara Terenzi, dott.ssa Ilaria Misticoni.

Hanno collaborato ai lavori la dott.ssa Chiara Marinacci e la dott.ssa Anna Maria Palma della Direzione generale della programmazione sanitaria del Ministero della salute – Ufficio X.

Introduzione	20
1. MATERNITÀ E FAMIGLIA: INQUADRAMENTO GIURIDICO SULLA BASE DEI PRINCIPI COSTITUZIONALI ED EUROPEI	22
2. "CULLE VUOTE": ASPETTI SOCIALI, PROFESSIONALI, ECONOMICI ED ETICI	26
2.1 Natalità e fecondità: cosa dicono i dati	28
2.2 Atteggiamento sociale verso la procreazione - riferimenti all'età.	29
2.3 Il ruolo del livello di istruzione e della condizione professionale	34
2.4 Non è ancora il momento: l'asimmetria dei ruoli porta al rinvio	37
2.5 La strategia delle good news per vincere la paura	39
2.6 I giovani e la fertilità: falsi miti e soluzioni per informare correttamente	40
2.7 Impatto economico della denatalità	42
3. L'IMPORTANZA DI CONOSCERE LA FISIOLOGIA MASCHILE E FEMMINILE DELLA FERTILITÀ	46
3.1 Lo sviluppo momento chiave: fisiologia della fertilità dall'infanzia all'età adulta	46
3.2 Il maschio e i suoi spermatozoi: due soggetti da proteggere	49
3.3 La donna e i suoi ovociti: nascono ed invecchiano insieme	54
3.4 Educazione alla sessualità dal bambino all'adolescente	58
4. LE CONDIZIONI CHE POSSONO COMPROMETTERE LA FERTILITÀ. LA PREVENZIONE DELL'INFERTILITÀ	63
4.1 Metabolismo e riproduzione	63
4.2 I killer invisibili: condizioni ambientali, professionali, iatrogene e cattive abitudini	66
4.3 Le malattie sessualmente trasmesse e la malattia infiammatoria pelvica.	69
4.4 Il fibroma uterino. Una frequente minaccia alla fertilità	73
4.5 Endometriosi: infiammazione pelvica cronica e infertilità	75
4.6 Adenomiosi uterina. Effetti sulla fertilità e sul quadro mestruale	78
5. LE TERAPIE DELL'INFERTILITÀ	82
5.1 Terapie etiologiche dell'infertilità	82
5.2 Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita	85
5.3 L'infertilità: profili giuridici a partire dalla legge n. 40 del 2004	104
6. LA TUTELA E LA CONSERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEL PAZIENTE ONCOLOGICO	109
6.1 Epidemiologia dei tumori in età fertile e impatto dei trattamenti antitumorali sulla fertilità	109
6.2 Tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo e nella donna	114
6.3 Il percorso clinico-assistenziale per la preservazione della fertilità del paziente oncologico	120

ABSTRACT & KEY MESSAGES _____ **122**

BIBLIOGRAFIA _____ **127**

*“Il mondo nasce per ognun che nasce al mondo”
Giovanni Pascoli*

Introduzione

La denatalità influenza direttamente molti settori: economico, sociale, sanitario, previdenziale, tanto per citarne alcuni. Occorre, pertanto, promuovere una consapevolezza nelle persone e un cambiamento culturale che porti negli anni ad invertire la tendenza al declino delle nascite. A tal proposito appaiono indispensabili sia l'informazione sui fattori di rischio che compromettono la fertilità, tra cui le infezioni sessualmente trasmesse, nei confronti delle quali soprattutto i giovani hanno scarsa consapevolezza, sia la sensibilizzazione delle donne sui tempi della loro possibilità di diventare madri, spiegando loro che sono molto più contenuti di quanto generalmente si sia portati a pensare.

Anche le nuove tecniche di procreazione assistita, pure fondamentali progressi nelle esperienze cliniche, rappresentano un'opportunità ma non sono la soluzione.

Manca ancora, purtroppo, una vera cultura della fertilità sia nell'opinione pubblica che in una certa quota di medici, nonché nei processi comunicativi di massa, una cultura che promuova un momento riproduttivo consapevole e nelle migliori condizioni biologiche possibili.

Il contributo del Tavolo consultivo prende le mosse da un inquadramento giuridico in materia di maternità e famiglia, sulla base dei principi costituzionali ed europei; affronta poi un'analisi epidemiologica e statistica dell'andamento ormai acclarato della riduzione delle nascite nel nostro Paese, effettuata avvalendosi degli studi scientifici pubblicati in materia e prosegue esaminando l'atteggiamento sociale e psicologico verso la procreazione in relazione a fattori quali l'età della coppia, la professione, i ruoli di responsabilità, in particolare femminili, e gli effetti che la crisi economica globale, il ritardo nell'uscita dalla famiglia di origine, l'accresciuto livello di istruzione, la lunghezza del corso di studi hanno prodotto sulla decisione di rinviare la prima gravidanza. Si assiste, infatti, ad una pericolosa tendenza a rinviare questo momento, in attesa proprio di una realizzazione/affermazione personale che si pensa possa essere ostacolata dal lavoro di cura dei figli. La maternità, invece, sviluppa l'intelligenza creativa e rappresenta una straordinaria opportunità di crescita. L'organizzazione ingegnosa che serve a far quadrare il ritmo delle giornate di una mamma, la flessibilità necessaria a gestire gli imprevisti, la responsabilità e le scelte implicite nel lavoro di cura, le energie che quotidianamente mette in campo una madre sono competenze e potenziali ancora da esplorare e capire come incentivare e utilizzare al rientro al lavoro.

E' necessario, allora, recuperare il valore sociale della maternità, sia come esperienza formativa individuale sia come bene di tutti. La società deve comprendere che è un bene che nascano bambini, è un bene che il Paese possa riprodursi e sostituirsi, senza declinare irrimediabilmente. In questo senso impegnarsi per un welfare e anche per progetti di sostegno economico alla natalità (vedi bonus bebè, detrazioni fiscali, forme di lavoro flessibile, maggiore uso del congedo parentale per gli uomini, presenza capillare di nidi aziendali, ecc) non deve essere visto come una sorta di "compensazione" per il "disagio", ma come un atto di responsabilità e giustizia sociale.

E' indispensabile, inoltre, offrire, a partire dai più giovani, informazioni corrette sulla fisiologia maschile e femminile, sull'andamento della curva della fertilità ed i suoi tempi, sui comportamenti che possono compromettere la fertilità ma anche sulle principali patologie che se opportunamente trattate in tempi e modi corretti possono consentire comunque di avere un figlio. Pertanto un'apposita sezione del documento è dedicata alla descrizione della fisiologia della fertilità, dall'infanzia all'età adulta, e alle condizioni che possono comprometterla, dalle malattie generali extrariproduttive, agli stili di vita, alle condizioni ambientali, professionali, iatrogene, fino alle malattie riproduttive femminili e maschili.

Altra tematica affrontata concerne la prevenzione dell'infertilità con le strategie di identificazione precoce e cura di patologie quali per la donna la malattia infiammatoria pelvica, l'endometriosi, la sindrome dell'ovaio policistico e per il maschio le cause di oligoastenoteratozoospermia: dal criptorchidismo alle infiammazioni delle vie seminali, dal varicocele alle alterazioni ormonali. Al riguardo è indispensabile sensibilizzare e formare gli operatori sanitari affinché si facciamo parte attiva nel lavoro di promozione e tutela della fertilità favorendo la diagnosi precoce di eventuali patologie che possono comprometterla.

Al tema dell'infertilità è dedicata un'apposita sezione che affronta sia le terapie etiologiche che le tecniche sostitutive di procreazione medicalmente assistita (PMA), con una specifica descrizione circa i risultati conseguiti, i farmaci, le complicanze, il follow up dei bambini, per far comprendere alle coppie che le tecniche di PMA rappresentano un'opzione per il trattamento della sterilità, ma non sono in grado di dare un bambino a tutti.

Un approfondimento a parte è dedicato alla tutela e conservazione della fertilità nelle pazienti affette da neoplasie. Garantire la migliore qualità della vita costituisce oggi un obiettivo imprescindibile da perseguire nel trattamento dei pazienti oncologici, in associazione alla sopravvivenza. Ciò riveste particolare importanza per la preservazione della funzione riproduttiva che ha un ruolo fondamentale per l'integrità dell'essere uomo o donna, e che spesso si identifica con l'identità stessa della persona.

Il documento suggerisce che, per un possibile Piano Nazionale per la Fertilità, è essenziale prevedere modalità di comunicazione e informazione differenziate in relazione ai diversi target. Sarà necessario utilizzare i media, il web ma anche il territorio, le farmacie, le scuole, i professionisti sanitari: medici, pediatri, ginecologi che saranno attori per la realizzazione di questo piano.

In chiusura si propongono, accanto a brevi sintesi dei paragrafi, messaggi chiave da proporre a tutti per la diffusione delle informazioni e riflessioni proposte, in quanto per ritornare ad una crescita della popolazione, che garantisca il futuro riproduttivo del nostro Paese, è indispensabile il coinvolgimento di tutti.

1. MATERNITÀ E FAMIGLIA: INQUADRAMENTO GIURIDICO SULLA BASE DEI PRINCIPI COSTITUZIONALI ED EUROPEI

I principi costituzionali in tema di maternità e famiglia assumono un rilievo molto importante in riferimento all'individuazione da parte del legislatore degli strumenti volti a far fronte al problema sociale dell'infertilità e della sterilità ed anche alla fecondazione assistita.

Viene anzitutto in considerazione l'art. 31 Cost., secondo cui "La Repubblica agevola con misure economiche e altre provvidenze la formazione della famiglia" (I comma) e "Protegge la maternità, l'infanzia e la gioventù, favorendo gli istituti necessari a tale scopo" (II comma).

Il primo comma impone alla Repubblica di assicurare protezione alla famiglia nel momento della sua formazione. Il secondo comma, più specificamente, impone alla Repubblica di assicurare la tutela della maternità.

L'utilizzo, nella norma, del termine "Repubblica", ha un significato particolare: attraverso questa espressione, infatti, si è inteso vincolare al dovere di protezione della famiglia e della maternità tutte le istituzioni che compongono l'ordinamento italiano, ovvero, stando all'art. 114 Cost., lo Stato, le Regioni e gli altri enti locali.

L'art. 31 ha una valenza indiscutibilmente significativa, che va considerata anche tenendo conto dei principi costituzionali sulla protezione della famiglia. A questo proposito, occorre ricordare che l'art. 29 Cost. tutela la famiglia e che l'art. 30 assicura i diritti dei figli nati all'interno del matrimonio, così come dei figli naturali, e affida al Parlamento il compito di regolare le modalità di ricerca della paternità.

Tenuto conto del quadro costituzionale descritto, la Corte costituzionale, nella sent. n. 332 del 2000 ha dichiarato incostituzionale la norma che rendeva possibile il reclutamento nella guardia di finanza solo per soggetti "senza prole", affermando che l'esigenza dell'organizzazione militare non è così "preminente da giustificare una limitazione del diritto di procreare, o di diventare genitore", a cui la Corte stessa ha attribuito per la prima volta rango costituzionale attraverso il richiamo agli artt. 30 e 31 Cost., insieme agli artt. 2 (tutela dei diritti inviolabili dell'uomo) e 3 (tutela del principio di uguaglianza) Cost.

Nel solco di questa decisione, anche la giurisprudenza costituzionale successiva ha considerato come applicabile l'art. 31 Cost., e dunque le disposizioni costituzionali relative alla tutela della maternità, alla materia specifica della procreazione assistita (cfr. sent. n. 162 del 2014).

La protezione accordata dalla Costituzione al diritto di procreare si estende anche al mondo del lavoro, con specifico riferimento alla lavoratrice donna, la cui tutela è assicurata dall'art. 37 Cost. È in attuazione di questa norma, letta insieme all'art. 30, sopra citato, che il legislatore statale ha adottato importanti misure, volte a garantire alla lavoratrice gestante e alla lavoratrice madre alcuni benefici indispensabili per la sua effettiva presenza nel mondo del lavoro, nonché alcuni permessi per la madre e il padre volti, sia pure in modo non sempre incisivo, a ripartirsi in modo equilibrato la responsabilità genitoriale. L'intervento del legislatore più organico ed incisivo al riguardo si è avuto con la legge delega n. 53 del 2000, Disposizioni per il sostegno della maternità e della paternità, per il diritto alla cura e alla formazione e per il coordinamento dei tempi della città, che, oltre a riformare le norme vigenti nel settore del diritto del lavoro, si è fatta carico di tutelare la maternità e la genitorialità attraverso una politica sociale incentrata su misure di favore per la famiglia, ed ha investito gli enti locali dell'importante

compito di realizzare una pianificazione territoriale volta alla conciliazione delle esigenze della famiglia, dei tempi urbani del lavoro e dei tempi di fruizione dei servizi pubblici. Le misure di sostegno più specificamente rivolte alla maternità, alla genitorialità e alla loro protezione nel mondo del lavoro sono oggi raccolte nel d. lgs. n. 151 del 2001, recante il Testo unico delle disposizioni legislative in materia di tutela e sostegno della maternità e della paternità, a norma dell'articolo 15 della legge 8 marzo 2000, n. 53: si pensi, solo per citare alcuni esempi, al congedo di maternità per la donna lavoratrice dipendente (artt. 16 - 26) e ai congedi per la malattia del figlio per entrambi i genitori lavoratori dipendenti (artt. 47 - 52). Il testo unico, peraltro, si occupa anche di altre categorie di lavoratrici, accordando tutele meno ampie, pregnanti ed efficaci rispetto a quelle in vigore per le lavoratrici dipendenti. Così, l'art. 66 prevede che alle lavoratrici autonome, alle coltivatrici dirette, alle artigiane e alle esercenti attività commerciali sia corrisposta un'indennità giornaliera dell'80% della retribuzione minima giornaliera o del salario minimo giornaliero per il periodo di gravidanza e quello successivo (due mesi precedenti la nascita e tre mesi successivi alla data effettiva del parto). In modo parzialmente analogo, il testo unico interviene rispetto alle lavoratrici professioniste, stabilendo che durante i due mesi precedenti al parto e i tre mesi successivi ad esso la libera professionista, se iscritta ad un ente che gestisce forme obbligatorie di previdenza, abbia diritto ad una indennità pari all'80% dei cinque dodicesimi del solo reddito professionale percepito e denunciato a fini fiscali come reddito percepito da lavoro autonomo nel secondo anno precedente a quello della nascita (art. 70 - 73).

Tali interventi legislativi si pongono, sia pure con alcuni limiti, nel solco della giurisprudenza costituzionale, affermatasi a partire dalla sent. n. 1 del 1987 (che ha dichiarato incostituzionale la disposizione che non accordava il diritto all'astensione dal lavoro e il diritto al godimento dei riposi giornalieri, riconosciuti alla sola madre lavoratrice, anche al padre lavoratore, ove l'assistenza della madre al minore fosse divenuta impossibile per decesso o grave infermità; in questo filone si inserisce anche, tra le tante, la più recente sent. n. 116 del 2011), con cui la Corte costituzionale, valorizzando il dettato dell'art. 31 e dell'art. 37, ha progressivamente fatto emergere come il compito della Repubblica non possa essere limitato alla protezione della lavoratrice madre, ma debba indirizzarsi a tutte le relazioni affettive che con la nascita si creano all'interno della famiglia (dunque anche del bambino e del padre), attraverso, quindi, una politica sociale di più ampio respiro. Nell'ottica, peraltro, di tentare di riequilibrare i compiti di cura dei figli tra i due genitori, merita un richiamo quanto di recente previsto dalla legge n. 92 del 2012, che in via sperimentale ha introdotto una disciplina specifica sugli obblighi e sulle facoltà di astensione del padre.

In questa medesima direzione si pone anche la Carta dei diritti dell'Unione europea, che all'art. 9 proclama il diritto di "costituire una famiglia", specificando che si tratta di diritto garantito dalle leggi nazionali che ne disciplinano l'esercizio. Inoltre, l'art. 33 della stessa Carta, con una scelta non priva di significato, tutela sia la protezione della famiglia, sia la conciliazione tra "vita familiare e vita professionale", disponendo che "ogni persona ha il diritto di essere tutelata contro il licenziamento per un motivo legato alla maternità e il diritto a un congedo di maternità retribuito e a un congedo parentale dopo la nascita o l'adozione di un figlio".

Con "motivo legato alla maternità" può intendersi anche la ricerca della maternità attraverso le tecniche di fecondazione assistita, che possono richiedere più o meno lunghi periodi di assenza dal luogo di lavoro in occasione di visite di controllo ed interventi medici, così come le procedure finalizzate all'adozione nazionale ed internazionale. Nell'ordinamento italiano, pur non essendo previsto nulla di specifico al riguardo, tali

situazioni rientrano senz'altro nella sfera di protezione della donna più genericamente prevista per il caso di malattia.

Tornando ad un punto di vista più generale, vari sono gli esempi, molto diversi tra loro, di leggi attraverso cui il Parlamento, in ottemperanza all'obbligo costituzionale scaturente dagli artt. 29, 30 e 31, di farsi carico dei problemi connessi alla maternità e delle difficoltà, di diverso ordine, che la donna, il nato o la famiglia possono attraversare in questo delicato momento, interviene con misure a sostegno della maternità.

In questo quadro, un primo esempio è offerto dalla legge n. 405 del 1975, Istituzione dei consultori familiari, che ha introdotto un sistema di sostegno e di assistenza alle famiglie e alla maternità, demandando ai comuni oppure a consorzi, enti pubblici e privati, la costituzione di consultori familiari.

Come precisa l'art. 2 della legge, il consultorio familiare è un organismo operativo delle unità sanitarie locali, tenuto all'assolvimento di funzioni di assistenza ambulatoriale e domiciliare. Il ruolo attivo del consultorio è stato, poi, ulteriormente valorizzato dall'art. 2 della legge n. 194 del 1978, che espressamente demanda al consultorio l'assistenza della donna in stato di gravidanza. Più in particolare, la legge precisa le funzioni del consultorio, che assiste la donna: "a) informandola sui diritti a lei spettanti in base alla legislazione statale e regionale, e sui servizi sociali, sanitari e assistenziali concretamente offerti dalle strutture operanti nel territorio;

b) informandola sulle modalità idonee a ottenere il rispetto delle norme della legislazione sul lavoro a tutela della gestante;

c) attuando direttamente o proponendo allo ente locale competente o alle strutture sociali operanti nel territorio speciali interventi, quando la gravidanza o la maternità creino problemi per risolvere i quali risultino inadeguati i normali interventi di cui alla lettera a);

d) contribuendo a far superare le cause che potrebbero indurre la donna all'interruzione della gravidanza. I consultori sulla base di appositi regolamenti o convenzioni possono avvalersi, per i fini previsti dalla legge, della collaborazione volontaria di idonee formazioni sociali di base e di associazioni del volontariato, che possono anche aiutare la maternità difficile dopo la nascita".

Un secondo esempio nel senso di un ruolo attivo dello Stato a protezione nei momenti di debolezza della donna durante la maternità può rinvenirsi nella legge n. 194 del 1978, che regola l'interruzione volontaria di gravidanza e che, non a caso, reca come titolo "Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza"; la legge n. 194 del 1978, infatti, si pone come generale scopo, all'art. 1, comma 1, di garantire una "procreazione cosciente e responsabile" ed è, nel suo complesso, improntata alla tutela di tale diritto, tenuto conto del necessario bilanciamento con il diritto alla vita del concepito. La legge in questione, infatti, oltre a regolare i presupposti e le procedure per l'interruzione volontaria di gravidanza, prevede alcune misure, che lo Stato e le Regioni hanno il compito di attuare, a tutela della maternità cosciente e responsabile.

Altro esempio significativo del ruolo attivo dello Stato, a tutela, tra le altre cose, della formazione della famiglia, questa volta a protezione del minore, è costituito dalla l. n. 148 del 1983, in materia di adozioni, che è improntata al fine di assicurare il diritto "a vivere, crescere ed essere educato nell'ambito di una famiglia" (art. 1), e regola a tale fine il procedimento attraverso il quale una coppia, eventualmente anche infertile o sterile, che desideri avere un figlio, possa essere ritenuta idonea per l'adozione.

Nel presente quadro si deve inserire anche la legge n. 40 del 2004, con cui il legislatore è intervenuto, diversi anni dopo, in materia di patologie della riproduzione. Come noto, infatti, scopo dichiarato della legge è favorire la "soluzione dei problemi riproduttivi derivanti dalla sterilità o dalla infertilità umana" (art. 1). Attraverso la legge n. 40 del

2004, il legislatore ha inteso farsi carico, come richiede sia pure indirettamente la Costituzione, dei problemi nel momento della formazione della famiglia e della ricerca della maternità.

Una disposizione che si colloca esattamente nel solco tracciato dalla Costituzione, sviluppando in questo senso, sia pur in un limitato ambito di operatività, l'obbligo che grava sullo Stato di adoperarsi per sostenere le persone affette da infertilità, è ora presente anche nel corpo della legge sui consultori familiari (legge n. 405 del 1975). Invero, si tratta di norma non contenuta nell'originaria versione della legge, ma successivamente innestata in tale disciplina per effetto di quanto previsto dalla legge n. 40 del 2004. Grazie a questo successivo intervento normativo, l'art. 1 lett. d-bis stabilisce quindi che il servizio di assistenza alla famiglia e alla maternità ha tra i suoi scopi anche "l'informazione sulle procedure per l'adozione e l'affidamento familiare".

Da ultimo, guardando al problema in una prospettiva de iure condendo, l'inserimento delle prestazioni per l'erogazione delle tecniche di fecondazione assistita nei livelli essenziali di assistenza, provvedimento in corso di aggiornamento, in modo che tali prestazioni siano garantite senza discriminazioni su tutto il territorio nazionale, in strutture sanitarie che garantiscano standard di cura adeguati accessibili a tutti, costituisce il completamento, da un punto di vista generale, delle norme costituzionali che impongono allo Stato di farsi carico della tutela della coppia al momento di ricerca della maternità, e, da un punto di vista più specifico, di quanto già previsto nella legge n. 40 del 2004.

2. "CULLE VUOTE": ASPETTI SOCIALI, PROFESSIONALI, ECONOMICI ED ETICI

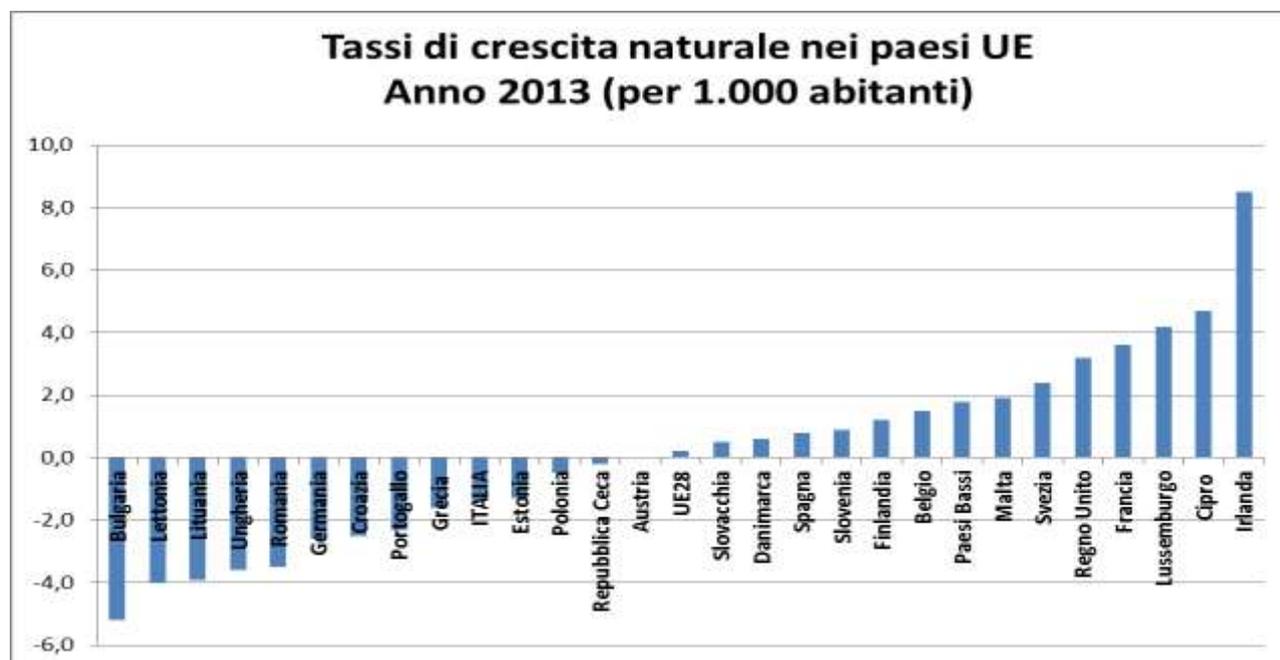
La dinamica della denatalità che caratterizza il nostro Paese mostra un andamento ancora più pronunciato nelle ultime generazioni, per le quali si assiste ad una progressiva contrazione delle nascite e ad uno spostamento della riproduzione in età sempre più tardiva.

La forte diminuzione della natalità è confermata dalle oltre 42 mila nascite in meno in quattro anni. La contrazione della fecondità, pur con dinamiche temporali differenti, ha riguardato tutti gli Stati europei. Nei Paesi Nord-europei essa è stata più precoce, con una ripresa delle nascite a partire dalla fine degli anni '80. Nei Paesi dell'Europa orientale la riduzione più consistente si è presentata a partire dagli anni '90. Nei Paesi del Mediterraneo, la caduta si è manifestata a partire dagli anni '80.

L'ISTAT ha calcolato¹ che dei 514.308 nati vivi in Italia, nell'anno 2013, circa il 20% proviene da donne straniere. A diminuire sono i nati da genitori entrambi italiani (circa il 16 per cento in meno tra il 1999 e il 2012), mentre sono in continuo aumento i nati con almeno un genitore straniero, che hanno raggiunto le 105 mila unità nel 2013, arrivando così a rappresentare circa un quinto dei nati della popolazione residente.

Il profilo demografico del Paese è caratterizzato dal costante aumento percentuale del numero di ultrasessantacinquenni, in rapporto al totale dei giovani fino a 14 anni. Nessun altro Paese della UE a 28 ha una così elevata proporzione di persone appartenenti alla terza e quarta età.

Se per l'insieme dei Paesi UE il tasso di crescita naturale (dato dalla differenza fra il quoziente di natalità e il quoziente di mortalità - espressi per mille abitanti) è positivo, per l'Italia esso è pari ad -1,4². Questo valore negativo porta la nazione fra le prime 10 con il maggiore decremento naturale.



Elaborazioni Ministero della Salute su indicatori Eurostat, dati provvisori

¹ Rapporto annuale ISTAT 2014.

² Comunicato stampa Eurostat n. 108/2014 – 10 July 2014).

Il progresso raggiunto nella speranza di vita (giunta nel 2013 a 79,8 anni per gli uomini e 84,6 anni per le donne), considerato in rapporto alla notevole flessione delle nascite, concorre a delineare uno scenario critico di inevitabile invecchiamento della popolazione, che contiene in sé le premesse di un'ulteriore accelerazione del processo. La spinta strutturale, infatti, è data dalla combinazione del calo delle nascite e dell'effetto longevità, raggiunto nei prossimi anni da generazioni particolarmente numerose, formatesi nel periodo del cosiddetto baby boom.

Il rapporto delle Nazioni Unite del 2002 ha definito "rivoluzione demografica" il processo di invecchiamento costante del pianeta. Nell'arco di pochi decenni i profondi cambiamenti intervenuti hanno modificato la composizione piramidale della popolazione contraddistinta, fino a poco tempo fa, da molte nascite (la base) e morti precoci (riduzione del vertice con l'avanzare dell'età).

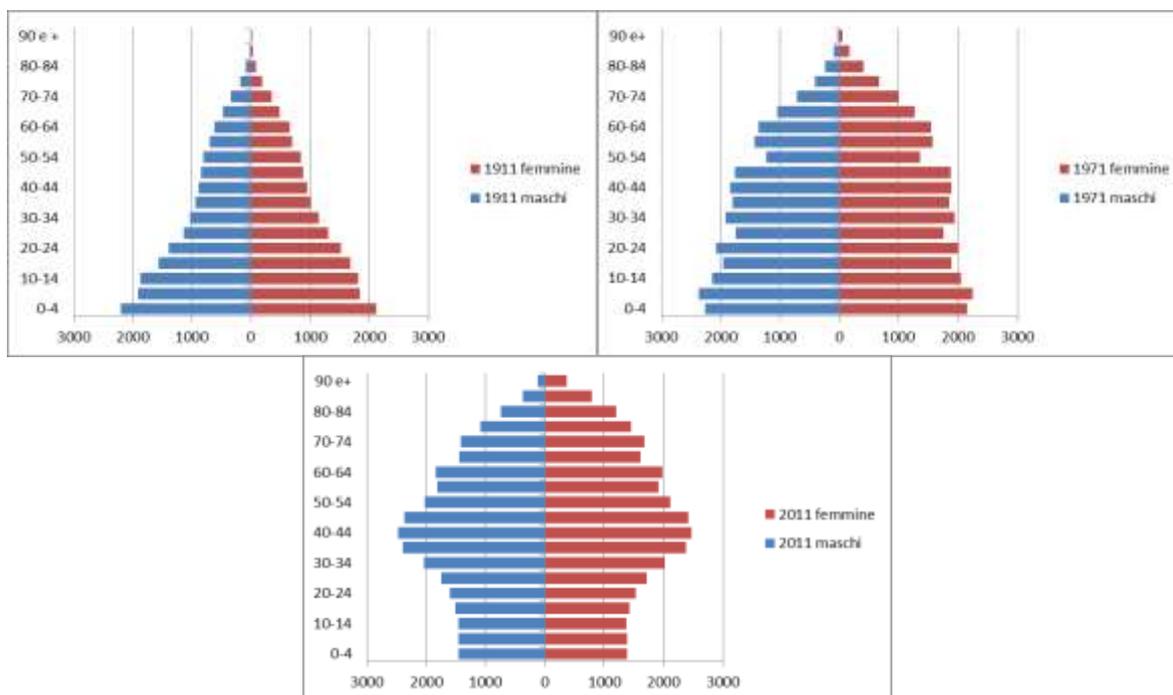


Figura 1. Piramide demografica italiana, dati ISTAT; confronto 1911-1971- 2011.

La rivoluzione è conseguentemente sociale e culturale, basti pensare alla grande considerazione riservata, fino alla metà del secolo scorso, ai pochi anziani rimasti in vita, che rappresentavano un essenziale punto di riferimento nella famiglia patriarcale, in contrapposizione ai numerosi bambini falciati da un'elevata mortalità infantile. Di converso la società attuale ha sconfitto la mortalità precoce, trincerandosi dietro una programmazione asfittica delle nascite, con figli unici straordinariamente ambiti e divenuti bene raro.

I demografi parlano di "seconda transizione demografica" in cui la trasformazione dei costumi sociali, del modello di famiglia tradizionale e delle preferenze femminili in particolare, renderebbero la scelta di avere figli non più prioritaria fra gli obiettivi vitali³. Dalla *grande famiglia*, al modello di *famiglia unicellulare*, o con nuclei c.d. *monogenitore* o *monoparentali* il salto demografico è stato epocale. L'analisi del contesto e delle

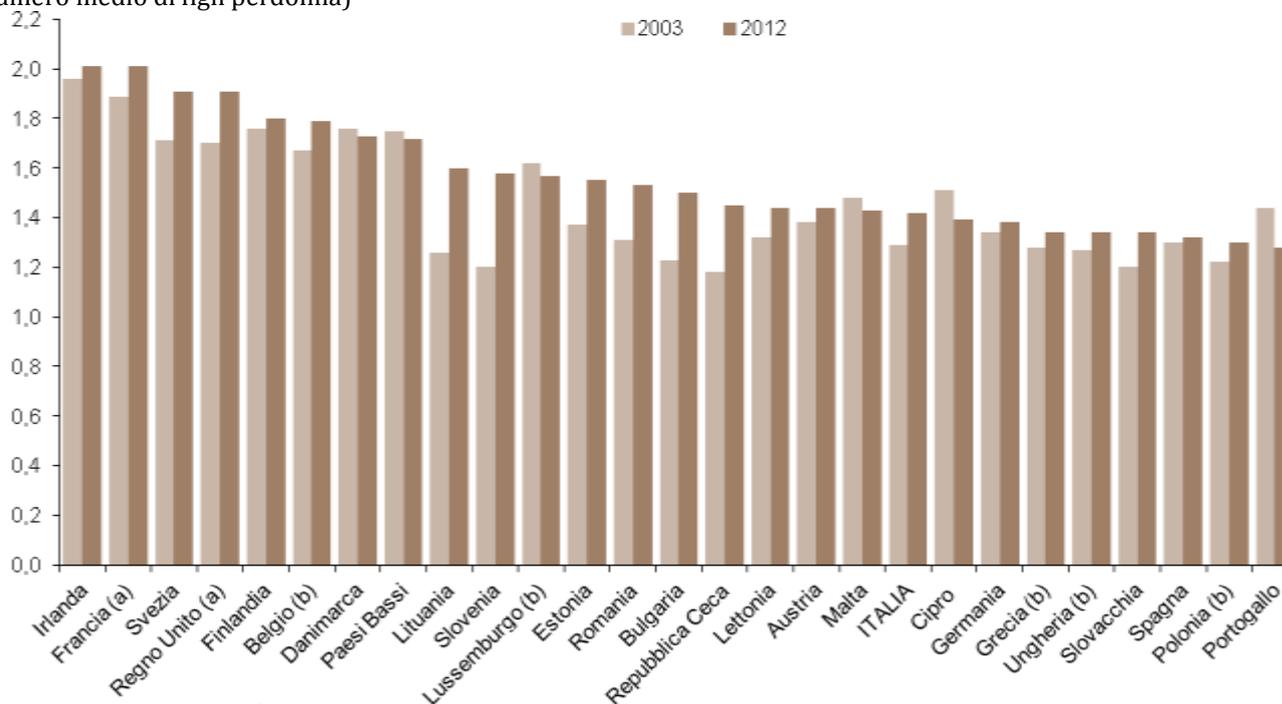
³ Van de Kaa Dirk J. 1987, Lestaeghe Ron J. 1991.

variabili demografiche è, pertanto, indispensabile per valutare la portata delle trasformazioni da affrontare, dal punto di vista scientifico, sociale, culturale, economico e medico.

2.1 Natalità e fecondità: cosa dicono i dati

La natalità e la fecondità sono espressioni dell'attività riproduttiva di una popolazione, ma con valenza differente. La natalità è rappresentata dal rapporto fra il numero di nati vivi e la popolazione residente. Il tasso di fecondità totale (TFT, che corrisponde al Tasso di Fertilità Totale), definito più comunemente "numero medio di figli per donna" (in una fascia di età considerata per convenzione fra i 15 e i 49 anni), pur individuando un dato astratto, è uno degli indicatori maggiormente usati in demografia per descrivere l'intensità riproduttiva, poiché comparabile, pertanto viene largamente impiegato nei confronti fra i vari Paesi. Un valore di TFT uguale a 2,1 assicura alla popolazione stazionarietà e, quindi, garantisce a quella popolazione la possibilità di riprodursi mantenendo costante la propria struttura demografica⁴. In altri termini, la soglia di sostituzione di 2,1 (*replacement rate*) consente ad una nazione di fornire un ricambio generazionale. Con 1,39 figli per donna nel 2013, la fecondità del nostro Paese ha subito un ulteriore decremento rispetto all'anno precedente, nel quale il TFT si attestava a 1,42. Tale valore colloca il nostro Paese tra gli Stati europei con i più bassi livelli dell'indicatore, seppure caratterizzato da un incremento del 10% nell'ultimo decennio.

Tasso di fecondità totale nei paesi Ue. Anni 2003 e 2012
(numero medio di figli per donna)



Fonte: Eurostat, Demography

a) L'ultimo dato disponibile è riferito al 2011.

(b) Break nella serie storica per il 2012.

(c) L'ultimo dato disponibile è riferito al 2009

⁴ UN – Population Division, 2001b; 2002b; Lee, 2003; Bloom & Canning, 2004

Va tuttavia evidenziato che la contrazione della fecondità riguarda tutti gli Stati UE. Anche i Paesi anglosassoni, la Francia e i Paesi del nord Europa restano al di sotto della soglia di sostituzione, con differenze di pochi decimi di punto rispetto alla media UE, pure se registrano più alti tassi di natalità rispetto all'Italia o alla Germania. I Paesi dell'area Est-Europea e Mediterranea, insieme alla Germania, presentano invece un tasso di fecondità totale pari o inferiore a 1,5.

L'analisi del fenomeno nel nostro Paese evidenzia delle differenze territoriali, in quanto l'andamento delle nascite nelle tre aree geografiche - Nord (ovest ed est) Centro e Mezzogiorno (sud e isole) - ha avuto dinamiche diverse. All'inizio degli anni '80 solo il Mezzogiorno era contraddistinto da un tasso di fecondità totale maggiore di 2 nati per donna. Gli ultimi 20 anni sono stati caratterizzati da una inversione della geografia della fecondità: le regioni del Centro-Nord hanno raggiunto e superato quelle meridionali, interessate da un costante percorso di declino. Questa inversione è il risultato delle nascite nella popolazione straniera: una maggiore concentrazione della presenza di immigrati nel Nord, unita ad una più elevata fecondità degli stranieri, rappresentano una spiegazione del divario attualmente esistente; nel Nord il numero di nati da madri non italiane è pari al 28%, nel Centro si attesta al 23%, mentre nel Mezzogiorno non giunge nemmeno all'8%. Ciò nonostante il numero medio di figli per donna delle cittadine straniere è anch'esso in rapida diminuzione e il loro contributo alla fecondità si va riducendo progressivamente.

Il Trentino Alto Adige emerge come la regione che, nel 2013, detiene il più alto indice di fecondità (1,63), seguita a distanza dalla Lombardia (1,48) e dall'Emilia Romagna (1,46). Nessuna regione meridionale ha un livello di fecondità superiore alla media nazionale (1,39). Solo la Sicilia e la Campania vi si avvicinano (rispettivamente 1,37 e 1,36). Il Sud non rappresenta più la provvista compensatoria del tasso riproduttivo nazionale.

I processi di invecchiamento della popolazione sono il risultato della cosiddetta "transizione demografica" da popolazioni con elevata fertilità e basse speranze di vita, verso popolazioni con bassa fertilità ed elevata longevità. Occorre, però, constatare che i flussi migratori necessari per arrestare il decremento della natalità dovrebbero collocarsi su numeri elevatissimi per riuscire ad invertire tale effetto. In secondo luogo, occorre segnalare che gli immigrati, man mano che si consolida il processo di integrazione, tendono ad acquisire le abitudini delle popolazioni di accoglienza, convergendo verso il modello riproduttivo della popolazione autoctona. Infine, va evidenziato che la quota di donne straniere in età 35 - 49 anni, rispetto al totale delle donne in età 15 - 49 è aumentata di 6 punti percentuali dal 2005 al 2013, quindi anche la popolazione femminile straniera sta invecchiando.

2.2 Atteggiamento sociale verso la procreazione - riferimenti all'età.

Nel rapporto OCSE "Society at a Glance 2014"⁵, viene affermato che in Italia " il ritardo dei giovani nel guadagnare la loro indipendenza dalle famiglie è uno dei fattori che contribuiscono al notevole differimento nella formazione di nuclei familiari. Tale ritardo mantiene basso il tasso di fecondità e aggrava ulteriormente l'invecchiamento della popolazione". L'età nella quale i giovani lasciano la famiglia d'origine varia molto all'interno dei Paesi UE. A partire dagli anni 90, si è formata una nuova faglia nella geografia della transizione alla vita adulta, definita anche "modello mediterraneo", che

⁵ OCSE "Society at a Glance 2014"⁵: the crisis and its aftermath: a stress test for societies and for social policies

riguarda una fascia di età che dai 25 anni (periodo nel quale in molte nazioni europee i giovani lasciano o hanno lasciato le famiglie) arriva fino ai 34 anni. Il ritardo (più evidente fra i giovani in cerca di occupazione, in particolare nelle regioni meridionali rispetto al Nord e nei piccoli comuni piuttosto che in quelli di maggiori dimensioni) ha una conseguenza diretta anche in relazione allo spostare in avanti altri passaggi determinanti, quali il matrimonio e avere figli.

In Italia la fecondità si esprime ancora in misura preponderante all'interno del matrimonio; l'ultimo rapporto ISTAT conferma che nel 2013 si sono celebrati meno di 200 mila matrimoni, raggiungendo il più basso quoziente di nuzialità nella storia del Paese (3,3 per mille). Anche durante il periodo della seconda guerra mondiale il numero di matrimoni celebrati fu superiore.

A fianco della trasformazione familiare emergono con segno crescente forme di unione alternative al matrimonio quali coabitazione preconiugale, unioni di fatto ecc. I figli concepiti da genitori non coniugati sono circa 133 mila nel 2013; a causa della forte diminuzione di nati da coppie coniugate, il loro peso relativo è aumentato e raggiunge il 25,9%. Attualmente un bambino su quattro ha i genitori non coniugati.

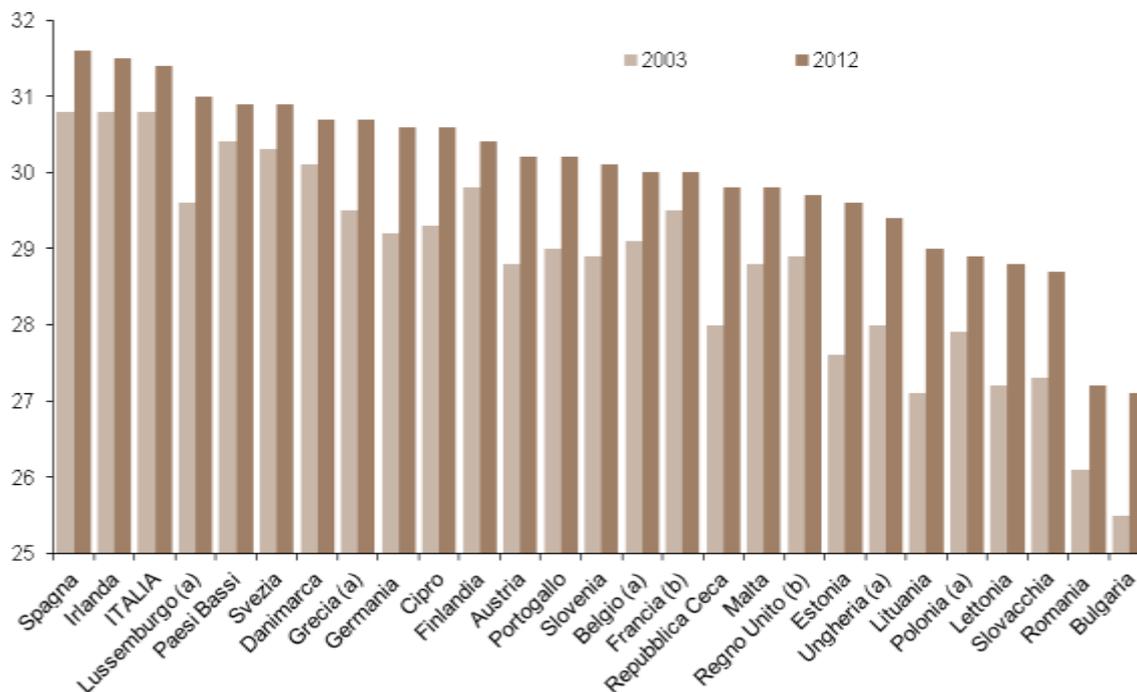
Tra i nati al di fuori del matrimonio uno su tre è primogenito. La quota di primogeniti nati fuori dal matrimonio varia significativamente, anche considerando le differenti tipologie di coppia: il 15,2 per cento nelle coppie di entrambi stranieri, il 33,5 per cento nelle coppie di entrambi italiani e il 44,6 per cento nelle coppie straniera/italiano.

Per quanto riguarda la distanza di età fra i genitori, le maggiori differenze si riscontrano nelle coppie di madre straniera e padre italiano. *L'age gap* è ancora più evidente se vengono esaminati i casi di padri con più di 10 anni rispetto alle madri, che nelle coppie di italiani è di circa il 7,3%, mentre sale al 40% nel caso di coppie miste. In quasi otto coppie miste su dieci è la donna ad essere straniera.

Un altro fenomeno significativo è dato, poi, dall'analisi dei dati dell'età media al parto, giunta ormai a 32 anni circa; la quota di donne giunte al parto a più di 30 anni di età passa dal 70% al 73% nel quinquennio 2005 - 2010. L'incremento è riconducibile all'aumento delle partorienti con 40 anni ed oltre. Rispetto al 2012, le madri over 40 sono raddoppiate (dal 3,1% al 6,2% nel 2012). Particolarmente elevato è stato l'aumento delle quote di over 40 al primo figlio, passate dal 1,5% al 4%, mentre le madri fino a 24 anni sono diminuite dal 13 all'11,4%.

L'età media al parto si è avvicinata ai 30 anni nell'ultimo decennio anche nell'insieme dei Paesi UE, passando da un valore medio globale di 29,2 anni nel 2003 a 29,8 anni nel 2012. Se nella prima annualità soltanto 6 Paesi (Spagna, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Svezia e Danimarca) superavano i 30 anni di età media, tale valore, nel 2012, è stato superato da più della metà degli Stati. Sempre nel 2012, la graduatoria dei Paesi UE, in base all'età media al parto caratterizza, inoltre, il nostro Paese per il terzo valore più elevato (31,4 al 2012) dopo la Spagna e l'Irlanda.

Età media al parto nei paesi Ue. Anni 2003 e 2012 (in anni)



Fonte: Eurostat, Demography

(a) Break nella serie storica per il 2012

(b) L'ultimo dato disponibile è riferito al 2011.

(c) L'ultimo dato disponibile è riferito al 2009.

Nel periodo 1995 – 2008 si è assistito in Italia ad un certo recupero della fecondità. Per i demografi, uno dei motivi è da attribuirsi, allo spostamento in avanti dell'età delle partorienti, appartenenti alla generazione del baby boom. L'ulteriore avanzamento in avanti del calendario riproduttivo, negli anni dal 2009 al 2013, non si traduce più in un recupero di fecondità aggiuntivo, per l'uscita dal periodo fecondo proprio delle donne nate a metà degli anni 60. Inoltre, nel periodo 1995 - 2013, la consistenza numerica complessiva delle donne nella fascia di età 28 - 38 (ovvero coloro che portano a termine oltre il 75% delle nascite in un anno) è diminuita di circa 900 mila unità.

I giovani tendono, ormai, a procrastinare le scelte decisive. Mutano i ruoli, le fasi, i tempi di ogni età, con conseguenze sociali, biologiche e di sostenibilità ancora globalmente da esplorare.

Da un punto di vista psicologico sembra diffuso un ripiegamento narcisistico sulla propria persona e sui propri progetti, inteso sia come investimento sulla realizzazione personale e professionale, sia come maggiore attenzione alle esigenze della sicurezza, con tendenza all'autosufficienza da un punto di vista economico e affettivo. Tale disposizione, spesso associata ad una persistenza di un'attitudine adolescenziale, facilitata dalla crisi economica e dalla perdita di valori e di identificazioni forti, si riflette sulla vita di coppia e porta a rinviare il momento della assunzione del ruolo genitoriale, con i compiti a questo legati. Nelle donne, in particolare, sono andati in crisi i modelli di identificazione tradizionali ed il maggiore impegno nel campo lavorativo e nel raggiungimento di una autonomia ed autosufficienza ha portato ad un aumento dei conflitti tra queste tendenze e quelle rivolte alla maternità.

Nello stesso tempo la crisi economica ha determinato un'elevata disoccupazione giovanile, tra le più alte d'Europa e questo ha reso ancora più difficile per i giovani ideare progetti di vita autonoma rispetto alla famiglia d'origine. Il ritardo nell'uscita dalla casa dei genitori si riflette anche nel ritardo nel progettare la nascita del primo figlio.

Fra le motivazioni possiamo riflettere sulla mancanza, attualmente, del valore sociale della maternità, (e più in generale, dell'essere genitori). Con ciò intendendo il non riconoscimento, in ambito pubblico, del fatto che essere madri non è solamente una scelta personale, ma è un'esperienza che caratterizza in modo decisivo la vita di una persona, ne aumenta le competenze, ne disegna il tratto umano e le capacità organizzative e relazionali, mutandole e maturandole.

L'essere madre (e di conseguenza, padre) rientra, invece, adesso in una dimensione biografica descrittiva, come se esserlo o non esserlo non cambiasse in modo sostanziale i tratti fondanti della persona e le sue conoscenze, abilità e capacità. Il paradosso è che per esempio, un periodo di volontariato all'estero come coordinatore di un progetto di cooperazione per qualche mese, viene considerato e può fare la differenza nella valutazione professionale, mentre gravidanza, parto, allattamento e accudimento (per es. nel caso di figli con disabilità), non sono considerati altrettanto indicativi delle capacità organizzative e di relazione della stessa persona.

Valore sociale significa poi riconoscere che è bene per tutti che nascano bambini, che la società si riproduca, continui a vivere e non si spenga.

In questo senso il sostegno economico alla natalità non deve essere visto come una sorta di "compensazione" per il disagio di essere madri, ma come un atto di giustizia sociale, perché si riconosce il valore sociale dell'essere madri (e padri).

A queste considerazioni sul fatto che il valore sociale della maternità non è considerato un valore aggiunto nei curriculum lavorativi delle donne, si lega strettamente la mancanza di un sistema di welfare che punti sulla conciliazione tra vita lavorativa e genitorialità. Le giovani donne sanno che nei colloqui per ottenere un posto di lavoro o un avanzamento di carriera gioca un ruolo negativo il fatto che siano in età potenzialmente fertile o addirittura il fatto di avere già dei figli. Inoltre, i problemi di conciliazione vita-lavoro in Italia restano rilevanti e rappresentano un ostacolo all'occupazione femminile. Per le donne i problemi di conciliazione incidono anche attraverso la distanza dal luogo di lavoro⁶. Nella scelta di partecipazione al mercato del lavoro, tempi di spostamento medi regionali più elevati sono associati a minore partecipazione al mercato del lavoro. L'effetto negativo è molto più forte per le donne rispetto agli uomini, e ancora di più per le madri. Inoltre le giovani sanno, per aver osservato la vita delle loro madri e delle altre donne, che in Italia la ripartizione dei carichi domestici e di cura è ancora molto sbilanciata a loro sfavore. Infatti⁷, se si analizza nel tempo tra il 1989 e il 2009 il tasso di lavoro delle donne nella cura della famiglia si osserva che nel 2008-09 era il 76% , del 78% nel 2002 e dell'85% nel 1989. L'Italia è ancora oggi l'unico paese occidentale in cui le donne lavorano, considerando lavoro retribuito e domestico, significativamente più degli uomini (75 minuti in più al giorno, dedicando più ore al lavoro domestico anche rispetto alle altre europee). Del Boca et al. (2000); Bratti et al. (2005); Casadio et al. (2008) mostrano per l'Italia una relazione negativa tra maternità e occupazione femminile. A

⁶ Francesca Carta - La conciliazione vita-lavoro relazione al convegno "Le donne e l'economia italiana" Roma, 7 marzo 2012, Banca d'Italia

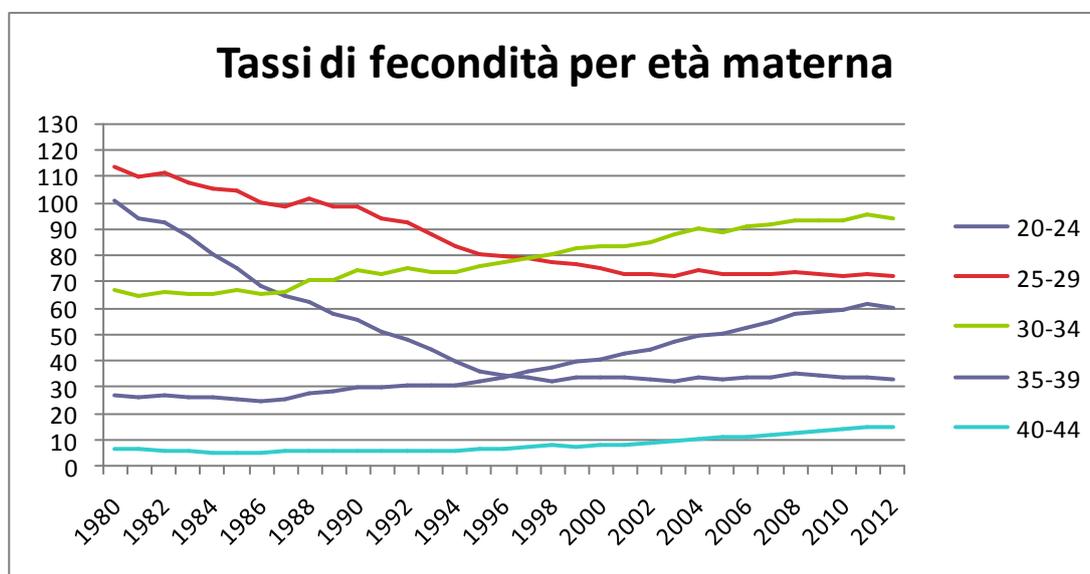
⁷ Roberta Zizza - Cultura e decisioni all'interno della famiglia relazione al convegno "Le donne e l'economia italiana" Roma, 7 marzo 2012, Banca d'Italia

livello internazionale si va affermando una relazione positiva (seconda transizione demografica): i paesi dove si fanno più figli sono quelli dove più donne lavorano.

Col tempo, invece, sempre più donne hanno raggiunto livelli di istruzione elevati fino a superare, anche se di poco gli uomini, negli anni di studio, concentrandosi sul raggiungimento di una sostanziale parità con il genere maschile⁸. In queste condizioni le giovani donne, in assenza di un profondo cambiamento culturale, si difendono rinviando il più possibile il loro progetto di maternità, consapevoli che il piacere di essere madri comporta delle rinunce in termini di realizzazione lavorativa e personale.

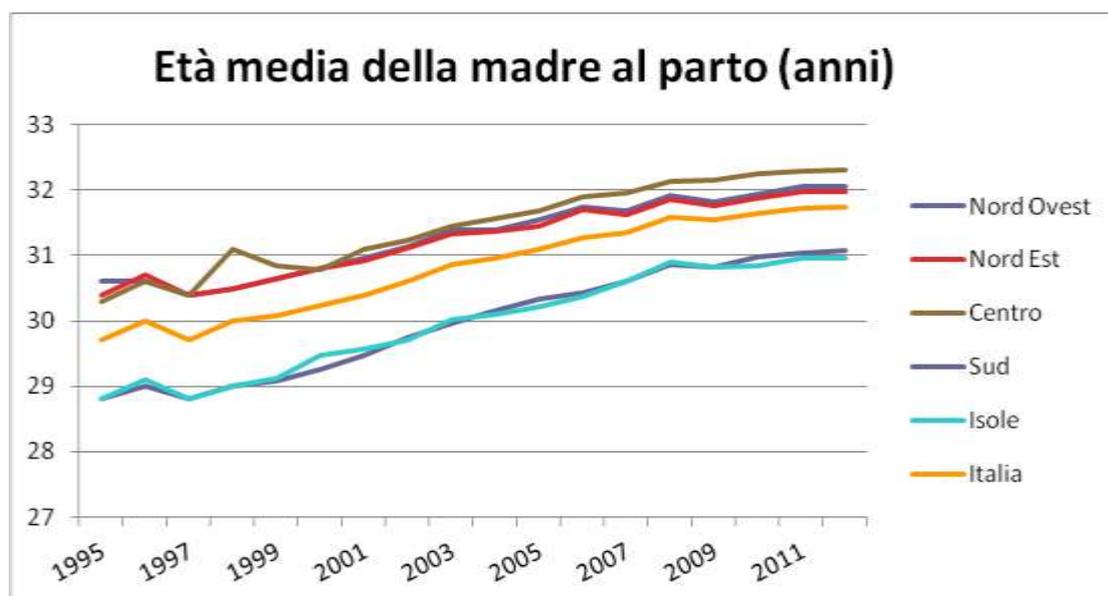
In sostanza, una maggiore vulnerabilità sul piano della sicurezza economica, la crisi di valori che facciano da modelli, funzionamenti narcisistici, la tendenza a privilegiare la propria realizzazione, personale e professionale, incapacità e paure ad assumersi le responsabilità genitoriali costituiscono un insieme di fattori che si rinforzano reciprocamente ed ostacolano il progetto procreativo.

Tali considerazioni sembrano in accordo con i rilievi statistici che evidenziano come siano soprattutto le donne italiane, rispetto a quelle immigrate, con occupazione e con il titolo di studio più alto a procrastinare l'età del primo figlio.



Elaborazioni a cura del Ministero su indicatori di fonte Istat, Health for all

⁸ Lucia Rizzica - Le scelte di istruzione relazione al convegno "Le donne e l'economia italiana" Roma, 7 marzo 2012, Banca d'Italia



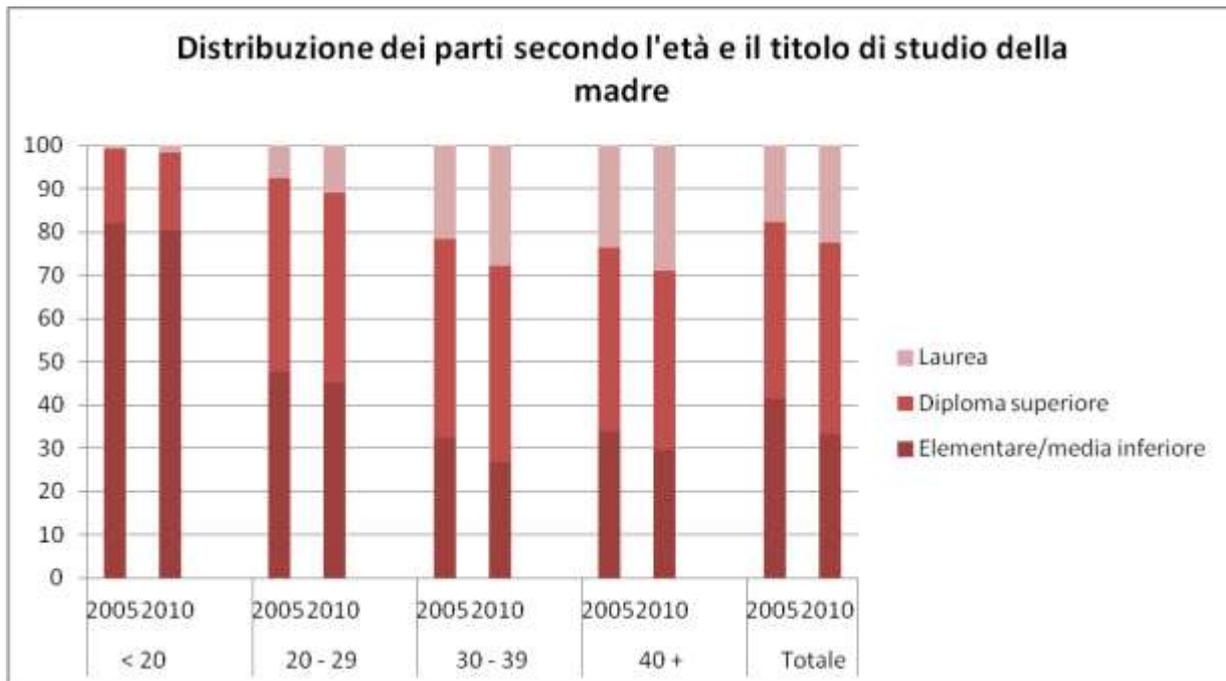
Elaborazione a cura del Ministero

2.3 Il ruolo del livello di istruzione e della condizione professionale

Gli ultimi decenni della storia italiana sono caratterizzati dalla crescita del livello di istruzione delle donne. Nella fascia di popolazione fra i 25 e i 44 anni le donne con un titolo di studio superiore sono oggi relativamente più numerose degli uomini. Fra gli inizi degli anni '70 e i primi anni del 2000 il tasso di conseguimento del diploma per le donne è più che triplicato. I rapporti di forza si sono invertiti anche per quanto riguarda la laurea e ormai il numero di donne che raggiunge questo traguardo ha superato quello degli uomini di vari punti percentuali (28% vs 19%). Le donne italiane, comunque, non hanno ancora recuperato il divario esistente rispetto ad altri Paesi europei in tema di quota di popolazione con alto livello di istruzione⁹.

Delle donne che hanno partorito nell'anno 2005, il 40,9% possiede almeno un diploma di scuola superiore, il 41,5% ha una scolarità medio-bassa mentre il 17,6% ha conseguito la laurea; nel 2010, il 44,2% delle partorienti ha una scolarità medio alta, il 33,3% ha un titolo di studio medio-basso mentre il 22,5% è in possesso di laurea. Il generale incremento del livello di istruzione delle partorienti è senz'altro correlabile alle variazioni di scolarizzazione tra le coorti che entrano in età riproduttiva; le variazioni più pronunciate nelle partorienti a confronto si osservano nella fascia di età tra 30 e 39 anni.

⁹ ISTAT, Università e lavoro 2005: Capitale umano - Istruzione



Fonte: Ministero della Salute, Analisi dell'evento nascita - Anno 2005, Analisi dell'evento nascita - Anno 2010

L'analisi non può prescindere dal mettere in relazione la tematica più generale dell'istruzione con il ritardo nei tempi della maternità/paternità. La crescita del livello di istruzione per le donne ha avuto come effetto sia il ritardo nella formazione di nuovi nuclei familiari, sia un vero e proprio minore investimento psicologico nel rapporto di coppia, per il raggiungimento dell'indipendenza economica e sociale. Occorre, poi, evidenziare che il sistema universitario italiano è connotato da un'eccessiva durata del percorso e da un alto numero di abbandoni.

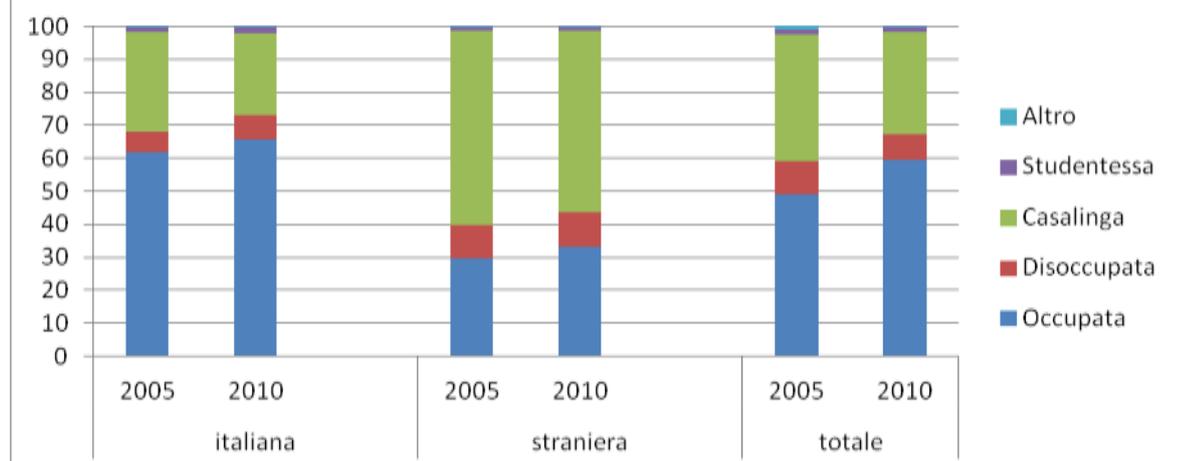
Quadro che non sembra mutato con il riordino del sistema e l'istituzione del 3 + 2, inizialmente introdotto proprio al fine di rendere più veloce il completamento del primo ciclo di studi. Raramente, però, l'innovazione ha comportato nei fatti un ridisegno della didattica e dei contenuti dei corsi, individuando un percorso che avesse un proprio mercato di sbocco¹⁰. La carenza di orientamento e di adeguate informazioni sul mercato del lavoro e sulla sua evoluzione non offre sostegno ai giovani nella fase di transizione fra percorso formativo e professionale. L'ultima riforma del lavoro ha introdotto importanti novità in materia di occupazione, con l'obiettivo di garantire flessibilità e tutelare il lavoratore, produrre politiche attive per il lavoro e rilanciare l'economia, ma non è ancora riuscita a fornire al sistema imprenditoriale il volano necessario allo sviluppo. La difficoltà a trovare un lavoro nelle nuove generazioni intacca non solo la fiducia nelle istituzioni, ma porta i giovani a rifugiarsi nella rete parentale più stretta¹¹. Ed è così che ritorna, da un'altra prospettiva, il tema della posticipazione delle scelte di vita. I giovani si vedono più come figli che come nuove generazioni responsabili.

Il passaggio dalla scuola alla prima occupazione è, dunque, una fase cruciale nella quale si rischia di disperdere anni preziosi verso il percorso della realizzazione professionale e personale.

¹⁰ Banca d'Italia – Eurosistema, n. 122 "Il capitale umano per la crescita economica: possibili percorsi di miglioramento del sistema di istruzione". Aprile 2012

¹¹ Istituto Toniolo: La condizione giovanile in Italia - Rapporto Giovani 2014, ed. Mulino.

Distribuzione dei parti secondo la condizione professionale e la cittadinanza della madre



Fonte: Ministero della Salute, Analisi dell'evento nascita - Anno 2005, Analisi dell'evento nascita - Anno 2010

I dati pubblicati dall'ISTAT in tema di lavoro dimostrano che l'occupazione della popolazione in età lavorativa rappresenta uno degli indicatori chiave per misurare le differenze di genere che si riducono al crescere del livello di istruzione femminile. Viene, comunque, confermata una differenza ancora rilevante in termini di tassi di occupazione femminile fra l'Italia e gli altri Paesi europei¹². I nostri tassi di occupazione femminile risultano inferiori a quelli medi dell'Unione Europea per ogni classe di età.

Nel 2005, circa la metà delle madri ha un'occupazione lavorativa, il 39% è casalinga mentre si registra una quota di disoccupate o in cerca di prima occupazione pari al 10,2%; tra le straniere che hanno partorito nel 2005, il 59% risulta casalinga mentre meno del 30% possiede un'occupazione. Nel 2010, quasi il 60% delle madri risulta occupata, il 30,7% risulta casalinga mentre l'8% risulta disoccupata o in cerca di prima occupazione; tra le madri straniere, il 54,8% risulta casalinga mentre circa un terzo risulta occupata.

Il 18% delle madri con un titolo di studio medio-alto ha avuto il primo figlio entro 25 anni di età rispetto al 36,5% delle donne con un titolo di studio basso; a 30 anni, il 56,8% delle madri con un più alto livello di istruzione ha avuto il primo figlio, contro il 69,8% delle altre; all'età di 35 anni, le due proporzioni si attestano, rispettivamente, ad 88,6 e 92%.

Per quanto riguarda la condizione professionale, all'età di 25 anni solo il 14% delle madri occupate ha avuto il primo figlio, a fronte del 35% delle non occupate. A 30 anni, queste proporzioni salgono al 51,8% per le occupate e al 72,5% per le non occupate. Come nel caso dell'istruzione, entro i 35 anni la percentuale di primogeniti da madri occupate e non occupate tende a riallinearsi (87,3% e 92,5% rispettivamente). Il 18,4% di tutte le madri occupate all'inizio della gravidanza non lavora più al momento dell'intervista (nel 2002 erano il 20%). Non lavorano più dopo la nascita dei figli il 25% delle madri residenti al Sud contro il 15% delle residenti al Nord. Lasciano o perdono il lavoro il 32% delle madri che hanno al massimo la licenza media e solo il 7,8% delle laureate. Infine, il 40,2% delle madri che lavora dichiara di avere delle difficoltà nel conciliare la vita lavorativa con quella familiare¹³.

¹² Istat, Rilevazione continua sulle forze di lavoro. Rapporto annuale 2005. Lavoro – Occupazione

¹³ Essere madri in Italia. Anno 2005.

http://www3.istat.it/salastampa/comunicati/non_calendario/20070117_00/testointegrale.pdf

2.4 Non è ancora il momento: l'asimmetria dei ruoli porta al rinvio

I corsi di preparazione al parto hanno recentemente assunto una nuova denominazione: CAN. Acronimo di "Corsi di accompagnamento alla nascita e alla genitorialità".

Questa trasformazione semantica contiene *in nuce* tutto uno spettro di considerazioni psicologiche, sociologiche e filosofiche. L'atto del partorire rimanda indissolubilmente al genere femminile. Il concetto di genitorialità è circolare e multifattoriale: è femminile e maschile, evolutivo in quanto si trasforma e rimodella nel tempo, è un rinvio al nostro stesso essere figli, è collegato a fattori sociali esterni quali i servizi territoriali, le risorse dell'individuo e della coppia e ad una moltitudine di altre considerazioni.

La rivoluzione demografica riassunta nei precedenti paragrafi sta necessariamente conducendo verso una trasformazione dei ruoli all'interno della coppia e lungo tutto il percorso del ciclo di vita familiare. Si è, però, giunti al punto di domandarsi se il tema della *conciliazione* sia solo un fattore legato al tempo, cioè ai convulsi stili di vita dei nostri giorni, acrobatici e funambolici, in antagonismo puro con il ruolo di madre, insidianti la stabilità della coppia, oppure se non si tratti di un vero e proprio conflitto di genere.

La maternità nei paesi occidentali, nel corso di un periodo relativamente breve, si è modificata. E' divenuta una ricerca consapevole, non più subita, frutto di scelte e convenzioni appartenenti ad altri.

La maternità non è più un destino biologico, pure se recentemente viene desiderata e conquistata oltre i limiti della natura.

Cosa fare, dunque, di fronte ad una società che ha scortato le donne fuori di casa, aprendo loro le porte nel mondo del lavoro sospingendole, però, verso ruoli maschili, che hanno comportato anche un allontanamento dal desiderio stesso di maternità?

La collettività, le istituzioni, il competitivo mondo del lavoro, apprezzano infatti le competenze femminili, ma pretendono comportamenti maschili.

Dopo avere valorizzato le caratteristiche di indipendenza e realizzazione di sé delle bambine e giovani donne, dopo aver fatto in modo che si tendesse ad una parità di genere, che ha portato alla conquista di un titolo di studio, spesso di secondo livello e un lavoro agognato, magari di responsabilità, la maternità appare improvvisamente alle donne come un preoccupante salto nel buio, un ostacolo ai progetti di affermazione personale.

Nel paese degli stereotipi di genere, quello "*mammone*", dei "*bamboccioni*" e della pubblicità con il "*mulino*", una donna su cinque non fa più figli.

In una recente indagine del Dipartimento per le pari opportunità, condotta insieme all'ISTAT sugli stereotipi di genere è stata rivolta a uomini e donne la seguente domanda: "un uomo e una donna che lavorano a tempo pieno devono suddividere equamente il lavoro di cura?" Un numero elevatissimo di soggetti ha dato risposta assolutamente affermativa. Sembrerebbe, da un punto di vista ideale, sia in atto una sorta di convergenza verso un modello simmetrico. Alla domanda successiva: "quanto pensate che sia equa la divisione dei ruoli fra i partner all'interno della coppia?", la stragrande maggioranza sostiene che è equa.

Una buona parte delle donne sottolinea, però, che gli uomini "non sono adatti al lavoro di cura" e solo il 50% delle donne si oppone al fatto che in un periodo di crisi "è bene dare la priorità al lavoro degli uomini rispetto a quello delle donne".

Siamo, ancora, un Paese che dal punto di vista culturale ha fortemente interiorizzato la questione della asimmetria dei ruoli nei modelli, sia da parte degli uomini che delle donne. Ovviamente questo costituisce un serio ostacolo alla possibilità di redistribuzione del carico di cura che continua a penalizzare le donne nel rapporto con il mercato del lavoro. Il modello tradizionale del *male breadwinner* a capo della famiglia, con la donna a

casa ad occuparsi del resto, dovrebbe essere stato superato. Dovremmo, ormai, essere in una fase transitoria dove l'occupazione maschile non è più esclusiva e il relativo ruolo di sostentamento non appare determinante nell'economia dei rapporti di coppia, con la conseguente organizzazione in maniera strutturata del carico degli impegni familiari che costellano i tempi delle donne nell'arco di una giornata. Tutte queste ore di lavoro di cura non dovrebbero più schiacciare le possibilità di sviluppo femminili, in qualsiasi dimensione, settore o campo.

Contestualmente, occorrerebbe promuovere a tutti i livelli politiche di welfare più sensibile, come già avviene nel Nord Europa, ma anche l'ausilio del non profit/volontariato, l'introduzione di forme flessibili di lavoro, da utilizzare come strumento di conciliazione dei tempi di vita e non come flessibilità del datore di lavoro, il maggiore utilizzo dei congedi parentali da parte degli uomini, con campagne di formazione e istruzione, anche nelle scuole, per redistribuire nella società e nella coppia il sovraccarico del lavoro di cura, il superamento di modelli rigidi e maschili dell'organizzazione del lavoro, in particolare nel settore privato, ecc..

Ci troviamo, invece, di fronte ad un modello di *pater familias* per così dire modernizzato, dove l'uomo lavora e magari aiuta un po'; la donna si occupa molto della famiglia e magari lavora. Ovviamente con le varie distinzioni territoriali, in quanto al Sud il modello è più accentuato che al Nord ed anche diversamente distribuito nelle varie fasce di età, perché le famiglie giovani cominciano a dare un segnale di speranza. Complessivamente, però, nonostante la crescente presenza delle donne nel mercato del lavoro retribuito, che imporrebbe un coinvolgimento più deciso del partner sul fronte familiare, il ruolo maschile si è poco modificato.

La trasformazione e l'emancipazione del ruolo della donna nella società non ha sostituito l'approccio tradizionale, piuttosto sembra sia andato a soprapporsi, con il risultato di far sussistere modelli contraddittori che impongono delle scelte¹⁴.

Le donne si trovano all'angolo, in quello che viene definito in psicologia 'doppio legame'. Si tratta di una condizione entro la quale qualunque scelta fatta è una scelta sbagliata. La scelta della "non" maternità, appare, però, ancora di segno negativo, come se fosse meno libera e, quindi, quasi da giustificare (con la precarietà del lavoro, la mancanza di servizi per l'infanzia, la crisi economica ecc.).

Ma qualsiasi scelta fatta avrà come conseguenza un senso di incompiuto. Sia che si inseguia un'affermazione professionale o che si scelga la via dell'essere mamma a tempo pieno (non lavorando), sia che si tenti la strada della "*mammamogliemanager*" la conseguenza sarà - comunque - un senso di perdita o di inadeguatezza.

Certo è già abbastanza difficile essere una buona moglie, una buona madre, una donna in carriera; lo è ancora di più essere tutte queste cose contemporaneamente. Le donne che dicono un "no" a priori alla maternità sono, comunque, una minoranza. L'evoluzione recente non sembra delineare uno scenario in cui la donna oppone un no definitivo; si tratta piuttosto di un rinvio.

"Non è ancora il momento"!

Ed è proprio su questo *momento* di sospensione che bisogna incidere.

In passato, l'orologio biologico delle donne era anche la vicina/parente impicciona che chiedeva insistentemente *novità* alla sposina. Oggi in periodo di comunicazione *politically correct* occorre spiegare, informare in modo capillare e continuativo, portare a conoscenza delle donne e degli uomini che la fertilità è una curva gaussiana che comincia a scendere molto prima che la donna consideri la questione come una opportunità.

¹⁴ ISTAT : Avere figli in Italia negli anni 2000- Tra lavoro e famiglia: le difficoltà di conciliazione

2.5 La strategia delle good news per vincere la paura

La conferma che il modello della famiglia unicellulare, con il primo figlio procreato da primipare attempate, è sempre più diffuso ma non risponde alle aspettative delle donne è contenuta nell'indagine svolta sul tema dall'Istat¹⁵, che approfondisce le opinioni e le aspettative di fecondità delle madri.

I risultati dell'indagine evidenziano come il numero "atteso" di figli sia, per le madri intervistate, superiore a due (2,29, nel 2012, contro il 2,22 del 2005 e il 2,24 del 2002). Nel 2012, oltre il 40% delle madri progettava la nascita di almeno un altro figlio nel corso della propria vita riproduttiva. In particolare, poi, il 22% delle madri ha ritenuto tale evento certo, mentre il 19% circa probabile.

Il progetto di avere altri figli, i figli c.d. desiderati, è molto più frequente (e risulta associato alle donne che confermano un grado di certezza più elevato) tra le donne che hanno un solo figlio, tra le più giovani e tra le madri con un livello di istruzione medio alto. La propensione verso la famiglia con il figlio unico è minoritaria e viene espressa solo dal 10% di queste donne, ed in particolare da quelle che al momento dell'intervista hanno compiuto 40 anni o più e che hanno posticipato in modo considerevole la nascita del primo figlio.

La maggior parte delle donne che hanno solo un figlio pianificano, dunque, di averne un altro e questo a significare che il modello di famiglia con due figli è ancora dominante. Raramente chi ne ha due o più progetta, invece, di averne altri.

La fecondità attesa è, quindi superiore alle soglie di sostituzione per tutte le classi di età considerate dall'indagine. Al crescere dell'età delle madri il differenziale fra fecondità attesa e fecondità realizzata si attenua notevolmente, tendendo a coincidere con il numero di figli effettivamente procreati, senza però mai sparire del tutto. Per le più giovani, invece, la componente progettuale è predominante e coincide con il numero di figli ideale, su cui occorre chiedersi: perché, poi, si rinuncia?

Al crescere dell'età, aumenta verosimilmente la consapevolezza di avere minori chance riproduttive, ma anche quella di possibili ostacoli nella conciliazione tra impegni familiari e lavorativi.

E' importante, quindi, constatare che quello della "non" scelta o del rinvio non appare solo condizionato da fattori economici, di precarietà, di scarsità nell'offerta dei servizi, che pure abbiamo sottolineato essere elementi incisivi. E' plausibile, infatti, avanzare la tesi che, quanto più gli uomini e le donne crescendo raggiungono obiettivi di sicurezza e si concentrano in una dimensione individualistica ed egoistica, tanto più diminuisce la loro disponibilità ad accollarsi sacrifici e responsabilità del lavoro di cura genitoriale, oltre che del lavoro di squadra necessario per portare avanti il nucleo familiare e l'educazione dei figli.

A questo atteggiamento soggettivo si aggiunge il clima di sfiducia collettiva che nei periodi di crisi fa prevalere il "*segno meno*". Sfiducia nelle istituzioni, nella rappresentanza politica, nell'amministrazione territoriale, tutte percezioni che agiscono come freni inibitori e deterrenti e che, peraltro, agiscono pure come cassa di risonanza, perché armano l'uno contro gli altri in una escalation di insoddisfazione.

Chi nelle circostanze attuali deve contrastare questi atteggiamenti e percezioni? Chi deve impegnarsi per attivare un moltiplicatore di fiducia e anche come farlo?

Sempre più spesso è la comunicazione ad essere considerata responsabile della percezione del senso di insicurezza che pervade i cittadini.

¹⁵ ISTAT : Avere figli in Italia negli anni 2000

Media, giornali, internet, social network, opinion leader, ma anche politica e amministrazione rivestono un ruolo fondamentale nel loro farsi parte attiva in queste dinamiche di sensibilizzazione diffusa. Così come sono determinati nell'alimentare le ansie collettive, influenzandone i processi decisionali, possono essere, anzi hanno la responsabilità di assumere un ruolo cruciale nell'interrompere le sequele negative.

Sul tema della fertilità, quindi, è necessario fare chiarezza, è fondamentale occuparsi di definire con cognizione di causa la questione, sgombrando il campo da rappresentazioni sociali ormai prevalenti nel sistema mediatico, celebranti le nuove tecniche di procreazione. Non si può lasciare credere a donne (e uomini) che con l'aiuto di questi, pure fondamentali progressi nelle esperienze cliniche, ci sia l'onnipotenza di procreare praticamente per tutta la vita.

Occorre, quindi, che siano in primis le amministrazioni/i tecnici/gli operatori sanitari/le farmacie/gli enti territoriali a riconquistare uno spazio su questo tema, che consenta loro di non subire i processi comunicativi di massa o ancor meno opportunamente commerciali. Se possibile, si dovrebbe governare e presidiare il settore della comunicazione, legittimando altre versioni dei fatti.

Il ruolo attivo da assumere è decisivo da due punti di vista, in quanto è necessario sia a diffondere una informazione quanto più possibile corretta e semplice del tema della fertilità, scevra da condizionamenti ideologici, ma in grado di fare operare alla donna e alle coppie una scelta consapevole, sia per veicolare una percezione nuova di fiducia; un tramite, insomma, in grado di diffondere *good news*.

Il messaggio da divulgare non deve essere ideologico o peggio ancora minaccioso e incombente, fonte di ansia per l'orologio biologico che corre - le donne medie hanno già la giornata colma di questa sensazione del tempo da recuperare - quanto piuttosto concentrato su quella opportunità, su quel desiderio già manifestato, sul vantaggio di comprendere ora, subito, che non è indispensabile rimandare.

2.6 I giovani e la fertilità: falsi miti e soluzioni per informare correttamente

Sottoposti ad un questionario che riguarda i rischi per la fertilità, i miti sulla fertilità e le abitudini salutari per il mantenimento della fertilità, un gruppo di studenti ha risposto in modo corretto al 90% sui fattori di rischio per la fertilità. Ma gli studenti hanno risposto erroneamente nel 50% dei casi sui miti e quasi sempre in modo sbagliato sui costumi di vita. Sono convinti ancora della veridicità di alcune leggende metropolitane tipo quelle secondo cui, ad esempio, mettere un cuscino sotto le natiche dopo un rapporto sessuale aumenta la possibilità di concepire; sono sicuri che vivere in città sia più dannoso per la fertilità che vivere in campagna e che mangiare vegetali 5 volte alla settimana faccia aumentare la fertilità. In pratica confondono l'effetto protettivo delle abitudini salutari per "mantenere la fertilità" con una presunta attività di "potenziamento" della fertilità da parte delle stesse abitudini.

Meno del 50% delle persone sanno in realtà che l'età è il fattore prevalente nel determinare la fertilità femminile.

In uno studio di giovani coppie canadesi potenzialmente fertili, più del 50% delle 3345 donne ha risposto correttamente soltanto a 6 domande su 16 sugli effetti negativi del ritardare il concepimento ad età più avanzate, così come ha dimostrato una fiducia eccessiva sulle possibilità di compensare questo ritardo efficacemente con la Riproduzione Assistita.

Uno dei possibili approcci informativi ed educativi sono i siti web dedicati. Si è rilevato sperimentalmente che dopo la consultazione di un sito dedicato alla fertilità ed alla sua cura, il tasso di conoscenza sulla fertilità stessa e su alcune nozioni fondamentali, come il fatto che l'età peggiora la fertilità, aumenta. Il fattore limitante è che dopo sei mesi sembra che molte delle nozioni vengano perdute, il che rende necessario orchestrare una informazione non episodica, che inizi comunque in giovane età. Certo l'approccio basato sul web è economico e universalmente praticabile.

Si tratta certamente di trovare un linguaggio adatto, soprattutto per i ragazzi, che passi attraverso i social media e non venga percepito come moralistico.

C'è una complessa interazione tra la conoscenza dei fattori peggiorativi della fertilità e la risposta dei pazienti in termini di modifiche efficaci del comportamento. Le persone di età più giovane tendono ad essere più disponibili a modificare abitudini negative (fumo, sovrappeso), soprattutto quando intravedono un vantaggio a breve termine. Le persone di età più avanzata più difficilmente sembrano disponibili al cambiamento. Questo rende ulteriormente evidente che devono essere favoriti comportamenti preventivi prima che si arrivi all'età del tentativo di concepimento, altrimenti una parte dei pazienti sarà informata con scarso risultato in termini di cambiamenti efficaci delle abitudini.

Uno dei fattori che peggiorano la possibilità di risoluzione della infertilità è anche la bassa coscienza del problema da parte delle stesse coppie infertili, che si riflette nella bassa richiesta di aiuto medico.

Da una revisione dei surveys internazionali di popolazione risulta che la percentuale di coppie infertili che chiede aiuto medico è in media del 56.1% (range 42.0-76.3%) nei paesi sviluppati, e soltanto il 22.4% viene curato.

Parecchi studi hanno dimostrato che il periodo che precede la richiesta di aiuto è più lungo per le coppie di basso livello educativo (sia maschio che femmina) e con basso guadagno lavorativo della donna.

Anche in paesi con cura della fertilità garantita dal servizio sanitario pubblico un basso livello educativo è predittivo di una minore richiesta di aiuto medico per l'infertilità.

In uno studio francese le donne con più alto livello di scolarità più frequentemente avevano richiesto consulenza medica e lo stesso risultato è stato trovato in uno studio cross sectional negli USA. Inoltre in Francia una età più avanzata non sembrava spingere le pazienti ad una più precoce consultazione medica.

Probabilmente il livello culturale va nella direzione di una maggior possibilità di prendere coscienza dell'infertilità, il che rappresenta a sua volta il più importante movente della richiesta di aiuto. Nella popolazione meno informata l'infertilità più spesso è attribuita a "stress", errori nella programmazione dei rapporti, stanchezza, invecchiamento o alla casualità.

Anche in Italia sembra che la situazione sia simile. In uno studio multicentrico italiano del 2013 si è rilevato che l'intervallo tra la presa di coscienza del problema infertilità e la prima consultazione medica era stata di circa 13 mesi ed era stato più breve se le donne avevano un livello di scolarità più elevato. L'intervallo tra la prima consultazione e la presa in carico da parte di un centro specializzato era stato poi di circa 10 mesi. Il periodo era più breve se il primo medico consultato era uno specialista di struttura pubblica ed era più lungo in caso di pazienti che avevano patito più aborti spontanei. Anche in Italia le coppie di minor livello scolare tendevano a ritardare la consultazione di un medico.

2.7 Impatto economico della denatalità

Dinamiche e previsioni demografiche

Se la teoria malthusiana del XVIII secolo, basata sulla crescita esponenziale della popolazione più veloce dell'incremento della disponibilità di alimenti (che cresce invece in progressione aritmetica), ha perso progressivamente terreno in considerazione dell'importanza del progresso tecnologico nell'agricoltura e della diffusione sempre più accentuata delle tecniche di controllo delle nascite, la teoria della transizione demografica ha acquisito sempre maggior peso in relazione alle trasformazioni sociali e culturali delle popolazioni. Il modello della transizione demografica sintetizza il passaggio da un livello di crescita della popolazione ad uno di decrescita, consentendo di analizzare il cambiamento demografico come causa ed effetto del cambiamento sociale, economico e produttivo di un Paese. Il modello prevede tre fasi: in quella iniziale, i tassi di natalità e mortalità presentano valori elevati, determinando una debole crescita della popolazione, condizione che si registra nei Paesi fortemente legati al settore primario; nella seconda fase, di sviluppo, si osserva la diminuzione del tasso di mortalità, mentre permane ancora un elevato tasso di natalità, per l'effetto congiunto dei miglioramenti nell'agricoltura, dell'accumulazione dei capitali e dell'avvio dei processi industriali; nella terza fase, di consolidamento dello sviluppo, si evidenzia un ulteriore calo delle nascite ed un rallentamento dei tassi di mortalità derivanti dai progressi nella medicina. Il modello classico della transizione demografica si conclude con una crescita zero della popolazione: un progressivo invecchiamento della popolazione, da cui discende la riduzione delle capacità produttive e innovative di un Paese, l'aumento della spesa pubblica (aumento della spesa previdenziale ed assistenziale) e la diminuzione della disponibilità di lavoro e di mercato per le imprese.

La combinazione tra la persistente denatalità, che depaupera le classi di età infantili e giovanili come descritto nei paragrafi 1 e 2 del capitolo, ed il progressivo aumento della longevità, che comporta un aumento del numero di persone in età avanzata, colloca l'Italia nella fase conclusiva della teoria della transizione demografica, così come in Europa e in Nord-America. Tali dinamiche endogene possono essere modificate per effetto dei movimenti migratori che, a seconda delle caratteristiche demografiche dei flussi e della loro dinamica temporale, forniscono un contributo differenziale alle diverse classi di età: dapprima alle classi di età lavorativa, quando i flussi migratori sono prevalentemente formati da giovani lavoratori; successivamente anche alle classi di età infantili quando, a seguito della ricongiunzione familiare o della integrazione economica e sociale nel territorio di arrivo, gli immigrati costituiscono nuove famiglie. Il risultato di tali contributi va nel senso di un ringiovanimento della struttura demografica della popolazione, seppure non in grado di bilanciare completamente l'azione dei processi di invecchiamento demografico, ma solo di attenuarne gli effetti.

Le previsioni demografiche che si ricavano da tali andamenti stimano, nel 2050, una quota di ultrasessantenni pari al 22% della popolazione mondiale (circa 2 miliardi di persone) e pari al 37% della popolazione europea. L'aumento della sopravvivenza e il calo della fecondità hanno reso anche l'Italia tra i paesi con il più elevato livello di invecchiamento, con un processo destinato ad accelerare nel prossimo futuro. Se nel 2013 la quota di anziani ultra-sessantacinquenni era pari al 18% e al 23% della popolazione, rispettivamente maschile e femminile, le più recenti previsioni demografiche elaborate

dall'Istat¹⁶ mostrano una popolazione italiana così composta al 2050: il 12,6% di persone con età inferiore a 15 anni, il 54,4% nella cosiddetta fascia di età attiva (da 15 a 64 anni), un terzo di residenti con 65 anni ed, infine, il 7,6% di persone con 85 anni e più. Tra gli indici demografici che sintetizzeranno questo quadro, merita soffermarsi sull'indice di invecchiamento (rapporto percentuale tra il numero di ultra-sessantacinquenni ed il numero di giovani con meno di 15 anni) che al 2050 si stima pari a 262,8, sull'indice di dipendenza degli anziani (rapporto percentuale tra numero di ultra-sessantacinquenni e popolazione con età tra 15 e 64 anni) pari a 60% ed, infine, sull'indice di dipendenza strutturale, che rappresenta il carico sociale ed economico della popolazione inattiva (0-14 anni e 65 anni ed oltre) su quella attiva (15-64 anni) e che si stima si incrementerà nel prossimo 40-ennio del 55%.

Impatto sulla spesa pubblica degli scenari attesi

Se l'invecchiamento della popolazione può rappresentare una fonte aggiuntiva di capitale sociale in termini di esperienza, gli scenari descritti pongono, tuttavia, in discussione la sostenibilità degli attuali equilibri economici e sociali del nostro Paese: ovvero, è lecito chiedersi se le dinamiche demografiche appena descritte, frutto di incrementata longevità e di persistente denatalità, assicurino risorse sufficienti per affrontare i bisogni sociali e sanitari di tutte le generazioni che si troveranno a coesistere, così come trovano risposta nell'attuale sistema di welfare.

Per quanto riguarda le risorse finanziarie in grado di alimentare il sistema di tutele sociali e sanitarie, la loro crescita è subordinata all'incremento del PIL nazionale oppure all'incremento del prelievo fiscale, aumentando così le possibilità di spesa pubblica. Purtroppo entrambi questi elementi non sono realizzabili nell'attuale fase economica e il prelievo fiscale non è ulteriormente dilatabile, risultando peraltro nelle posizioni più elevate delle classifiche OCSE. In prospettiva, dunque, il problema della disponibilità di risorse si lega alle possibilità di crescita del PIL, che tuttavia sembrerebbero necessariamente limitate dalla crescita della popolazione anziana inattiva e dalla diminuzione della popolazione in età attiva. Tale scenario potrebbe trovare soluzione aumentando notevolmente la produttività del lavoro, come peraltro è avvenuto negli ultimi decenni grazie allo sviluppo tecnologico.

Per quanto riguarda, invece, le conseguenze dei mutamenti demografici sui bisogni sociali e sanitari, esse investono sia il sistema sanitario che quello di tutela previdenziale, con differente impatto in termini di spesa pubblica.

Nell'ambito del Documento di Economia e Finanza, l'Italia elabora tradizionalmente le previsioni di medio-lungo periodo relative a cinque componenti di spesa pubblica

¹⁶ Previsioni demografiche elaborate dall'Istat ricorrendo al cosiddetto modello per componenti (cohort component model), secondo il quale la popolazione, tenuto conto del naturale processo di avanzamento dell'età, si modifica da un anno al successivo sulla base del saldo naturale (differenza tra nascite e decessi) e del saldo migratorio (differenza tra movimenti migratori in entrata e in uscita). Le previsioni sono aggiornate periodicamente rivedendo e/o riformulando le ipotesi evolutive sottostanti la fecondità, la sopravvivenza e la migratorietà.

Si riportano i dati relativi allo scenario centrale, ossia basate su un set di stime puntuali ritenute "verosimili" che, costruite in base alle recenti tendenze demografiche, rappresentano quelle di maggiore interesse per gli utilizzatori.

connesse con l'invecchiamento (spesa age-related): la spesa pubblica per pensioni, la spesa sanitaria, quella per l'assistenza di anziani e disabili a lungo termine (Long-Term Care), la spesa per l'istruzione e quella per ammortizzatori sociali.

Le previsioni recepiscono specifiche ipotesi demografiche e variabili macroeconomiche; per quanto riguarda le prime, esse prevedono: i) un flusso netto annuo di immigrati pari, mediamente, a circa 306 mila unità, con un profilo crescente per i primi 15 anni e decrescente successivamente; ii) un livello della speranza di vita al 2060 pari a 85,5 anni per gli uomini e a 89,7 anni per le donne; iii) un tasso di fecondità totale al 2060 pari a 1,61. Gli scenari demografici e macroeconomici si traducono in un tasso di crescita del PIL reale che si attesta, nel periodo 2015-2060, attorno all'1,5% medio annuo. A partire dal 2020, il deflatore del PIL e il tasso di inflazione sono assunti pari al 2,0%.

SPESA PUBBLICA PER PENSIONI, SANITA', ASSISTENZA AGLI ANZIANI, ISTRUZIONE E INDENNITA' DI DISOCCUPAZIONE (2010-2060)											
	2010	2015	2020	2025	2030	2035	2040	2045	2050	2055	2060
Spesa Totale	50,6	50,5	50,8	49,9	49	48,4	47,9	47,2	46,1	44,8	43,3
di cui:											
- Spesa age-related	27,5	28,4	27,4	27,6	27,8	28	28,4	28,4	28	27,5	27,1
<i>Spesa pensionistica</i>	14,8	15,8	15,3	15,5	15,7	15,8	15,8	15,5	14,9	14,2	13,8
<i>Spesa sanitaria</i>	7	6,8	6,6	6,8	7	7,1	7,3	7,5	7,6	7,6	7,6
<i>di cui LTC - sanitaria</i>	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	1	1	1,1	1,1
<i>LTC socio/assistenziale</i>	1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6
<i>Spesa per istruzione</i>	3,9	3,7	3,5	3,4	3,3	3,3	3,4	3,5	3,5	3,6	3,5
<i>Indennità disoccupazione</i>	0,7	1	0,9	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
- Spesa per interessi	4,3	4,2	5,6	4,5	3,5	2,5	1,7	1	0,3	-0,6	-1,6
Entrate Totali	46,1	50,5	50,5	50,4	50,4	50,4	50,4	50,4	50,4	50,4	50,4
di cui: Redditi proprietari	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4
IPOTESI						%					
Tasso di crescita della produttività del lavoro	2,1	0	0,1	0,6	1,2	1,7	1,7	1,7	1,7	1,6	1,5
Tasso di crescita del PIL reale	1,7	0,7	1,4	1,3	1,4	1,6	1,5	1,5	1,6	1,6	1,5
Tasso di partecipazione maschile (20-64)	78,5	78,7	79,5	79,7	78,9	78,2	77,9	77,8	77,8	77,7	77,8
Tasso di partecipazione femminile (20-64)	54,6	58,1	60,6	61,4	61,9	62,3	62,7	62,9	63	63,2	63,1
Tasso di partecipazione totale (20-64)	66,5	68,3	70	70,6	70,4	70,3	70,4	70,5	70,5	70,6	70,6
Tasso di disoccupazione	8,4	12,3	10,5	8,9	8,2	7,5	7,1	7,1	7,1	7,1	7
Popolazione con 65+/totale popolazione	20,2	21,5	22,3	23,4	25,1	27,1	28,8	29,7	29,9	29,9	30
Indice di dipendenza degli anziani (65+/[20-64])	33,3	36	37,8	40,2	44,3	49,4	54,2	57	57,7	57,9	58

Fonte: rielaborazione da Tavola IV.4 Documento di Economia e Finanza 2015 pag. 82

Come si osserva nella tabella, la spesa age-related complessiva si riduce di un punto percentuale di PIL a partire dal 2015 fino al 2020, per poi risalire gradualmente e raggiungere il picco a circa il 28,5 per cento del PIL nel 2043. Negli ultimi anni dell'orizzonte di previsione, l'aggregato della spesa connessa all'invecchiamento si riduce fino a convergere al 27,1 per cento del PIL nel 2060. Relativamente alle singole componenti, si osserva che a partire dal 2015-2016, in presenza di un andamento di

crescita più favorevole e di un rafforzamento del processo di innalzamento dei requisiti minimi di accesso al pensionamento, il rapporto fra spesa pensionistica e PIL decresce fino a raggiungere il 15,3% attorno al 2020. Successivamente, a causa dell'impatto sulla previdenza dell'ingresso in quiescenza delle generazioni del baby boom, il rapporto riprende a crescere raggiungendo il livello massimo del 15,9% del PIL nel 2036. Nella fase finale del periodo di previsione, la spesa pensionistica in rapporto al PIL si riduce rapidamente attestandosi al 13,8% nel 2060. La proiezione della spesa sanitaria viene effettuata considerando, oltre agli effetti derivanti dall'invecchiamento demografico, anche gli effetti indotti da ulteriori fattori in grado di incidere significativamente sulla dinamica della spesa, per esempio il fatto che gli incrementi di speranza di vita si traducano in anni vissuti in buona salute in misura pari al 50%. Ne risulta che, dopo una fase iniziale di riduzione per effetto delle misure di contenimento della dinamica della spesa, e segnatamente in relazione alla manovra prevista in Legge di Stabilità con effetti a decorrere dall'anno 2015, la previsione del rapporto fra spesa sanitaria e PIL presenta un profilo crescente solo a partire dal 2020, attestandosi attorno al 7,6% circa nell'ultimo decennio del periodo di previsione. La componente della spesa pubblica per l'assistenza a lungo termine agli anziani e disabili presenta un profilo crescente in termini di PIL che si protrae per l'intero periodo di previsione, attestandosi all'1,6% nel 2060. Merita aggiungere un'ulteriore considerazione sulle previsioni della spesa sanitaria e socio-assistenziale. Com'è noto, l'età è la variabile che più di tutte determina i bisogni sanitari: se il quadro epidemiologico rimanesse costante, la necessità di risorse per la sanità sarebbe funzione del "costo del bisogno" pro-capite dell'anziano di oggi per il numero degli anziani di domani, crescendo dunque in maniera approssimativamente proporzionale alla crescita dell'età media della popolazione. Fortunatamente, alcune teorie di queste ultime decadi hanno evidenziato come l'incidenza di numerose patologie si stia spostando in avanti con l'età, per effetto di un fenomeno denominato "compression of morbidity" (elaborato da Fries nel 1980) e che indica un progressivo concentrarsi dei problemi di salute verso età della vita sempre più avanzate, con il risultato di liberare anni di vita in buona salute. Tale fenomeno, empiricamente evidenziato in alcuni paesi OCSE e recentemente anche nel nostro paese, condurrebbe ad affermare ottimisticamente che, sul versante della spesa sanitaria, l'incremento di anziani possa essere controbilanciato dalla diminuzione dei costi relativi ad ogni determinata età. Per esemplificare: se oggi ci sono 100 ottantenni che hanno una necessità di risorse pro-capite di 100, per un totale quindi di 10.000 risorse, domani ci saranno 125 ottantenni con una necessità pro-capite di 80 e quindi un totale ancora costante di 10.000 risorse.

In generale, i test di sensitività presentati nel Documento di Economia e Finanza dimostrano che, sulla base degli obiettivi di bilancio programmati dal Governo fino al 2019, anche in presenza di condizioni macroeconomiche, demografiche o fiscali differenti, la dinamica di lungo periodo della spesa age-related non metterebbe comunque a rischio la sostenibilità del debito pubblico italiano. Occorre, tuttavia, sottolineare che questa conclusione è il frutto di una intensa stagione di riforme previdenziali che, da 20 anni a questa parte, ha significativamente contribuito a ridurre i costi attesi legati all'invecchiamento della popolazione, in particolare le nuove regole adottate con la legge n. 241/2011, che ha esteso il regime contributivo a tutti i lavoratori, migliorando la sostenibilità del sistema nel medio-lungo periodo e garantendo una maggiore equità tra le generazioni.

3. L'IMPORTANZA DI CONOSCERE LA FISIOLOGIA MASCHILE E FEMMINILE DELLA FERTILITÀ

3.1 Lo sviluppo momento chiave: fisiologia della fertilità dall'infanzia all'età adulta

Gli organi riproduttivi sono costituiti nel maschio dal testicolo con due compartimenti istologicamente e funzionalmente distinti: i tubuli seminiferi che contengono le cellule del Sertoli ed il tessuto interstiziale ove si trovano le cellule del Leydig. Nella femmina l'ovaio è costituito da una regione centrale, detta midollare, e una più esterna, detta corticale ove avviene la maturazione dei follicoli. La funzione delle gonadi è regolata dagli ormoni luteinizzante (LH) e follicolo-stimolante (FSH), secreti dall'ipofisi, sotto il controllo del GnRH (gonadotrophin-releasing hormone) prodotto a livello ipotalamico. L'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi mostra cambiamenti dalla vita fetale all'età adulta.

Il periodo puberale è il periodo di transizione dall'infanzia all'età adulta in cui si attuano numerose trasformazioni fisiche e psicologiche, che si svolgono sequenzialmente fino al conseguimento della maturazione sessuale e della capacità di procreare.

La pubertà è un momento di grande trasformazione per qualsiasi adolescente, anche quando la pubertà segue un corso 'normale'. Ci sono modifiche su quasi tutti gli aspetti della vita e quando poi la pubertà arriva presto o tardi, questo può causare ulteriori difficoltà.

Meccanismi che regolano la pubertà fisiologica – La pubertà non è un evento 'de novo' ma piuttosto una fase nel continuum dello sviluppo dell'apparato ipotalamo-ipofisi-gonadi dall'età fetale attraverso la pubertà sino al raggiungimento della piena maturazione sessuale e della fertilità.

Nell'ipotalamo sono localizzati neuroni specializzati, che determinano l'avvio della pubertà aumentando il rilascio pulsatile di GnRH. Si sviluppano ed iniziano a funzionare nel feto, continuano a funzionare nelle primissime epoche di vita per poi ridurre l'attività entro il primo anno di vita (prima nei maschi e poi nelle femmine) ed entrare in una fase di quiescenza (fase giovanile) sino ad una graduale riattivazione, soprattutto notturna, nella tarda infanzia. La pulsatilità incrementa con l'avvicinarsi della pubertà.

Il meccanismo molecolare che controlla l'inizio della pubertà non è completamente identificato, ma l'evidenza ottenuta da mutazioni in condizioni di patologia suggerisce che nella pubertà normale ci siano nell'ipotalamo neurotrasmettitori e neuropeptidi che giocano un ruolo centrale nella riattivazione del rilascio di GnRH come la kisspeptina (KISS1), la neurokinina B (TAC3) ed i loro recettori (KiSS1R and TACR3), che quando mutati causano ipogonadismo.

La riattivazione della secrezione di GnRH stimola la secrezione di LH ed FSH e quindi la produzione di steroidi sessuali da parte delle gonadi.

Il **'timing' della pubertà** è determinato sia da fattori genetici che ambientali come la nutrizione, l'obesità, lo stato sociale, fattori psicologici, l'etnia e l'adozione. Le alterazioni nel timing della pubertà riflettono cambiamenti nella salute pubblica. Negli ultimi secoli l'età dello sviluppo puberale è più precoce, infatti l'età alla prima mestruazione si è ridotta di 2 o 3 mesi per decennio nei paesi industrializzati europei e negli U.S.A. negli ultimi 150 anni. Oggi in Italia l'età media del menarca è attorno ai 12.5 anni.

Parallelamente alla riduzione di età di sviluppo puberale corrisponde una progressiva riduzione dell'età in cui si raggiunge l'altezza definitiva.

Sequenza degli eventi puberali - La sequenza degli eventi che caratterizzano il normale sviluppo puberale sia nel maschio sia nella femmina è stata descritta per la prima volta da un auxologo londinese Tanner nel 1962 e rappresenta tuttora un riferimento fondamentale per il pediatra.

Valutazione dello sviluppo puberale, quali segni esaminare

- Una valutazione affidabile degli eventi che caratterizzano lo sviluppo puberale in entrambi i sessi richiede un esame obiettivo accurato da parte di un esaminatore esperto che si basi sulla palpazione oltre che sull'ispezione.
- Nel maschio è importante la valutazione del volume testicolare usando l'orchidometro di Prader, che permette di ridurre le variazioni tra i valutatori rispetto alla sola osservazione. L'aumento puberale del volume testicolare rappresenta soprattutto la crescita dei tubuli seminiferi ed è quindi un marker di spermatogenesi.
- Nella femmina la valutazione della ghiandola mammaria (telarca) va eseguita con la palpazione, poiché può talora non essere facilmente distinta dall'accumulo di tessuto adiposo nelle bambine obese, che con sempre maggiore frequenza giungono all'osservazione del pediatra.
- La comparsa della peluria pubica (pubarca) e ascellare (axillarca) non va considerata come segno di inizio della pubertà, ma solo di maturazione del surrene. E' infatti determinata dalla secrezione di androgeni da parte del surrene e questo fenomeno spesso precede o comunque accompagna lo sviluppo puberale ma non è espressione di attivazione delle gonadi: testicolo e ovaio.

Sequenza eventi puberali nel maschio

La pubertà incomincia, in media, all'età di 11.5 anni (da 9 a 13.5 con limiti di confidenza del 95%) e il primo segno è rappresentato dall'aumento del volume testicolare oltre i 3 ml (stadio G2). Lo scatto di crescita staturale si manifesta circa un anno dopo, la massima velocità di accrescimento staturale, in media 10,5 cm/anno, viene raggiunta attorno ai 14 anni ed è in gran parte dovuta alla aumentata secrezione di testosterone, che incrementa la produzione di GH.

L'inizio della crescita del pene si manifesta circa un anno dopo. La prima eiaculazione e l'emissione spontanea di liquido seminale notturno si verificano a circa 14 anni. La crescita dei peli pubici incomincia approssimativamente tra i 12 anni e mezzo ed i 13 anni, i primi peli ascellari ed al volto compaiono circa 2 anni più tardi, tra i 14 anni e mezzo ed i 15. L'acne e le variazioni del tipo di sudorazione appartengono all'incirca allo stesso periodo. Si verificano anche altre modificazioni fisiche: aumento del diametro bi-acromiale, spalle più larghe, modifiche nella struttura delle ossa facciali, allungamento ed ispessimento delle corde vocali con abbassamento del tono della voce, aumento della massa e della forza muscolare, che si raggiunge più tardivamente verso i 15-16 anni, dopo il picco di crescita staturale.

Poco più della metà dei ragazzi manifesta lo sviluppo di una piccola quantità di tessuto mammario (da 2 a 3 cm di diametro) a metà della pubertà. Solitamente questa situazione permane per un periodo di 12-18 mesi per risolversi poi spontaneamente in modo completo.

La statura adulta si raggiunge, in media, entro i 18 anni e la crescita ossea termina prima nelle mani e nei piedi, quindi nelle gambe, nel tronco e nel cingolo scapolare.

Sequenza eventi puberali nella femmina

L'età considerata normale per l'inizio dello sviluppo puberale è tra 8 e 13 anni, quando inizia lo sviluppo della ghiandola mammaria. La comparsa del bottone mammario (stadio B2) avviene ad una età media di 10.5 anni. Un rapido accrescimento staturale è spesso il primo segno di pubertà, prima dello sviluppo mammario, ma viene riconosciuto di rado. Nella femmina la massima velocità di accrescimento staturale viene raggiunta in una fase precoce della pubertà, attorno ai 12 anni, prima della prima mestruazione, che si verifica circa 2 anni dopo l'inizio dello sviluppo della ghiandola mammaria. La prima mestruazione o menarca, importante marker della pubertà fisiologica, rappresenta il sostanziale completamento del percorso di maturazione puberale. Dopo il menarca il potenziale della crescita è limitato. Con la pubertà si modifica l'aspetto fisico e aumenta la percentuale del grasso corporeo.

Fattori che possono incidere sulla futura fertilità evidenziabili già in età pediatrica

Pubertà ritardata – Nella femmina qualora presenti un ritardo nella comparsa dello sviluppo mammario (entro i 13 anni) o del menarca a 15-16 aa, oppure se la pubertà è lenta e non si completa entro 5 aa dall'inizio dei primi segni puberali deve essere escluso, mediante analisi del cariotipo costituzionale, un mosaicismo della X, anche a bassa prevalenza (sindrome di Turner).

Le ragazze con sindrome di Turner che hanno una funzionalità ovarica in età puberale dovrebbero essere informate della probabilità di entrare precocemente in menopausa e della possibilità di crioconservazione ovocitaria.

Il ritardo puberale è più frequente nei *maschi* che nelle femmine e nelle fasi iniziali può non essere distinguibile dai difetti organici dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi che predispongono all'ipogonadismo. I ragazzi con ritardo di pubertà, mancata comparsa di segni di sviluppo puberale, mancato aumento del volume del testicolo, entro i 15-16 anni hanno spesso una storia familiare di ritardo puberale, ma vanno escluse anche cause genetiche quali la sindrome di Klinefelter (47,XXY) e la sindrome di Kalmann. Importante infatti è il riconoscimento di segni che possono essere indicativi di ipogonadismo, come micropene, criptorchidismo, difetti congeniti noti per essere presenti in sindromi specifiche con ipogonadismo: anosmia, sordità, movimenti a specchio, agenesia renale, anomalie dei denti o delle dita.

Il trattamento del ritardo puberale è necessario per avere un completo sviluppo puberale nell'adolescente e, in caso di ipogonadismo, per ottenere la fertilità.

Pubertà precoce –La comparsa dei primi segni di sviluppo puberale prima degli 8 anni nella femmina e prima dei 9 anni nel maschio è un segnale di attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi prima dell'epoca fisiologica e si verifica una condizione di pubertà precoce. Viene riportato che le donne che hanno avuto una pubertà ad un'età precoce con maggiore probabilità vanno incontro ad una più precoce deplezione del proprio patrimonio di follicoli e quindi ad una riduzione della vita riproduttiva. La pubertà precoce è molto più rara nel maschio e va esclusa la presenza di un processo tumorale a livello del SNC.

Criptorchidismo – La discesa del testicolo dopo la nascita è un processo indispensabile per assicurare una normale spermatogenesi nel testicolo maturo. Prerequisiti per una buona fertilità in età adulta sono appropriati programmi di screening ed un precoce trattamento di orchidopessi.

I neonati con criptorchidismo bilaterale e/o micropene dovrebbero essere sottoposti a screening per l'ipogonadismo ipogonadotropo dosando testosterone e gonadotropine tra la 1' settimana ed il 6' mese di vita.

Ginecomastia - La ginecomastia si verifica di preferenza nei ragazzi obesi, in quanto il tessuto adiposo è ricco di aromatasi, un enzima che determina la trasformazione del testosterone in estrogeni. Nella grande maggioranza dei casi la ginecomastia è idiopatica, ma deve essere considerata anche la possibilità di una sindrome di Klinefelter (47,XXY) o di altre condizioni patologiche che producono un aumento del livello ematico di estrogeni (ad esempio, insufficienza epatica, farmaci, sostanze d'abuso).

Comportamenti a rischio per una futura fertilità – L'esposizione a fattori ambientali quali l'alcool, il fumo, l'assunzione di farmaci e sostanze chimiche o la mancanza di alcuni nutrienti (ad esempio i folati) hanno un ruolo riconosciuto nel causare numerose anomalie dello sviluppo dell'embrione e del feto attraverso meccanismi epigenetici. In considerazione di come sia difficile interrompere comportamenti a rischio acquisiti prima della decisione di una eventuale gravidanza, è necessario adottare comportamenti salutari, abitudini ben radicate nella personalità e nel contesto specifico della persona, ovvero "stili di vita" protettivi, che diventino parte integrante del pattern comportamentale. Fondamentale è favorire la collaborazione dei sistemi implicati nell'adolescenza: famiglia, scuola ed enti formativi, aziende sanitarie locali (consultori), educatori che operano in gruppi formali ed informali. L'adolescenza è un'impresa congiunta di più generazioni e questa estensione ai diversi attori è indispensabile per l'effettiva efficacia degli interventi nel produrre cambiamento.

3.2 Il maschio e i suoi spermatozoi: due soggetti da proteggere

Fisiologia della fertilità maschile

I testicoli sono le gonadi maschili ed hanno una duplice funzione: gametogenica (produzione degli spermatozoi) ed endocrina (produzione del testosterone e di molti altri ormoni). La produzione degli spermatozoi è denominata spermatogenesi e avviene nei tubuli seminiferi a partire dalla pubertà. Questo processo continua tutta la vita, anche se diminuisce nettamente nella vecchiaia. Schematicamente la spermatogenesi comporta le seguenti modifiche. Gli spermatogoni di tipo Ad, a seguito di una divisione mitotica, producono sia nuove cellule staminali che restano tali e seguitano a dividersi, sia spermatogoni di tipo B che si differenziano in spermatociti primari. Gli spermatociti primari, per divisione meiotica, riducono i propri cromosomi al numero aploide 23, dividendosi in 2 spermatociti secondari e questi, poi, in 4 spermatidi, da cui originano, senza ulteriore divisione, gli spermatozoi. La trasformazione dello spermatide in spermatozoo maturo è denominata spermiogenesi. Durante questa fase, gli spermatidi subiscono una modificazione della forma e della dimensione nucleare che culmina al termine della spermiogenesi con l'elevata compattazione del DNA, tipica degli

spermatozoi. Nell'uomo il processo di spermatogenesi è ha la durata circa 74 giorni. Gli spermatozoi una volta formati restano depositati nell'epididimo e dopo aver soggiornato nell'epididimo per circa 12-15 giorni, acquistano la capacità di movimento. Dopo l'eiaculazione, gli spermatozoi vanno incontro ad un processo di ulteriore maturazione (processo di capacitazione e reazione acrosomiale), all'interno delle vie genitali femminili e diventano capaci di fecondare l'ovocita.

Endocrinologia riproduttiva andrologica dell'infanzia e dell'età adulta

Sia l'aspetto gametogenico che quello endocrino della funzione testicolare sono controllati dall'adenoipofisi tramite le gonadotropine: LH (ormone luteinizzante) ed FSH (ormone follicolo-stimolante). L'FSH e l'LH agiscono direttamente sul testicolo e contribuiscono sia all'induzione della spermatogenesi che al mantenimento della stessa. I recettori dell'FSH sono localizzati sulle cellule del Sertoli, mentre i recettori dell'LH sono localizzati sia sulle cellule di Leydig che a livello delle cellule spermatogenetiche. I livelli plasmatici delle gonadotropine ipofisarie sono regolati dal peptide ipotalamico GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone). La secrezione del GnRH inizia nella quarta settimana di gestazione e gradualmente sollecita l'ipofisi a rilasciare le gonadotropine, la cui sintesi inizia intorno alla decima-dodicesima settimana di gestazione. Poco prima della nascita i valori plasmatici delle gonadotropine si riducono drasticamente, per mantenersi bassi durante l'infanzia fino all'età peri-puberale, momento in cui l'asse ipotalamo-ipofisi-gonade inizia ad attivarsi con il rilascio del GnRH. Nel periodo puberale si ha il conseguimento della maturazione sessuale e della capacità riproduttiva attraverso l'induzione della spermatogenesi. La spermatogenesi inizia solo quando aumenta la produzione dell'FSH e dell'LH e perchè il processo avvenga è indispensabile un'azione sinergica tra le due gonadotropine.

Nello specifico, alla pubertà l'FSH è necessario per avviare la spermatogenesi e stimola anche la produzione della proteina legante gli androgeni (ABP), che consente il mantenimento di un'elevata concentrazione intratubulare di testosterone. Sembra invece che durante la spermiogenesi, la diminuita azione dell'FSH non inficia la progressione dello spermatide sottolineando il ruolo dell'FSH come ormone favorente i processi meiotici piuttosto che i processi differenziativi terminali che portano allo spermatozoo maturo. Pertanto, per assicurare uno sviluppo completo dello spermatozoo, oltre all'azione dell'FSH è necessaria la contemporanea presenza di LH e di testosterone. L'LH è responsabile oltre che del controllo delle cellule del Leydig anche dei tubuli seminiferi contribuendo alla loro piena funzionalità, in quanto favorisce la produzione di testosterone che agisce sui tubuli stessi. Infatti, il testosterone, attraverso l'ABP, agisce su specifici stadi di sviluppo delle cellule gametiche promuovendone la differenziazione. La secrezione di testosterone da parte delle cellule di Leydig è regolata dall'adenoipofisi con meccanismo a feed-back negativo. L'aumento di testosterone plasmatico riduce la secrezione ipofisaria di LH. Il meccanismo con cui l'adenoipofisi controlla la funzione gametogenica del tubulo seminifero, tramite la secrezione di FSH, è più complesso. Anche in questo caso si tratta di un feed-back negativo. Tuttavia, il meccanismo è solo in parte dipendente dagli steroidi gonadici: vi interviene anche l'ormone polipeptidico inibina B, secreto dalle cellule del Sertoli, il quale agisce a livello ipofisario o ipotalamico, inibendo selettivamente la secrezione di FSH.

Il controllo ormonale della spermatogenesi è un processo che si mantiene per tutta la vita, anche nel testicolo adulto. Il livello a cui la spermatogenesi è mantenuta non sarà comunque costante e sarà soggetto a fluttuazioni e diminuzioni legate al processo di

invecchiamento. A differenza di quello della donna, l'invecchiamento nell'uomo non si associa ad un rapido crollo della secrezione ormonale gonadica, piuttosto si ha un graduale declino, che inizia nel giovane adulto e avanza nel tempo. Soprattutto dalla sesta decade di vita in poi, le principali alterazioni nella fisiologia dell'asse riproduttivo si osservano a livello testicolare, dove si osserva una progressiva riduzione nel numero di cellule di Leydig. Non è ancora ben chiaro se la ridotta produzione di testosterone dipenda esclusivamente dalla riduzione numerica delle cellule di Leydig oppure dalla ridotta attività degli enzimi della steroidogenesi. E' stato dimostrato che la capacità secretoria ipofisaria per l'LH, in seguito a stimoli con dosi fisiologiche di GnRH è ben conservata o addirittura aumentata nell'anziano. Tuttavia il riscontro di ridotti livelli di androgeni in presenza di un'adeguata capacità secretoria di LH indica chiaramente l'esistenza di alterazioni del controllo neuroendocrino della funzione gonadica, in aggiunta a difetti primitivi della funzione testicolare. L'osservazione della riduzione del ritmo circadiano e della ampiezza delle pulsazioni di LH nell'anziano potrebbe dipendere quindi da una riduzione dei boli di GnRH ipotalamico rilasciati a intermittenza nella circolazione portale ipofisaria.

Criteri, Monitoraggio e Sorveglianza della normalità

Il corretto orientamento diagnostico in medicina è rappresentato dall'anamnesi e dall'esame obiettivo completati da accertamenti di laboratorio e strumentali.

Nell'indagine anamnestica andrologica bisognerà orientarsi sulla ricerca di eventuali patologie familiari di tipo genetico, metabolico ed endocrino che possono alterare lo sviluppo gonadico, sulle caratteristiche dei genitali alla nascita e nei primi anni di vita, sullo sviluppo puberale, su eventuali patologie pregresse dell'apparato genitale come flogosi o algie e sulle abitudini di vita. Non bisogna tralasciare l'attività sessuale del paziente, lo stato di salute della partner e della coppia. Infine, non bisogna dimenticare l'anamnesi di tipo lavorativa svolta dal paziente (esposizione ripetuta a microtraumi, ad agenti tossici o radioattivi) e le eventuali terapie farmacologiche.

L'esame obiettivo andrologico dovrà approfondire le caratteristiche morfologiche e strutturali dei testicoli valutando la sede, le dimensioni, la consistenza, la dolorabilità, la presenza o meno di varicocele e masse solide. Nell'adulto, i testicoli hanno una struttura ovoidale, con un volume di 18.6 ± 4.8 ml. La lunghezza media è di 4.6 cm e la larghezza media è di 2.6cm. I testicoli sono localizzati all'interno dello scroto, che serve non solo come involucro di protezione ma serve anche a mantenere la temperatura testicolare a circa 2°C inferiore alla temperatura addominale. Si passerà poi alla palpazione degli epididimi valutando le dimensioni, struttura, consistenza, nodularità e dolorabilità. Di regola, gli epididimi risultano appena palpabili, con decorso regolare e di consistenza morbida. In tale sede si dovranno escludere nodularità, infezioni o infiammazioni. Di seguito, bisogna palpare la presenza o meno dei vasi deferenti, la loro consistenza e la dolorabilità. Di norma, i vasi deferenti sono dei cordoni sottili e di consistenza dura rispetto ai circostanti vasi sanguigni. L'esame obiettivo del pene consiste nella valutazione delle dimensioni, morfologia, nell'escludere la presenza di placche fibrotiche e di eventuali curvature, lesioni infettive, fimosi, frenulo corto e la modalità di sbocco dell'uretra per la ricerca di eventuale ipospadia. L'esame obiettivo andrologico prevede anche l'esplorazione rettale, per valutare la dimensione, consistenza e dolorabilità della prostata e delle vescicole seminali. L'esame obiettivo si concluderà con la determinazione delle misure antropometriche e lo studio del grado di virilizzazione, della pigmentazione,

dell'elasticità cutanea, della secrezione sebacea, dell'alopecia e della ginecomastia che andrebbero sempre valutate per permettere l'identificazione di patologie caratteristiche. Terminata questa fase clinica, la diagnostica si orienta su indagini di laboratorio e strumentali.

L'esame standard del liquido seminale (spermiogramma) rappresenta il punto di partenza e l'analisi guida per l'impostazione di tutte le successive analisi nella diagnostica di laboratorio del maschio. Per una corretta esecuzione laboratoristica e interpretazione dell'esame del liquido seminale è fondamentale standardizzare delle precise norme di raccolta e consegna nonché di valutazione del campione stesso. Da alcuni anni viene considerato come punto di riferimento per tale scopo il manuale del WHO (Tab.1)

All'anamnesi e all'esame clinico, che insieme all'esame del liquido seminale costituiscono il primo stadio nella valutazione, segue lo studio ormonale. Lo studio ormonale di primo livello deve comprendere la determinazione del testosterone totale (T) e delle gonadotropine. Il livello di T è dosato al mattino. Livelli circolanti di T < 8nmol/L (231 ng/dl) permettono di porre diagnosi di ipogonadismo grave, mentre valori di T >12 nmol/L (350 ng/dl) sono da ritenersi normali. In casi di T inferiori alla norma ma seppur non francamente patologici (tra 8 e 12 nmol/l), la clinica e la valutazione del testosterone libero, tramite la determinazione dei livelli di SHBG, risulterà utile per il corretto inquadramento. La valutazione delle gonadotropine LH ed FSH è utile per la distinzione tra ipogonadismo primitivo o secondario nell'adulto. Lo studio completo di altri assi ipotalamo-ipofisi-ghiandole endocrine e l'analisi del cariotipo sono riservati ad alcuni specifici quadri clinici. Tra le indagini strumentali, l'ecografia testicolare con esame ecocolor doppler è una tecnica di grande supporto. Infatti, fornisce informazioni dettagliate circa lo stato anatomico funzionale delle gonadi e permette una diagnosi accurata.

Il medico che specificamente si occupa della salute dell'apparato sessuale e riproduttore maschile è l'andrologo. Sottoporsi a visite di controllo andrologiche periodiche, già dall'età dello sviluppo, è fondamentale non solo per rivelare eventuali problemi ma anche, attraverso consigli e informazioni complete, per mantenere l'apparato sessuale e riproduttivo in salute. Quando è utile sottoporsi ad una prima visita andrologica? L'ideale sarebbe fare la prima visita andrologica già nell'infanzia per evidenziare anomalie negli organi genitali che si manifestano molto precocemente e che più precocemente si trattano e meno danni si avranno sui genitali adulti. Durante la pubertà è utile a verificare che non vi siano problemi di sviluppo degli organi sessuali come le alterazioni che riguardano il pene (fimosi, frenulo breve), le posizioni anomale del testicolo che in alcuni casi possono portare a torsioni del testicolo stesso ed essere molto dolorose o infine il varicocele che è una patologia diffusissima nei giovani. Sempre alla pubertà la visita dall'andrologo può essere utile per aiutare a rispondere a dubbi e preoccupazioni tipiche di questa fase della vita. Nell'età adulta invece, l'andrologo può insegnare a preservare la salute dei nostri organi riproduttivi, a difendersi dalle malattie sessualmente trasmissibili, oppure ad affrontare eventuali disagi legati alla sfera sessuale. È fondamentale che tutti imparino a conoscere il proprio corpo e a individuare segnali potenzialmente allarmanti per la fertilità per rivolgersi tempestivamente al medico (Tab. 2). A partire dai 15 anni, è consigliabile inoltre istruire il giovane ad eseguire almeno una volta al mese l'autopalpazione dei testicoli per accertarsi che non vi siano anomalie che potrebbero segnalare la presenza di un tumore o altre anomalie.

Oltre a questo monitoraggio continuo che permette di diagnosticare precocemente l'insorgenza di patologie e/o condizioni dell'apparato genitale maschile, in ambito andrologico grande attenzione merita anche la prevenzione primaria volta a ridurre

l'incidenza della malattia stessa. Gli studi e gli interventi di prevenzione primaria in andrologia devono essere focalizzati in particolare sulle fasi cruciali di vulnerabilità di sviluppo della gonade maschile che possono essere alterate da molteplici agenti esterni. Tali fasi di sviluppo sono: la fase intrauterina (quinta settimana di gestazione); la fase neonatale, corrispondente al momento della discesa dei testicoli all'interno della sacca scrotale; la pubertà, corrispondente al raggiungimento della maturità riproduttiva e sessuale. In tutte le fasi sopradescritte, anche se in maniera maggiore in epoca intrauterina, un ruolo patogenetico fondamentale associato sia all'incremento dell'incidenza delle malformazioni urogenitali, sia al peggioramento della qualità del liquido seminale nelle popolazioni dei Paesi industrializzati, è svolto dall'esposizione ad agenti tossici ambientali, sebbene con meccanismi ancora non del tutto noti. L'esposizione cronica, anche a basse dosi, in epoche precoci della vita, a sostanze chimiche sembra essere responsabile della morte prematura delle cellule germinali e quindi della riduzione del numero di spermatozoi nell'età adulta. In età infantile e durante lo sviluppo puberale, un fattore di rischio per infertilità e disfunzioni dell'apparato sessuale, che spesso viene sottovalutato, è rappresentato dall'eccesso ponderale e da uno stile di vita sedentario, associato a non corrette abitudini alimentari. L'obesità e il sovrappeso determinano un innalzamento della temperatura fisiologica dei testicoli, che può portare a conseguenze negative sulla qualità degli spermatozoi, influenzando la fertilità. L'assorbimento di alcune sostanze che si accumulano durante il metabolismo, attraverso complicati meccanismi, può influenzare il sistema ormonale e interferire con la maturazione degli spermatozoi. Superata la soglia dell'età infantile, con la pubertà e il raggiungimento dell'età adulta i fattori di rischio maggiormente lesivi per la salute sessuale e riproduttiva dell'uomo sono rappresentati dalle abitudini sessuali e di vita. Ruolo fondamentale è rappresentato dal rischio di contrarre malattie a trasmissione sessuale. Per quanto concerne, invece, le abitudini di vita è importante menzionare, in primo luogo, il tabagismo, dannoso non soltanto per lo stato di salute generale dell'individuo, ma anche perché si associa sia a un aumentato rischio di disfunzione sessuale in età avanzata, sia a una riduzione della funzione riproduttiva per effetti diretti sulla spermatogenesi. In secondo luogo vi è l'alcool, non soltanto capace di ridurre i livelli sierici di testosterone con conseguente calo della libido e difficoltà di erezione, ma a lungo termine causa di atrofia testicolare irreversibile. Non trascurabile, infine, è il ruolo svolto dall'assunzione di sostanze d'abuso quali droghe e di steroidi anabolizzanti.

Un programma di prevenzione su larga scala potrebbe favorire l'informazione ed educare la popolazione maschile sui principali disturbi andrologici e sul ruolo della prevenzione in andrologia, soprattutto spiegando l'importanza di un corretto stile di vita sulla funzione dell'apparato riproduttivo e sessuale maschile. Inoltre, permetterebbe di acquisire dati e diffondere informazioni sullo stato di salute andrologica e sulla conoscenza che gli uomini hanno dell'argomento, al fine di impostare strategie di prevenzione primaria e secondaria per la salute riproduttiva e sessuale.

Tab. 1

	Volume	Numero/ml	Concentrazione/ eiaculato	Motilità progressiva	Motilità totale	Forme tipiche
5° percentile	1,5 ml	15×10^6	39×10^6	32%	40%	4%
50° percentile	3,7 ml	73×10^6	255×10^6	55%	61%	15%
95° percentile	6,8 ml	213×10^6	802×10^6	72%	78%	44%

Tab.2

Controlla la fertilità se.....
Hai avuto rapporti sessuali non protetti per più di un anno senza che lei sia rimasta incinta.
Hai avuto la parotite dopo la pubertà: i testicoli potrebbero essere stati danneggiati.
Hai sofferto alla nascita di criptorchidismo.
Hai un testicolo più grande dell'altro, gonfiore inguinale, dolori ai testicoli o senso di peso allo scroto.
Hai un varicocele.
Bevi molti alcolici, fumi molte sigarette e/o marijuana, fai uso di cocaina e/o di altre droghe o farmaci.
Sei stato esposto a radiazioni e/o pesticidi e/o prodotti chimici per un tempo prolungato: potrebbero avere danneggiato gravemente i testicoli.
Fai o hai fatto uso di sostanze anabolizzanti o "dopanti" usate per aumentare forza e massa muscolare: possono danneggiare gravemente la salute fisica, psichica, sessuale e riproduttiva.
Fai spesso bagni in acqua molto calda o saune, o per lavoro stai per lunghi periodi in ambienti molto caldi, poiché i testicoli possono subire danni dall'eccessiva esposizione al calore.
Hai avuto molteplici partner sessuali: potresti essere stato esposto ad infezioni sessualmente trasmissibili, spesso asintomatiche ma che possono causare sterilità.
Urini spesso e con bruciore, hai secrezioni uretrali, fastidi durante l'eiaculazione o dolori a livello genitale o perianale: potresti avere un'infezione.

3.3 La donna e i suoi ovociti: nascono ed invecchiano insieme

Endocrinologia Riproduttiva Ginecologica : cosa è utile sapere

Il sistema riproduttivo femminile dipende dal ciclico reclutamento follicolare, dalla selezione di un unico follicolo dominante, dall'ovulazione e dalla formazione del corpo luteo. Se la fecondazione e di conseguenza l'impianto non avvengono, il corpo luteo scompare, l'endometrio si sfalda e compare la mestruazione. Un ciclo mestruale regolare, durante la vita riproduttiva, ha una lunghezza media di 28 giorni, ma nella pratica clinica si considerano regolari i cicli compresi tra 25 e 35 giorni. Nella donna con cicli mestruali regolari di 28 gg, l'ovulazione avviene circa a metà ciclo e considerando la breve vita dell'ovocita, il periodo fertile della donna è molto breve, pochissimi giorni distribuiti nel periodo periovulatorio. La regolarità del ciclo mestruale è secondaria ad un'ottima regolarità dell'ovulazione e quindi all'ottimo funzionamento delle varie ghiandole endocrine che regolano l'attività ovarica. Dal menarca in poi, l'orologio ipotalamico-ipofisario regola la crescita del follicolo nell'ovaio. Questo produce estrogeni che stimolano la proliferazione endometriale preparando l'utero all'eventuale impianto dell'embrione. Quando il follicolo è sufficientemente maturo, l'LH, un ormone ipofisario ne determina l'ovulazione. L'ovocita viene quindi rilasciato nello spazio periovulatorio, mentre il follicolo nell'ovaio ormai detumescente si trasforma in corpo luteo, che produce progesterone, ormone necessario per la trasformazione luteale endometriale

indispensabile per un corretto impianto embrionario e per il mantenimento della gravidanza iniziale. L'ovocita viene quindi captato dalla tuba e nel terzo distale della stessa può eventualmente incontrare lo spermatozoo con conseguente fecondazione e formazione dello zigote (la prima cellula del nuovo individuo). Questa comincia a replicare formando l'embrione e continuando il suo viaggio nella tuba verso la cavità uterina dove si impianta allo stadio di blastocisti. Il fenomeno descritto è molto più complesso di quanto in effetti sembri, ma la descrizione data è sufficiente a far capire quanto siano numerosi le funzioni e gli organi in gioco. La perfetta sincronia della fisiologia femminile è peraltro continuamente minacciata da insulti o da difetti che possono più o meno facilmente minarne la perfezione. Si pensi a tutte le patologie endocrine ovariche od extraovariche che possono ad esempio inficiare l'ovulazione rendendo pertanto la donna infertile o subfertile. Tipici esempi sono la sindrome dell'ovaio policistico, l'amenorrea da stress, l'iperprolattinemia, diabete e distiroidismi. Si stima che sino al 20 - 30% delle donne della popolazione generale abbiano problemi di ovulazione legati a cause endocrine ovariche od extraovariche, o in conseguenza a dismetabolismi o patologie croniche. Nella stragrande maggioranza dei casi le pazienti presentano irregolarità del ciclo mestruale che deve quindi indirizzare le stesse a consulti medici per i necessari approfondimenti diagnostici.

Ovviamente la fertilità femminile non è garantita dalla presenza della sola ciclicità ovulatoria, in quanto come già detto, vi è necessità che anche altri organi e funzioni siano in "buona salute". In particolare l'apparato riproduttivo femminile ha nel suo complesso un fondamentale peso nel condizionare la fertilità femminile. Nei paragrafi successivi si spiegherà appunto come la presenza di malattie specifiche delle tube, dell'endometrio, dell'utero e della cervice uterina possono ridurre notevolmente la fertilità della donna

Criteria, Monitoraggio e Sorveglianza della normalità

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono la base del consulto specialistico quando si vuole indagare la funzione riproduttiva della donna. Seguiranno in maniera ragionata alcuni accertamenti strumentali e laboratoristici.

Il colloquio con il medico verterà ad identificare eventuali patologie ricorrenti nella famiglia e a riconoscere l'eventuale esposizione professionale e non, ad agenti tossici per la salute e più specificatamente per l'ovaio. Si indagherà la salute sessuale della paziente e della coppia e quindi l'anamnesi farmacologica della stessa.

Particolare attenzione è rivolta alla raccolta delle informazioni sullo sviluppo puberale e sulla attuale ciclicità mestruale della donna, annotando il ritmo, la durata e quantità del flusso mestruale.

Nel caso di irregolarità del ciclo sarà importante indagarne il periodo della sua comparsa e l'eventuale relazione con eventi particolarmente stressanti (dal punto di vista psichico e/o fisico) per la paziente.

L'esame obiettivo è assolutamente necessario dal momento che permette la valutazione dei caratteri sessuali secondari della paziente (indice a medio-lungo termine di buona funzione ovarica). L'esame obiettivo, oltre che peso ed altezza, metterà inoltre in evidenza segni indiretti di alterata funzione ovarica quali iperandrogenemia (eccesso di peli) e galattorrea (secrezione lattescente al capezzolo). La classica visita ginecologica bimanuale fornisce ottime informazioni sulla conformazione anatomica dell'apparato riproduttivo ed è insostituibile per riconoscere eventuali zone dolorose per la paziente e che possono far pensare a quadri di infiammazione o di endometriosi.

L'esame obiettivo e specialistico verranno poi integrati da esami strumentali e di laboratorio che comprendono l'ecografia pelvica ed i dosaggi ormonali in prima battuta. L'ecografia permette di valutare la morfologia, ecostruttura dell'apparato riproduttivo femminile e di ottenere anche delle rilevanti informazioni sullo stato funzionale dell'ovaio. In particolare l'ecografia permette di valutare lo stato dei follicoli all'interno dell'ovaio (la cosiddetta riserva ovarica) ed anche di confermare la presenza dell'ovaio con aspetto micropolicistico. I dati ecografici dell'ovaio e dell'endometrio garantiscono in mani esperte una buona valutazione della corretta funzione ovarica. I dosaggi ormonali (FSH, LH, estradiolo, progesterone, prolattina, androgeni, TSH, AMH) con estrema precisione permetteranno di confermare l'anovulazione e di individuare l'eventuale problema; attraverso gli ormoni si distinguono in modo molto chiaro le amenorrea da causa ipotalamica e da causa ovarica, le iperprolattinemia, gli iperandrogenismi e distiroidismi.

I normali programmi di prevenzione e screening dei tumori ginecologici danno la possibilità alle donne di avere dei consulti più o meno frequenti con personale paramedico e medico, e questo nel corso degli anni ha generato la normale routine della visita specialistica cui una larghissima percentuale di donne si sottopone pur in assenza di segni o sintomi di malattia. Questo dà agli specialisti la possibilità di riconoscere precocemente quelle condizioni che possono minare la fertilità futura informandone la paziente e cercando al migliore soluzione per la stessa.

Focus sull'invecchiamento riproduttivo: quadro Epidemiologico e Problema

Un problema da trattare in dettaglio e su cui concentrare la nostra attenzione è quello dell'invecchiamento riproduttivo della donna, la cui rilevanza ed impatto clinico sulla fertilità e crescita della popolazione sono davvero eccezionali

Negli ultimi tre decenni nel mondo occidentale ha preso piede un fenomeno che rischia di avere importanti risvolti sulla natalità: la programmazione delle nascite ad un'età nettamente più avanzata rispetto al passato. Questo sembra particolarmente evidente in Italia, dove l'età media della donna alla prima gravidanza si è spostata dai 23-25anni del 1970 agli attuali 31,4 (l'età del partner maschile è in media 3 anni maggiore). Rilevante risulta inoltre il numero di coppie che desiderano un figlio addirittura dopo i 35 anni.

Purtroppo le conseguenze del ritardare la prima gravidanza sono gravi e largamente sconosciute (o sottovalutate) nella popolazione generale: si possono riassumere nell'incapacità assoluta della coppia di avere figli oppure nell'averne un numero di figli inferiore a quello desiderato. La causa fondamentale di questo fenomeno si identifica con l'aumento dell'infertilità femminile che avviene con l'avanzare dell'età, alla quale si associa anche l'aumento esponenziale di outcome ostetrici negativi, tra cui aborti e morti fetali endouterine, gravidanze ectopiche, parti pretermine, patologie genetiche come la trisomia 21. Questo stato di cose è aggravato dal fatto che gli interventi medici disponibili, cioè le tecniche di riproduzione assistita (PMA), riescono a recuperare solo una parte delle gravidanze perse a causa dell'età, in misura tanto minore quanto più l'età avanza.

L'età femminile gioca un ruolo fondamentale sulla capacità riproduttiva. La fertilità della donna risulta massima a un'età tra i 20 e i 30 anni poi decresce, in modo repentino dopo i 35 anni, fino ad essere prossima allo zero già diversi anni prima della menopausa. Poiché l'età media della menopausa è 51 anni ma ha una grande variabilità nella popolazione generale (è considerata normale tra 45 e 55 anni), ne deriva che l'ingresso nella fase di subfertilità o infertilità avviene per molte donne intorno a 40 anni, ma può essere anche molto più precoce.

La spiegazione alla base di questo dato biologico risiede in una caratteristica fondamentale dell'ovaio: con il passare del tempo si verificano due fenomeni fondamentali rappresentati da una progressiva riduzione del patrimonio follicolare, cioè l'insieme di quelle strutture che contengono i gameti femminili (le uova), e da un aumento percentuale di ovociti con alterazioni cromosomiche che mensilmente vengono messi a disposizione dell'ovaio stesso. Per quanto riguarda il primo fenomeno, il patrimonio follicolare si stabilisce durante la vita embrio-fetale e poi va incontro a un progressivo esaurimento senza essere in grado di rigenerarsi. Si parla anche di riserva ovarica proprio per definire il numero dei follicoli presenti nelle ovaie di una donna in un dato momento, e con il passare del tempo tale riserva ovarica si riduce aumentando la percentuale di ovociti che presentano alterazioni cromosomiche. Questo si associa a una difettosa risposta ovarica alla gonadotropina ipofisaria FSH. L'ipofisi è in grado di riconoscere l'impoverimento ovarico e ne deriva un'aumentata secrezione di FSH che determina inizialmente il raccorciamento dei cicli mestruali, primo segno clinico di invecchiamento ovarico, e subito dopo l'irregolarità delle ovulazioni. Tutto ciò rende ragione dell'inizio della subfertilità femminile, che non si manifesta solo come difficoltà al concepimento ma anche come rischio aumentato di anomalie genetiche dell'embrione che comportano un aumento drastico del rischio di aborto, o di feti con corredo cromosomico alterato, primo fra tutti la trisomia 21.

L'invecchiamento riproduttivo tuttavia non interessa solo l'ovaio. Sebbene sia stato dimostrato che l'utero è in grado di portare avanti una gravidanza favorevole ben oltre l'età fisiologica, anche questo organo subisce un deterioramento funzionale che riguarda lo sviluppo deciduale, la capacità di interazione con l'embrione e l'attività miometriale. È stato infatti osservato che l'età materna è correlata positivamente al peso placentare, cosa che potrebbe indicare un meccanismo di compensazione alla cattiva funzionalità della placenta stessa. Gli studi sull'ovodonazione dimostrano che le riceventi in età avanzata hanno un tasso di pregnancy rate inferiore rispetto alle riceventi più giovani, inoltre hanno un tasso di complicanze perinatali quasi raddoppiato rispetto alle donne che usano i propri ovociti. Per finire le madri anziane hanno con più probabilità complicazioni intrapartum, che suggeriscono una difettosa funzionalità anche della muscolatura uterina. Inoltre va osservato che il decadimento fisiologico dell'apparato riproduttivo femminile avviene in concomitanza con un marcato aumento di incidenza di comorbilità che ulteriormente riducono la fertilità, prime fra tutte l'endometriosi e la patologia organica dell'utero come ad esempio fibromi e polipi. L'aumento della patologia organica dell'apparato riproduttivo femminile con il progredire dell'età della donna, di certo contribuisce non poco alla riduzione della fertilità della donna.

Altre concause di ridotta fertilità associata all'invecchiamento sono da ricercarsi nelle modificazioni, spesso età-correlate, dei comportamenti e delle abitudini della coppia. L'età avanzata dei partner può influenzare negativamente il timing e la qualità dei rapporti o addirittura ostacolarli, se subentrano problemi come l'impotenza erettile, l'eiaculazione precoce, o l'aggravarsi di un vaginismo o di una dispareunia preesistente. Questi elementi non vanno riposti in secondo piano se si pensa che la "finestra fertile" della donna è molto piccola, essendo rappresentata da poche decine di ore che precedono e seguono l'ovulazione. Non si può pertanto parlare di invecchiamento riproduttivo trascurando le abitudini sessuali della coppia.

Strategie di intervento definite per target (pazienti; medici; media)

Come accennato, gli interventi medici disponibili per aiutare le coppie infertili a causa dell'età sono ad oggi insoddisfacenti. Con la PMA (cosiddetta omologa) i tassi di successo per madri over 40 sono uguali o inferiori al 10-15% a seconda delle casistiche, e diventano trascurabili dopo i 43 aa mentre sono superiori se si ricorre alla donazione di ovociti derivati da donne più giovani. Al momento non è realistico pensare a tecniche in vitro che possono migliorare la qualità di un ovocita "ultraquarantenne".

Molto di più si può fare sul versante dell'informazione/prevenzione.

La prevenzione primaria generalmente riguarda proprio l'informazione e l'adozione di quei comportamenti e misure che in qualche modo possono essere in grado di ridurre l'insorgenza di una malattia, e quindi in questo ambito la prevenzione primaria potrebbe essere efficace. La prevenzione primaria dovrebbe in ultima analisi basarsi su azioni a livello comportamentale e sociale.

Più complesso è parlare di prevenzione secondaria, in quanto i dati in letteratura sono ancora poco omogenei. Secondo alcuni autori, una riduzione precoce della riserva ovarica potrebbe anticipare nelle donne l'insorgenza dell'infertilità età-correlata. In questo contesto il riconoscimento precoce di una minaccia alla riserva ovarica di una donna ancora in età giovanile potrebbe permettere da un lato di informare precisamente la paziente, dall'altro di mettere in atto, laddove richiesto, le strategie di preservazione della fertilità. Ma come già detto, è assolutamente prematuro pensare a rendere operativa tale strategia in assenza di dati chiari sull'efficienza della stessa.

3.4 Educazione alla sessualità dal bambino all'adolescente

Aver cura della propria salute riproduttiva e sessuale fin dall'infanzia è indispensabile per evitare che patologie o comportamenti scorretti e dannosi possano compromettere la fertilità futura. La salute sessuale e riproduttiva è un importante aspetto della crescita e dello sviluppo in particolare in età adolescenziale.

Manca un dibattito in merito alla sessualità ed alla responsabilità del rapporto sessuale.

A questo proposito l'OMS nel 2010 ha diffuso nuove linee guida per assicurare «un migliore accesso alle informazioni e ai servizi in materia di educazione sessuale», ed è stato prodotto un documento sugli Standard per l'educazione sessuale in Europa per i responsabili delle politiche, le autorità scolastiche e sanitarie.

Secondo tale documento, sarebbe opportuno avere degli standard per l'educazione sessuale per contribuire alla realizzazione di una educazione sessuale olistica, che inizi già nell'età evolutiva. Il coinvolgimento dei bambini e dei ragazzi sono determinanti per il miglioramento della salute sessuale generale. Per maturare un atteggiamento positivo e responsabile verso la sessualità, essi hanno bisogno di conoscerla sia negli aspetti di rischio che di arricchimento. In questo modo saranno messi in grado di agire responsabilmente non solo verso se stessi ma anche verso gli altri. *L'educazione sessuale olistica* fornisce a bambine/i e a ragazze/i informazioni imparziali e scientificamente corrette su tutti gli aspetti della sessualità e contemporaneamente li aiuta a sviluppare le competenze necessarie e contribuisce a sviluppare atteggiamenti rispettosi ed aperti. Sono i bambini a dettare l'educazione stessa, stimolano i genitori a rispondere alle loro domande a seconda della maturazione conseguita.

Tradizionalmente l'educazione sessuale si è concentrata sui potenziali rischi della sessualità, come le gravidanze indesiderate e le infezioni sessualmente trasmesse (IST). Questo punto di vista negativo suscita spesso confusione in bambine/i e ragazze/i e non

risponde al loro bisogno di essere informati e di acquisire competenze. Un approccio più positivo non solo è più efficace, ma anche più realistico.

Genitori - I genitori dalla nascita mandano ai bambini messaggi inerenti il corpo e l'intimità. Detto in altri termini, stanno facendo educazione sessuale. Dunque il genitore accorto è quello che dà al bambino ciò di cui ha bisogno in quel momento. L'educazione sessuale deve essere "adeguata rispetto all'età intesa come sviluppo", dal momento che non tutti i bambini crescono allo stesso ritmo. E' auspicabile giungere ad avere un approccio olistico, basato sul concetto di sessualità come un'area del potenziale umano, che aiuta a far maturare nelle/i bambine/i e ragazze/i quelle competenze che li renderanno capaci di determinare autonomamente la propria sessualità e le proprie relazioni nelle varie fasi dello sviluppo. I giovani debbono essere sostenuti, rafforzati e messi in grado di gestire la propria sessualità in modo responsabile, sicuro ed appagante anziché indirizzare l'attenzione principalmente su singoli problemi o pericoli. Le competenze che l'approccio olistico promuove sono infatti essenziali per difendersi dai possibili rischi. I genitori soprattutto, e gli altri familiari sono importanti per imparare ciò che riguarda le relazioni umane e la sessualità, specie, ma non solo, nelle fasce di età più precoci, ed è auspicabile includere sempre la componente genitoriale nell'educazione sessuale in tutte le diverse fasi della vita dei giovani, fasi diverse a cui corrisponderà un coinvolgimento e un peso differente.

Professionisti - Questo però può non essere sufficiente quando vi è bisogno di informazioni complesse e di tipo tecnico (come quelle riguardanti la contraccezione o le modalità di contagio delle infezioni sessualmente trasmesse). Inoltre, sono gli stessi giovani che spesso, una volta entrati nella pubertà, preferiscono rivolgersi a fonti diverse dai genitori.

Nell'età scolare sotto i 10 anni l'educazione sessuale dovrebbe essere volta a chiarire le differenze dei sessi, aggiungendo un approfondimento anche sulla 'affettività'. Nella scuola secondaria è possibile affrontare le basi biologiche e fisiche della sessualità.

Nella scuola un buon sistema per garantire una trattazione più olistica potrebbe essere quello di fare dell'educazione sessuale un argomento multidisciplinare affidando aspetti diversi ad insegnanti diversi ed invitando esperti esterni alla scuola per trattare argomenti specifici, quali medici, infermieri, ostetriche, educatori o psicologi con una specifica formazione nell'educazione sessuale.

L'educazione sessuale deve quindi mettere in grado i giovani, attraverso un processo di empowerment, di fare scelte informate e consapevoli e di agire in modo responsabile verso se stessi e il proprio partner.

Competenze che possono essere sviluppate mediante una educazione sessuale olistica

- avere conoscenza del corpo umano, del suo sviluppo e delle sue funzioni, in particolare per quanto attiene la sessualità;
- acquisire informazioni adeguate sugli aspetti fisici, cognitivi, sociali, affettivi e culturali della sessualità, della contraccezione, della profilassi delle infezioni sessualmente trasmesse (IST) e dell'HIV, della violenza sessuale;
- acquisire informazioni sull'esistenza e le modalità di accesso ai servizi di consulenza e ai servizi sanitari, particolarmente in caso di problemi e domande relativi alla sessualità;

- essere in grado di instaurare relazioni (sessuali) paritarie in cui vi siano comprensione reciproca e rispetto per i bisogni e i confini reciproci. Ciò contribuisce alla prevenzione dell'abuso e della violenza sessuale.

Il raggiungimento di queste competenze è ottenibile fornendo informazioni adeguate alle diverse età e quindi con gradualità¹⁷.

Si deve riflettere sulla necessità di costituire fasi di dibattito, riflessione pedagogica tra i componenti delle agenzie educative: scuola, genitori, educatori, esperti del settore per valorizzare il tema della conoscenza e competenza nella sessualità. La capacità di ogni singola persona di gestire consapevolmente i diversi aspetti della sessualità e delle relazioni non è comunque interamente riconducibile alle pur indispensabili competenze e conoscenze di cui sopra: determinante a tal fine è il grado di maturità complessiva raggiunto dal/dalla giovane, che include l'elaborazione personale di riferimenti valoriali ed esistenziali. La sessualità è un aspetto fondamentale della relazione umana, e in quanto tale non può esaurirsi nei pur importanti aspetti sanitari.

“Educazione sessuale” non è meramente igiene sessuale ed uso corretto degli organi genitali ma è fondamentale per la protezione della salute riproduttiva.

Infatti il sistema riproduttivo e le relative pulsioni sessuali sono legati finalisticamente alla procreazione da parte dell'organismo, ma la specie umana ha la consapevolezza e non la mera istintualità della pulsione riproduttiva. È utile ricordare che la "sessualità" non è un accessorio del nostro comportamento avulso ed enucleabile dalla funzione riproduttiva, a cui biologicamente è destinata. Anche quando non esiste un'esplicita volontà di procreare, la sessualità è una elevatissima forma di comunicazione umana che coinvolge l'interezza dell'essere. Spesso, inconsapevolmente, è tesa proprio alla trasmissione della vita. Siamo spinti dagli stessi ormoni che guidano le cosiddette specie inferiori come una sorta di trappola riproduttiva; ne siamo più o meno consapevoli, ma le nostre pulsioni sessuali, l'attrazione e la tensione tra i sessi, non sono, da un punto di vista biologico, un comportamento che si esaurisce in se stesso.

Adolescente e giovane donna - In questa epoca della vita le adolescenti vanno incontro con elevata frequenza a patologie per cui può essere attuata una efficace prevenzione, in particolare per le infezioni sessualmente trasmesse (IST) e l'immunodeficienza da virus HIV. Circa il 40% di tutte le nuove infezioni da HIV interessano soggetti di età compresa tra i 15 ed i 24 anni. Circa il 50% delle adolescenti con HIV non è a conoscenza di essere positiva. Le adolescenti vanno quindi incoraggiate a proteggersi dalle IST e da gravidanze indesiderate, prendendo in considerazione di ritardare l'avviamento dell'attività sessuale e, nel caso, di adottare pratiche sessuali più sicure quali l'uso sistematico del contraccettivo di barriera. Le adolescenti vanno educate a divenire autonome e ad avere maggiore responsabilità e consapevolezza della propria salute e della sua cura per un tema così rilevante quale quello della fertilità.

L'endocrinologo e il ginecologo dell'adolescente hanno un ruolo molto importante ed hanno la necessità di avere una formazione psicologica adeguata per affrontare i temi della sessualità e della maternità in questa fascia di età.

In particolare il ginecologo dell'adolescenza avrà la possibilità di seguire nel tempo in un rapporto costante e personalizzato le pazienti dall'età adolescenziale.

Le raccomandazioni per i professionisti

¹⁷ Ad esempio v. le tabelle OMS su:

<http://www.bzga-whocc.de/?uid=20c71afcb419f260c6afd10b684768f5&id=home>

- avvalersi delle nuove tecnologie per fare informazione e attuare il follow-up nelle terapie;
- incoraggiare lo sviluppo di una buona comunicazione tra genitori e figli su questo tema;
- durante le visite per i bilanci di salute discutere di pubertà, sessualità con i pazienti ed i genitori, educare a “stili di vita” protettivi, quali il mantenimento di un peso adeguato, all’adozione di comportamenti sessuali più sicuri dal punto di vista sanitario quali l’uso sistematico di profilattici di barriera o per le adolescenti che hanno iniziato una vita sessuale l’avvio alla contraccezione e dalla consapevolezza dei rischi di una vita sessuale disordinata e promiscua;
- coinvolgere i genitori di adolescenti con malattie croniche o con disabilità fisiche o cognitive, che possono necessitare di aiuti aggiuntivi nel riconoscere le necessità di salute sessuale e riproduttiva dei propri figli.
- consigliare fortemente la vaccinazione in particolare per il papilloma virus e per l’epatite A and B.

Le adolescenti che hanno iniziato una vita sessuale richiedono, come verrà più ampiamente descritto nel capitolo dedicato alle IST, l’attuazione di strategie preventive quali il counseling, per fornire educazione e strategie di prevenzione per le IST e HIV e dare informazioni circa i servizi dedicati cui rivolgersi, l’avvio alla contraccezione e tests e terapie per le IST con il coinvolgimento possibilmente del partner nella terapia e nella prevenzione.

Per ciò che riguarda la contraccezione molti elementi vanno considerati individualmente per scegliere il metodo più appropriato. La qualità della relazione medico-paziente diventa il principale determinante per una scelta contraccettiva condivisa e per una buona compliance contraccettiva.

Adolescente e giovane adulto maschio - E’ stato ampiamente dimostrato che l’allarmante incremento delle patologie andrologiche, registrato negli ultimi anni, è riconducibile a comportamenti scorretti o dannosi acquisiti in età giovanile, legati ad una insufficiente informazione. Il Ministero della salute, nel 2009 ha realizzato un programma di prevenzione rivolto agli studenti maschi frequentanti le ultime classi delle scuole secondarie. Il progetto ha permesso di raggiungere ed intervistare, attraverso la compilazione di un questionario, oltre 10.000 ragazzi. Dall’analisi dei dati è emerso che i giovani maschi ricevono la maggior parte dell’**informazione sulla sessualità** dagli amici, seguiti da film e televisione. Circa il 60% dei ragazzi ha dichiarato di essere **sessualmente attivo e di avere rapporti sessuali completi**, ma **oltre il 47% ha avuto rapporti non protetti**. L’età del primo rapporto è $16 \pm 1,3$ anni. Per quanto riguarda l’**orientamento sessuale** solo l’1,9% si definisce omo o bisessuale, lo 0,8% non conosce ancora il proprio orientamento sessuale e circa l’1,9% ha preferito non rispondere a questa domanda. **Le disfunzioni sessuali** colpiscono il 9,7% dei ragazzi. Di queste la maggior parte è legata ai **disturbi di eiaculazione precoce** (6,5%). Il 2,7% dichiara, invece, di avere **disturbi dell’erezione**. Dalle visite cliniche è emerso che **infezioni o infiammazioni dell’asta, incluse fimosi serrate e uretriti**, sono state riscontrate in circa il 6% dei ragazzi. La maggior parte dei ragazzi ha ritenuto migliore l’informazione ricevuta sui contraccettivi piuttosto che quella sulle infezioni a trasmissione sessuale, risultata buona od ottima solo nel 55,4%; quindi, solamente la metà dei ragazzi ha ricevuto una sufficiente informazione sulla prevenzione della trasmissione sessuale di malattie infettive. Questo indica la necessità di fare maggiore informazione, e quindi prevenzione, su questi temi. In questo

ambito è stata condotta una ricerca finalizzata a identificare la **prevalenza e i genotipi HPV incidenti nella popolazione maschile di 18 anni**. 150 ragazzi partecipanti all'iniziativa sono stati sottoposti a ricerca dell'infezione da HPV mediante prelievo ed analisi di cellule di sfaldamento del solco balanoprepuziale. L'infezione è risultata avere un'elevata prevalenza (30% sui campioni valutabili). È stata rilevata una correlazione positiva con i fattori di rischio esaminati (rapporti non protetti, numero di partner, partner HPV positive). I genotipi oncogeni 16 e 18 sono risultati presenti rispettivamente nel 6% e nel 13% dei maschi positivi. Una ridotta percentuale delle infezioni, soprattutto nelle infezioni da genotipi ad alto rischio, è stata associata a manifestazioni cliniche di malattia, determinando una maggiore diffusione del virus da parte dei soggetti non affetti. Lo screening andrologico è risultato quindi uno strumento decisamente importante per identificare precocemente disfunzioni andrologiche ma anche per rassicurare molti ragazzi circa i dubbi inespressi sulla normalità dei loro organi genitali e sulla sfera sessuale. La carenza di informazione, in particolare di quella "referenziata" (a vantaggio invece, di un'ampia disponibilità di dati "spazzatura" accessibili sul web), sembra essere una delle criticità maggiormente lamentata dalle giovani generazioni.

4. LE CONDIZIONE CHE POSSONO COMPROMETTERE LA FERTILITA'. LA PREVENZIONE DELL'INFERTILITA'

4.1 Metabolismo e riproduzione

Epidemiologia

A fotografare l'incremento in Italia negli ultimi anni di sovrappeso e obesità, legati a scorretti stili di vita ed alimentazione sregolata, è l'ultimo *report* pubblicato nel 2012 dal Sistema di Sorveglianza dell'Istituto Superiore della Sanità "**Okkio alla Salute**". Tali dati confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale: il 22,2% dei bambini è infatti risultato in sovrappeso e il 10,6% in condizioni di obesità, con percentuali più alte nelle regioni del centro e del sud. Anche i valori relativi alla "inattività" fisica e ai comportamenti sedentari, pur mostrando un lieve miglioramento rispetto al biennio 2008-2010, permangono elevati. Tale tendenza trova riscontro anche nelle età più adulte; infatti, da quanto riportato dal sistema di "**sorveglianza Passi**" 2010-2013 emerge che due adulti su cinque (42%) sono in eccesso ponderale (Body Mass Index BMI ≥ 25 Kg/m²). In particolare, il 31% è in sovrappeso (BMI ≥ 25 - < 30 Kg/m²) e l'11% è obeso (BMI ≥ 30 Kg/m²). La prevalenza di persone in eccesso ponderale disegna un chiaro gradiente Nord-Sud con una maggiore diffusione nelle Regioni meridionali: la Basilicata e Campania sono le Regioni con le prevalenze più alte (rispettivamente 49% e 48%). Pertanto è necessario focalizzare l'interesse sulla promozione della salute, fin dall'infanzia, prima che si instaurino patologie, associate alla sedentarietà e all'obesità come la sindrome metabolica, l'insulino-resistenza e il diabete, correlate ad alto rischio cardiovascolare e che impattano in maniera non affatto trascurabile sulla fertilità. A tal proposito è noto come le giovani donne affette da Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), condizione patologica frequentemente associata a disordini dell'ovulazione, possano presentare, in oltre il 50% dei casi, gradi diversi di insulino-resistenza (IR), fino al diabete clinico, alla dislipidemia mista ed alla obesità con tipica distribuzione del grasso corporeo di tipo androide. Queste caratteristiche configurano un aumentato di **sindrome metabolica**. Si stima che la probabilità di comparsa della stessa sia 2-4 volte superiore rispetto alle pazienti non affette da PCOS. La definizione di sindrome metabolica secondo il *National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III - ATP III)* prevede la presenza di tre o più disordini tra i seguenti:

- obesità centrale (circonferenza vita ≥ 88 cm);
- alterata regolazione glicemica (glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dL, o ≥ 140 mg/dL a due ore nel test con carico orale di glucosio (OGTT));
- ipertensione arteriosa (PA $\geq 130/85$ mm/Hg);
- ipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL);
- ridotto colesterolo HDL (< 50 mg/dL);

Le alterazioni metaboliche presenti nelle donne con PCOS richiedono perciò una modifica nell'approccio clinico a questa sindrome, riconoscendo che questa condizione è cronica e con possibili ricadute a lungo termine. Infatti, sebbene il nesso tra PCOS ed alterazioni metaboliche resti tuttora oggetto di controversie sotto il profilo patogenetico, è innegabile che un approccio terapeutico incentrato sulla modifica del "lifestyle" e sulla ottimizzazione delle abitudini alimentari sia in grado di migliorare il quadro clinico della

PCOS e di ripristinare la funzione ovulatoria. Esistono ancora controversie sulla opportunità di uno *screening* per identificare una eventuale alterata tolleranza glicidica e insulino-resistenza in tutte le donne con PCOS. Secondo il *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, le giovani donne con diagnosi di PCOS dovrebbero essere informate sulle possibili complicanze legate alla loro condizione e a tutte andrebbero proposti una determinazione della glicemia basale ed un lipidogramma. Secondo la *American College of Obstetricians and Gynecologists* lo *screening* dovrebbe essere effettuato direttamente con un test con carico orale di glucosio e un lipidogramma. La presenza di obesità nelle giovani donne con PCOS determina un peggioramento del quadro clinico sia dal punto di vista metabolico sia sotto il profilo riproduttivo, con maggiore prevalenza di diabete di tipo 2, oligomenorrea ed infertilità. Inoltre, l'eccesso ponderale in queste pazienti si associa ad una peggiore risposta alla stimolazione ovarica controllata effettuata sia con farmaci come il clomifene citrato (modulatore selettivo del recettore estrogenico) sia con gonadotropine esogene. In ultima analisi le donne obese con PCOS rispetto alle donne di peso normale presentano nelle tecniche di fecondazione assistita (FIVET, ICSI) minor percentuale di gravidanze, aumentata frequenza di aborti spontanei e, soprattutto, un'elevata incidenza di complicazioni rilevanti quali la sindrome da iperstimolazione ovarica. Per contro, nelle donne obese con PCOS l'esercizio fisico, una dieta ipocalorica e la riduzione del grasso corporeo comportano un miglioramento della funzione ovarica con possibile ripristino delle ovulazioni spontanee, aumento del potenziale riproduttivo e una normalizzazione del metabolismo glucidico con possibile riduzione del rischio di diabete di tipo 2.

Sindrome dell'Ovaio Policistico

La PCOS colpisce una percentuale della popolazione variabile tra il 5 e il 10%, tanto da essere oggi considerata l'alterazione endocrina più comune durante gli anni fertili. L'eziologia di questa sindrome è ancora oggi controversa e dibattuta. In altre parole l'ovaio policistico è l'espressione di una complessa alterazione funzionale del sistema riproduttivo e non la conseguenza di uno specifico difetto locale ovarico o centrale (ipotalamo-ipofisario). Tuttavia sembra più appropriato abbandonare i rigidi schemi di una precisa classificazione e considerare questa sindrome come una condizione con un ampio ventaglio di etiologie e di manifestazioni cliniche, che oggi includono quelle derivanti dalla resistenza all'insulina e dalla conseguente iperinsulinemia oltre che quelle legate all'iperandrogenismo. Data la complessità nel definire quali sintomi debbano rientrare nella definizione di PCOS, nella *Consensus Conference* di Rotterdam del 2003 si è concluso che la stessa costituisce una condizione i cui sintomi cardine sono l'iperandrogenismo e la morfologia policistica dell'ovaio (PCO). Anche l'iperinsulinismo, determinato dall'insulino-resistenza caratteristica dell'obesità di tipo centrale, ha un ruolo importante nella patogenesi della PCOS. A tal proposito, è importante sottolineare come secondo le ultime analisi l'insulino-resistenza riveste un ruolo centrale nella genesi della sindrome. Possiamo quindi concludere che la PCOS è il risultato finale comune di una serie di meccanismi patogenetici differenti che, una volta instauratasi la sindrome, tendono ad alimentarsi reciprocamente.

Il trattamento della PCOS deve mirare a regolarizzare i cicli mestruali, ripristinare l'ovulazione e quindi la fertilità, ridurre, più o meno radicalmente, i segni clinici dell'iperandrogenismo ed arrestare la tendenza al progressivo aggravamento della malattia. Purtroppo allo stato attuale non esiste una terapia "causale" adatta a trattare in maniera radicale la sindrome dell'ovaio policistico. Pertanto è necessario, di volta in volta, scegliere tra le varie possibili strategie terapeutiche quella più adatta a risolvere il

problema che la paziente vive con maggiore preoccupazione. E' ormai unanimamente accettato che, indipendentemente dall'esistenza o meno di uno specifico desiderio di gravidanza, è sempre necessario trattare la sindrome dell'ovaio policistico per evitare le conseguenze dell'ipersecrezione androgenica (irsutismo) e della costante presenza di livelli più o meno elevati di estrogeni non bilanciati dal progesterone che, possono provocare la comparsa di una iperplasia endometriale, possibile precursore del cancro dell'endometrio. Anche il rischio metabolico (patologia cardiovascolare e diabete), soprattutto se la paziente è obesa, deve essere valutato e contrastato.

Strategie di intervento definite per target (pazienti; medici; media)

In caso di desiderio di gravidanza, in pazienti affette da PCOS, la terapia deve tendere a correggere la anovularietà, responsabile della sterilità. E' bene tuttavia ricordare che la percentuale di donne affette da PCOS che ovula, anche se irregolarmente e sporadicamente, è compresa tra il 20 ed il 50% dei casi; è evidente, quindi, che la maggior parte di queste pazienti non dovrà ricorrere ad alcuna terapia per ottenere una gravidanza. Pertanto, tenendo presente che la PCOS non è sinonimo di sterilità, il ricorso ad un trattamento finalizzato all'induzione dell'ovulazione deve essere attuato solo dopo aver accertato che la anovularietà è sistematica ed è l'unica causa della sterilità. La scelta iniziale deve cadere sui trattamenti più semplici che non richiedono monitoraggi complessi; ogni trattamento è ripetuto alcune volte, sia in caso di insuccesso ovulatorio, sia in caso di insuccesso riproduttivo. La riduzione del peso deve rappresentare la prima raccomandazione nelle pazienti con PCOS obese, prima dell'inizio di qualsiasi intervento farmacologico. Infatti proprio per questa categoria di pazienti, il calo ponderale di almeno il 5% rispetto al peso iniziale, è in grado di migliorare o addirittura normalizzare la funzionalità ovarica.

La perdita di peso riduce i livelli di insulina, di SHBG e gli estrogeni; può ripristinare l'ovulazione da sola o favorendo l'effetto dei farmaci utilizzati ai fini dell'induzione dell'ovulazione. Anche l'esercizio fisico è importante perché riduce la resistenza insulinica e va sicuramente raccomandato visto il forte impatto non solo sul quadro metabolico, ma anche sulla funzione ovarica e il ripristino della fertilità. Al fine di prevenire queste condizioni cliniche dovrebbe essere predisposta una maggiore sensibilizzazione verso uno stile di vita sano e la diffusione di una vera e propria "educazione alimentare". Negli ultimi anni infatti è stato attribuito un ruolo sempre maggiore agli effetti benefici della dieta mediterranea, tanto che questo tipo di dieta, nel novembre del 2012 è stata riconosciuta dall'UNESCO come patrimonio immateriale dell'umanità. E' dunque innegabile che una corretta applicazione dei principi dettati dalla dieta mediterranea possa riflettersi in una concreta ricaduta in termini sia di prevenzione sia di miglioramento della salute riproduttiva.

L'idea che inadeguatezze dello stile di vita e delle abitudini alimentari rappresentino una minaccia per la propria fertilità resta tuttavia di difficile elaborazione, soprattutto tra gli adolescenti che difficilmente tendono a "proiettarsi" nel proprio futuro riproduttivo. Altrettanto complesso appare "veicolare" il messaggio che un'alimentazione corretta ed un opportuno "lifestyle" possano rappresentare una vera e propria terapia, in grado di impattare in modo rilevante sulla prognosi riproduttiva. Tuttavia, è cruciale che questo tipo di informazione venga garantito in modo efficace sin dalla giovane età. A tal fine, data la scarsa "recettività" propria dell'età adolescenziale, le strategie di intervento dovrebbero coinvolgere, in prima istanza, genitori ed educatori. I primi giocano un ruolo chiave nel condizionare e gestire in modo pratico le abitudini alimentari quotidiane dei giovani, nelle differenti fasi di sviluppo. I secondi possono veicolare il messaggio

nell'ambito delle attività scolastiche. Tale intervento presuppone, tuttavia, un coinvolgimento a monte della comunità scientifica finalizzato a propria volta alla sensibilizzazione dei sanitari che operano sul territorio, con particolare riferimento ai medici della medicina generale e della pediatria di base.

In definitiva, per ridurre le disuguaglianze in termini di salute e di costi sanitari e sociali, andrebbero promosse campagne di sensibilizzazione che coinvolgano gli operatori sanitari, principali responsabili della "diffusione" dei messaggi nella quotidianità, affinché una corretta informazione raggiunga genitori ed educatori in modo costante e efficace. In parallelo, l'informazione dovrebbe essere garantita, in modo diretto ai giovani nelle differenti fasi di crescita, anche attraverso canali di comunicazione a loro consoni. Strategie quali incontri nelle scuole dedicati, con diffusione di opuscoli informativi, si sono rivelati non sempre efficaci. Al contrario, si potrebbe considerare l'idea di sfruttare i *social network* quali *Facebook* e *Twitter*, come strumento di veicolazione molto vicino al loro modo di rapportarsi al mondo. Paradossalmente, l'utilizzo dei canali "regno della sedentarietà" potrebbe rappresentare un punto di partenza efficace ed appropriato.

4.2 I killer invisibili: condizioni ambientali, professionali, iatrogene e cattive abitudini

Quadro Epidemiologico e Problema

Già dalla Seconda Guerra Mondiale era emersa la relazione tra esposizione a tossici ambientali ed effetti avversi sulla salute manifestatesi troppo repentinamente per essere giustificati da mutazioni del patrimonio genetico..

I fattori ambientali, individualmente o in combinazione, sono in grado di determinare un ampio pannello di cambiamenti epigenetici attraverso modifiche a carico degli istoni e dei processi di metilazione del DNA.

Il sistema riproduttivo è particolarmente vulnerabile alle "interferenze" provenienti dall'ambiente in alcuni periodi critici e sensibili dello sviluppo biologico come lo sviluppo intrauterino, l'infanzia e l'adolescenza. La vulnerabilità dipende in parte dal fatto che queste 'finestre' sono caratterizzate da un elevato tasso di proliferazione cellulare e da rapidi cambiamenti a carico dei sistemi metabolico, ormonale e immunologico non completamente maturi.

Il periodo preconcezionale e prenatale risulta particolarmente sensibile agli effetti avversi di alcune sostanze chimiche usate in gravidanza, come dimostrato dall'esperienza dell'uso della Talidomide (farmaco antivomito) causa di malformazioni degli arti e gastrointestinali e del Dietilstilbestrolo (DES, estrogeno di sintesi) responsabile dell'insorgenza tardiva di anomalie dell'apparato genitale femminile e di aumentato rischio di carcinoma mammario. Il DES rappresenta una delle più robuste illustrazioni scientifiche del link tra sostanze chimiche esogene e malattia nell'età adulta.

È ben documentato che l'esposizione ad alcune sostanze chimiche ambientali, come il metil-mercurio e i pesticidi, nella vita intrauterina sia associata ad un incremento del rischio di sviluppare tumori nell'**infanzia**; nell'**uomo** adulto è correlata con alterazioni del liquido seminale, sterilità e cancro della prostata; nella **donna** è responsabile di alterazioni della pubertà, del ciclo mestruale, dell'ovulazione, della fertilità e della menopausa.

Il sito primario di azione delle sostanze ambientali capaci di influenzare la funzione riproduttiva femminile è il sistema endocrino, in particolare l'omeostasi degli ormoni sessuali e tiroidei. Queste sostanze vengono infatti definite "Endocrine-disrupting chemicals" (EDC). La loro esposizione sembra avere un ruolo nel determinare disfunzioni ovulatorie, endometriosi, patologie uterine come la fibromatosi, anomalie della placentazione e patologie della gravidanza. Per riassumere, ci sono forti indicazioni che certe esposizioni occupazionali come i pesticidi e i metalli pesanti danneggino la fertilità aumentando il tempo necessario per ottenere la gravidanza; i risultati sono meno chiari per altri composti chimici come i solventi organici. Tra le sostanze che si trovano nella catena alimentare, sono stati segnalati effetti deleteri sulla funzione riproduttiva per l'esposizione prolungata al gruppo dei composti organoclorinati, al bisfenolo e a fitoestrogeni

La difficoltà di stabilire una netta correlazione causa-effetto tra sostanze chimiche ed effetti avversi è ulteriormente aggravata dalla mancanza di studi di tossicità in vitro ed in vivo delle sostanze chimiche immesse nel mercato, a differenza di quanto avviene per le sostanze farmacologiche per uso clinico

Altro dato importante che può determinare un effetto confondente sulla valutazione dell'impatto ambiente-salute è rappresentato dalla influenza che fattori come nutrizione, stress, esercizio fisico esercitano nell'"amplificare" o "mitigare" gli effetti degli inquinanti ambientali sulla salute riproduttiva.

La coesposizione a più fattori ambientali amplifica gli effetti avversi indipendentemente dalla dose minima di esposizione, quando viene applicata ad una popolazione vulnerabile sia biologicamente che socialmente.

Pertanto la ricognizione delle disparità ambientali è essenziale per lo sviluppo e l'implementazione di strategie di prevenzione di successo.

Tra i fattori tossici che intuitivamente l'opinione pubblica può associare a un deterioramento della fertilità, il più diffuso e più discusso è il fumo di tabacco. Il fumo di tabacco contiene centinaia di composti nocivi, tra cui idrocarburi policiclici aromatici, nitrosamine e metalli pesanti, che agiscono a vario grado sull'apparato riproduttivo femminile e maschile. Questo è stato dimostrato negli ultimi anni da numerosi studi sperimentali in vivo e in vitro. Sul versante femminile, gli effetti negativi del fumo si osservano già dalle prime fasi della follicologenesi, dove il fumo determina una accelerazione della perdita follicolare, in particolare dei follicoli primordiali, un aumentato stress ossidativo, un'anormale comunicazione tra gli ovociti e le cellule della granulosa che li circondano nei follicoli e anomalie dell'attività nucleare, con conseguente alterazione della maturazione degli ovociti stessi. Gli effetti del fumo sullo sviluppo embrionario appaiono controversi, mentre numerosi studi condotti su pazienti sottoposti a tecniche di procreazione assistita (PMA) dimostrano nelle donne fumatrici più bassi tassi di impianto, anomalie della steroidogenesi con ridotti livelli sierici di estradiolo e di progesterone e danneggiamento della funzione tubarica con aumentato rischio di gravidanze ectopiche. Per finire, il fumo interferisce con il processo di placentazione e con lo stato di quiescenza uterina, aumentando anche il rischio di patologie della gravidanza e di parti pretermine.

Il fumo di sigaretta riduce la fertilità ed aumenta il tempo necessario per ottenere la gravidanza. Se si considera una donna di età maggiore a 35anni, l'associazione del fattore età con il fumo ed eventuali altri fattori nocivi faciliterà questa donna a raggiungere più rapidamente la fase riproduttiva di subfertilità o infertilità.

Per altre sostanze, come l'alcool e la caffeina, i dati a disposizione seppur non totalmente esaustivi dimostrano un aumento del tempo necessario per ottenere la gravidanza. Alcuni studi hanno inoltre segnalato un aumento degli aborti spontanei in donne consumatrici di grosse quantità di caffeina o alcool, ma i risultati necessitano ancora di conferma su larga scala.

L'ambiente lavorativo, le condizioni sociali e famigliari, il ritmo incessante della vita di ogni giorno, specie nei grandi centri cittadini, è notoriamente causa di stress fisico e psicologico che è spesso riconosciuto dall'opinione pubblica come possibile concausa della difficoltà nel concepimento, soprattutto quanto si guarda al versante femminile della riproduzione. In realtà gli studi su questo tema sono esigui e non risolutivi: alcuni indicano che lo stress può determinare in effetti un allungamento del tempo necessario per ottenere la gravidanza, altri non lo confermano. Lo stesso dicasi per la fecondazione in vitro (PMA) dove alcuni studi, ma non tutti, dimostrano che interventi mirati a ridurre lo stress della coppia si associano ad un miglioramento delle possibilità di riuscita. Diversamente lo stress influisce sicuramente in maniera negativa sulla riproduzione umana quando, specie nella donna, si innescano delle risposte endocrine secondarie. Il tipico esempio è la cosiddetta amenorrea da stress (delle atlete), per cui la paziente vede scomparire il ciclo mestruale e quindi l'ovulazione; ma chiaramente in questi casi lo stress ha lasciato la definizione di normale compagno della nostra vita di tutti i giorni, per essere invece una franca noxa patogena, e che deve quindi essere necessariamente riconosciuto e rimosso.

Strategie di intervento definite per target (pazienti; medici; media)

Le evidenze che collegano l'esposizione ad agenti tossici ambientali e le conseguenze negative sulla salute riproduttiva sono sufficientemente robuste. L'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) e l'ASRM (American Society for Reproductive Medicine) insieme a numerose altre Organizzazioni Professionali in ambito sanitario si stanno attivando per identificare e ridurre l'esposizione a sostanze tossiche ambientali e affrontare le conseguenze di tale esposizione. Sarebbe auspicabile prevenire l'esposizione prenatale agli inquinanti ambientali poiché la gravidanza è una finestra critica dello sviluppo umano. Un favorevole esito della gravidanza non dovrebbe essere più solo un neonato sano ma un essere umano biologicamente predisposto a essere sano dalla nascita alla vecchiaia.

Una recente indagine condotta negli Stati Uniti nel 2014, mirata a valutare la consapevolezza tra i ginecologi dell'impatto degli agenti chimici ambientali sulla fertilità e sul corretto sviluppo fetale ha dimostrato che la maggioranza (78%) è consapevole del ruolo cruciale del ginecologo nel favorire la riduzione dell'esposizione ambientali agli agenti tossici attraverso un corretto counseling ma, meno del 20% effettua di routine un'anamnesi ambientale completa durante la visita preconcezionale e/o la prima visita ostetrica e meno del 7% possiede adeguata formazione su tale argomento.

Le strategie preventive includono il fornire un'adeguata informazione, durante il periodo preconcezionale, all'intera popolazione, sulla distribuzione ed azione delle sostanze chimiche in maniera da evitare le riconosciute fonti di contaminazioni. Sarebbe necessario effettuare un'accurata istruzione del personale sanitario, in particolare dei ginecologi, sugli effetti delle sostanze tossiche sulla salute con specifica conoscenza degli agenti maggiormente presenti nell'area geografica dove prestano la loro opera. Infine è raccomandabile acquisire, durante una visita preconcezionale e/o la prima visita

ostetrica, un'anamnesi ambientale della paziente per individuare specifiche tipologie di esposizione che possono essere dannose per lo sviluppo fetale.

Per quanto riguarda specificatamente l'abitudine tabagica, nelle campagne antifumo, l'argomento usato per "spaventare" i consumatori è il rischio di tumore al polmone. Questo è in effetti la complicità da fumo di sigaretta più nota nel pubblico. In un recente studio condotto in donne lavoratrici in un ospedale statunitense mentre il 99% era a conoscenza delle conseguenze sull'apparato respiratorio solo il 22% sapeva della correlazione tra il fumo e l'infertilità. Considerando che in Italia secondo i dati Istat del 2014, il 18.9% delle donne è dedita al fumo, è chiaro quanto sia ampia la possibilità d'azione nel campo dell'informazione su questo aspetto.

Si tenga anche presente che spesso le cattive abitudini coesistono, pertanto spesso la dedizione al fumo si associa ad una maggiore sedentarietà, maggior consumo di alcool e rischio di obesità. Questi co-fattori ulteriormente riducono la fertilità umana. In uno studio di Hassan del 2004, è stato visto come la copresenza delle suddette variabili negative fosse sufficiente ad abbattere le chances di gravidanza spontanea in un anno solare dall'83 al 38%. Questi dati sono poco noti al pubblico, mentre è assolutamente conosciuta la relazione tra questi fattori ed altre patologie quali quelle tumorali o cardiovascolari.

4.3 Le malattie sessualmente trasmesse e la malattia infiammatoria pelvica.

Le infezioni da *Chlamydia Trachomatis* e *Neisseria Gonorrhoeae*

Le infezioni a trasmissione sessuale rappresentano un importante fattore di infertilità, sia femminile che maschile, dato che, una volta acquisite, possono dare origine ad alterazioni spesso irreversibili nel funzionamento degli organi della riproduzione. In particolare le sequele a carico delle tube possono determinare sterilità, per la perdita della funzionalità o della pervietà delle stesse e determinano un aumento notevole del rischio di gravidanza extrauterina.

La PID (Pelvic inflammatory disease) colpisce il 5-15% delle donne in età riproduttiva e la fascia maggiormente interessata è compresa tra i 16 e i 24 anni. L'esatta prevalenza di PID è tuttavia sottostimata sia per il suo decorso spesso asintomatico che per la difficoltà, anche in presenza di segni e sintomi, di porre una diagnosi definitiva.

Secondo la World Health Organization (WHO), la *Neisseria Gonorrhoeae* e la *Chlamydia Trachomatis* sono tra le principali infezioni sessualmente trasmesse (IST) batteriche. Il *Mycoplasma genitalium* e gli anaerobi sono considerati responsabili della PID mentre il *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus* possono avere un ruolo etiologico nei casi di coinfezioni ricorrenti e/o non trattate (20% dei casi).

Si stima che vi siano circa 92 milioni di nuovi casi di infezioni da *Chlamydia trachomatis* all'anno in tutto il mondo, di cui 3-4 milioni in USA, 5 milioni nell' Europa Occidentale e 16 milioni nell'Africa subsahariana.

Dopo il 2000 nei paesi occidentali, oltre al persistente aumento della diffusione delle malattie sessualmente trasmesse virali, si è verificato un drammatico aumento di quelle batteriche; in Europa l'infezione da *Chlamydia Trachomatis* è la malattia sessualmente trasmessa più frequentemente riportata con 343.958 casi segnalati (185 per 100000 abitanti), mentre il tasso di incidenza di *Neisseria Gonorrhoeae* è di 15,3 casi per 100000

abitanti.

In Italia sono disponibili dati riguardanti l'incidenza della *Neisseria gonorrhoeae* (0,58 casi su 100000 abitanti), infezione soggetta a notifica obbligatoria, mentre i dati sulla diffusione della *Chlamydia trachomatis* forniti dal Sistema di Sorveglianza dell'ISS pubblicati nel 2012 (dati provenienti da 12 centri pubblici specializzati nella diagnosi e cura per le IST e da 13 laboratori di microbiologia distribuiti su tutto il territorio nazionale Gennaio 1991 e Dicembre 2009) riportano un'incidenza del 2,3% nelle donne e del 8,4% negli uomini.

La sintomatologia nei casi di PID può includere dolore pelvico ai quadranti addominali inferiori, dolore o discomfort durante i rapporti sessuali (dispareunia), minzione dolorosa (disuria), sanguinamento dopo rapporto sessuale o spotting intermestruale, perdite vaginali anomale e maleodoranti. L'esordio acuto si manifesta con ascesso tubo-ovarico e pelvipерitonite e può imporre l'ospedalizzazione della paziente.

Come già detto le infezioni da *Chlamydia Trachomatis* e da *Neisseria Gonorrhoeae* possono complicarsi con perdita della funzione e della pervietà della salpingi. Gli agenti patogeni causano danno tubarico con modalità differente: *N. Gonorrhoeae* determina una distruzione diretta dello strato epiteliale tubarico con sintomatologia clinicamente rilevante mentre *C. Trachomatis* causa danno tubarico attraverso l'attivazione della risposta immunitaria dell'ospite (cross-reattività tra un antigene del patogeno e le proteine umane dello shock termico) con sintomatologia clinica assente o sfumata.

Altro aspetto da sottolineare è che la prevalenza del danno tubarico aumenta con il numero di episodi di PID, passando dal 12% dopo il primo episodio, al 23% dopo 2 episodi e raggiunge il 54% dopo il terzo episodio.

La Sifilide

Un'ulteriore categoria di infezioni sessualmente trasmesse è costituita dalla sifilide. Parlare di sifilide sembrerebbe fuori luogo in quanto la si considera una malattia del passato, in realtà oggi si sta verificando un aumento importante dei casi anche in Italia dovuto ai fenomeni migratori dai paesi dell'Est Europa e del Sud America. La sifilide può essere debellata con una terapia antibiotica mirata; il problema è che spesso la diagnosi si pone tardivamente solo quando il soggetto infetto esegue degli esami ematici specifici.

La sifilide e la sifilide congenita, vengono causate da *Spirochaeta Treponema pallidum* e sono la terza malattia sessualmente trasmessa per frequenza, dopo la *chlamydia* e *gonorrhoea*.

Tra 30 Stati membri dell'UE / SEE sono stati segnalati nel 2012, 20 803 casi di sifilide, con la maggioranza (85%) in persone di età superiore ai 25 anni. Mentre il tasso di denuncia è diminuito in tutta Europa tra il 2003 e il 2012, i paesi europei soprattutto occidentali hanno osservato un forte aumento dei tassi di sifilide nel periodo 2008-2012. Questa tendenza è principalmente osservata tra maschi che fanno sesso con maschi (MSM). I tassi di sifilide congenita sono rimasti stabili nella UE / SEE dal 2005. Nel 2012, sono stati segnalati da 23 paesi UE / SEE, 91 casi. L'efficacia di programmi di screening prenatali nazionali per la sifilide è in fase di studio in un progetto ECDC.

Il problema della diffusione di questa infezione fra i giovani è sicuramente legato alla scarsa consapevolezza dei rischi legati a rapporti sessuali non protetti.

Il papillomavirus

L'HPV è un virus molto diffuso: si calcola che 8 persone su 10 entrino in contatto con esso almeno una volta nel corso della loro vita. Esistono più di 100 sottotipi del virus e, di

questi, molti possono localizzarsi agli organi genitali. Oggi abbiamo le prove incontrovertibili che l'HPV è la causa di quasi tutti i casi di condilomi genitali, displasia cervicale e cancro della cervicale. Inoltre, alcuni dati della recente letteratura circa la relazione tra HPV e gravidanza ipotizzano che l' HPV può influenzare negativamente gli esiti della gravidanza, può contribuire alla sterilità e può aumentare il rischio di aborto spontaneo. Studi recenti indicano un sensibile tasso di trasmissione verticale di HPV tra madre e figlio, ma la modalità ed il rischio di trasmissione rimangono sconosciuti. Inoltre, l'infezione da HPV sembra essere correlata anche con il parto spontaneo pretermine e la rottura prematura delle membrane (1).

Ci sono alcuni studi che dimostrano che, nell'uomo, la presenza di HPV nello sperma è spesso associata ad una riduzione della motilità e ad una presenza di anticorpi anti-spermatozoi. I meccanismi molecolari alla base della compromissione della motilità degli spermatozoi hanno bisogno di ulteriori valutazioni. Una maggiore attenzione dovrebbe essere applicata per valutare l'infezione da HPV dello sperma, soprattutto negli uomini sottoposti a tecniche di riproduzione assistita per l'infertilità maschile o nelle banche dello sperma. Sarebbe utile eseguire test HPV per l'analisi HPV nel liquido seminale di questi pazienti sia al momento dell'ammissione, che dopo 6 mesi (2).

HIV ed epatiti

L'organizzazione mondiale di sanità stima che nel 2009 oltre 33 milioni di persone nel mondo erano affette da HIV, di queste oltre la metà erano donne, la maggior parte in età riproduttiva.

Le infezioni virali croniche possono alterare nell'uomo la qualità del seme e sono considerate un fattore di rischio per la fertilità. La presenza nel seme del virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV), del virus dell'epatite B (HBV) o del virus dell'epatite C (HCV) è associata ad una alterazione dei parametri seminali, dell'integrità del DNA degli spermatozoi ed, in particolare, ad una ridotta la motilità.

La terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) ha portato ad una drastica riduzione della mortalità e della morbilità da HIV. La diagnosi di HIV è in aumento tra gli eterosessuali e sono aumentate le richieste per ottenere una gravidanza tra coppie sieropositive e tra coppie siero-discordanti. Oggi, infatti, l'infezione da HIV, nei paesi sviluppati, non è più un ostacolo insormontabile per pianificare una famiglia poiché esistono terapie che riducono al minimo i rischi di trasmissione.

La fertilità nella paziente HIV non sembra essere ridotta: gli unici fattori associati con irregolarità mestruali (e ridotta fertilità) sono una bassa conta di linfociti CD4, alta carica virale ed una storia pregressa di abuso di droghe. In uomini con infezione da HIV sono stati riportati bassi livelli di testosterone, ridotto volume del seme e ridotta motilità degli spermatozoi.

Le conoscenze odierne su *infezione da HCV ed infertilità*, sebbene non riportino alterazioni patognomiche del liquido seminale, e dimostrino bassi rischi di trasmissione del virus HCV per contagio sessuale e dopo preparazione del campione spermatico in corso di programmi di fecondazione assistita, evidenziano un ruolo potenzialmente spermiotossico del trattamento con interferone da solo o in associazione con ribavirina. Le epatiti virali HBV e HCV correlate richiedono un counseling clinico andrologico per le seguenti problematiche: effetti dell'epatopatia e/o del trattamento farmacologico con interferone e/o ribavirina (potenzialmente gonadotossici) sulla qualità del seme; attenzione sulla contaminazione spermatica da HCV in pazienti selezionati candidati a Programmi di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA).

Strategie di Prevenzione

Da un punto di vista generale la prevenzione di queste patologie deve riguardare particolarmente i gruppi più vulnerabili che possono essere diversi per le i differenti agenti etiologici. Ad esempio il rischio di contrarre infezione da HPV, Chlamydia Trachomatis e HIV può essere condizionato nella popolazione da numerosi fattori come età, stile di vita, abitudini sessuali ecc.

La prevenzione dovrebbe essere messa in atto attraverso un approccio globale (5): prevenzione primaria, sotto forma di informazione, educazione e interventi comportamentali;

prevenzione secondaria con i programmi di screening (laddove esistenti) e prevenzione terziaria per il trattamento e la cura dei casi già diagnosticati.

E' senz'altro utile promuovere la cultura di salute sessuale integrata con il più generale concetto di salute spontaneamente percepibile (assenza di malattia più benessere) attraverso una conoscenza approfondita e non sporadica della fisiologia e della patologia dell'apparato riproduttivo, affidando a specialisti dipendenti del SSN (ginecologo, andrologo ed endocrinologo) il compito.

L'unica forma di prevenzione assoluta e sicuramente efficace è il corretto e sistematico uso del preservativo che va sempre accompagnato a comportamenti consapevoli e responsabili. Gli studi di coorte e prospettici dimostrano che la buona conoscenza del metodo contraccettivo di barriera e il corretto uso del preservativo sono efficaci nel controllo della trasmissione dell'IST (Crosby R Sex Health, 2012).

Relativamente alle infezioni dal Chlamydia Trachomatis e Neisserie Gonorrhoeae e in accordo alle linee guida pubblicate dalla European region of the International Union against sexually transmitted infections (Ross j 2012) i pazienti dovrebbero evitare i rapporti non protetti sino al completamento della terapia e del follow up. Bisognerebbe spiegare loro le implicazioni dell'infezione sulla loro futura salute riproduttiva. La fertilità può essere in qualche modo conservata dopo un primo episodio di PID opportunamente e precocemente trattato con antibiotici. La fertilità sarà invece compromessa nei casi di PID severa o con l'aumentare degli episodi.

Strategie d'intervento definite per target

MEDICI

Considerando la notevole prevalenza delle malattie sessualmente trasmesse e l'effetto negativo sulla fertilità di coppia e generalmente sullo stato di salute dell'individuo, è quanto mai necessario intensificare la formazione dei medici, permettendo l'aggiornamento tecnico scientifico su questo specifico argomento. E' imperativo condividere linee guida per il trattamento delle patologie e le flow chart diagnostico-terapeutiche.

PAZIENTI

E' fondamentale promuovere la prevenzione attraverso la correzione dei comportamenti sessuali a rischio e l'uso della contraccezione di barriera.

Una donna con storia passata di infezione pelvica che cerca una gravidanza dovrebbe considerare, insieme al suo ginecologo, l'opportunità di valutare la pervietà delle tube se il concepimento non sopraggiunge in un tempo ragionevole. Allo stesso modo un uomo con

storia di prostatiti ripetute o con disturbi urinari trascurati dovrebbe rivolgersi ad uno specialista per accertare la propria fertilità

Tutte le coppie che cercano un figlio devono eseguire, tra gli accertamenti preconcezionali, gli esami volti alla ricerca delle infezioni trasmissibili sessualmente: test per epatite B (HbsAg), test per epatite C (HCV Ab), test per HIV (HIV Ab) e test per la sifilide (VDRL-TPHA): esiste un decreto ministeriale che prevede l'esecuzione gratuita dei test per l'HIV e la sifilide.

La legge 40, che regolamenta attualmente la Procreazione Medicalmente Assistita, prevede che tutte le coppie da sottoporre a PMA eseguano ogni tre/sei mesi i suddetti accertamenti.

Le terapie attuali antivirali per i pazienti affetti da epatiti o HIV positivi possono limitare il rischio di trasmissione del virus al partner e alla progenie. Ad esempio, nelle pazienti HIV positive, l'uso delle terapia antiretrovirale ed il ricorso al parto mediante taglio cesareo consentono di ridurre il rischio di infezione del neonato alla nascita (< 1%).

Nelle coppie in cui l'uomo è sieropositivo per HIV, l'uso delle metodiche di preparazione del seme (wash sperm) e il ricorso alle inseminazioni intrauterine o, quando necessario, alla fecondazione in vitro (IVF) o all'Iniezione Intracitoplasmatica del singolo spermatozoo (ICSI), consentono di evitare di sieroconvertire la partner femminile non infetta e la progenie.

4.4 Il fibroma uterino. Una frequente minaccia alla fertilità

Quadro epidemiologico

I leiomiomi (miomi, fibromi) sono la lesione uterina più frequentemente osservata durante il periodo fertile. I miomi sono neoplasie benigne costituite da una componente muscolare liscia e da una componente fibroso-connettivale. Tali formazioni, generalmente nodulari, possono variare molto in numero, posizione e dimensioni. I miomi possono insorgere nel corpo o, molto più raramente, nel collo dell'utero. Nel primo caso i fibromi sono classificati in sottomucosi (con distorsione della cavità uterina), intramurali (a sviluppo prevalente nello spessore della parete miometriale), oppure sottosierosi (a sviluppo prevalentemente esofitico). I miomi sono estrogeno sensibili, nonostante non sia stata dimostrata un'associazione causale tra livelli estrogenici ematici e rischio di tali tumori. La prevalenza dei fibromi aumenta con l'età, essendo molto bassa prima dei 20 anni, e crescendo gradualmente sino a raggiungere un picco in epoca pre-menopausale. Le stime di prevalenza sono molto variabili in base alla metodica diagnostica (esame fisico, ecografia transvaginale, esame istologico su utero asportato) e all'attenzione dell'esaminatore nei confronti delle lesioni di limitate dimensioni. A ciò si aggiunge la difficile definizione dell'importanza pratica delle lesioni osservate. Lo stesso mioma può avere implicazioni assai diverse in base alla posizione o al desiderio di prole. Inoltre, in base all'evidenza disponibile, non è identificabile un cut-off dimensionale o un numero di lesioni oltre i quali sia stato dimostrato un chiaro effetto clinico. In linea generale, da un terzo a metà delle donne ultraquarantenni è portatrice di miomi uterini.

Problema

I miomi possono causare aumento della quantità del flusso mestruale e interferire con la riproduzione. Dopo il taglio cesareo, i fibromi sono la principale indicazione chirurgica

nelle donne e la prima voce di spesa sanitaria in ambito ginecologico. Ogni anno in Italia decine di migliaia di donne sono sottoposte a interventi conservativi (miomectomia) o demolitivi (isterectomia) a causa di miomi. In considerazione di ciò, è sorprendente che le evidenze scientifiche sia sul ruolo patogenetico dei fibromi in diverse condizioni, sia sull'effetto della loro rimozione, siano di qualità molto bassa. Con alcune eccezioni, questo limita la definizione di precise raccomandazioni cliniche.

Strategie di prevenzione

Non sono stati individuati efficaci interventi di prevenzione primaria dei fibromi. In particolare, lo sviluppo dei miomi uterini non sembra risentire dell'uso di combinazioni estrogeno-progestiniche o di progestinici a scopo contraccettivo. Poiché l'incidenza dei fibromi cresce con l'aumentare dell'età, l'unica modalità preventiva attualmente disponibile è la ricerca di prole in età giovanile, quindi prima della comparsa delle lesioni. Inoltre, dopo intervento di miomectomia, non sembra opportuno ritardare la ricerca di prole oltre i classici 6 mesi consigliati per permettere la stabilizzazione della cicatrice miometriale e ridurre il rischio di rottura d'utero in gravidanza e travaglio. Infatti, anche l'incidenza di recidiva delle lesioni è chiaramente tempo-dipendente.

La diagnosi precoce è possibile mediante ecografia trans-vaginale. L'affidabilità complessiva di tale tecnica d'imaging nella definizione di numero, dimensioni e sede dei miomi uterini è alta. Una donna che intende ricercare prole dovrebbe essere sottoposta a ecografia trans-vaginale, specie in caso di flussi mestruali abbondanti. I fibromi prevalentemente sottomucosi dovrebbero essere resecati per via isteroscopica, con l'obiettivo di aumentare la fertilità e ridurre il rischio di aborto. In caso d'identificazione di miomi che non distorcono la cavità endometriale, la decisione deve essere concordata individualmente insieme ai medici dei centri di riferimento e deve basarsi sulle priorità e preferenze della donna, dopo dettagliata descrizione di benefici e rischi dell'astensione chirurgica rispetto all'asportazione delle lesioni. Tale consulenza dovrà includere l'informazione che una miomectomia laparoscopica o laparotomica implica un sostanziale aumento di rischio di taglio cesareo nelle successive gravidanze.

Strategie d'intervento definite per target

Pazienti

Come indicato nelle strategie di prevenzione, le donne affette da miomi distorcenti la cavità endometriale dovrebbero sottoporsi a miomectomia isteroscopica prima di ricercare prole (1, 4). Inoltre, dopo miomectomia laparoscopica o laparotomica, le pazienti dovrebbero tentare un concepimento appena trascorsi i 6 mesi necessari per la stabilizzazione della cicatrice uterina. Infatti, un'attesa eccessiva si associa ad aumento del rischio di recidiva.

Medici

I medici dovrebbero aggiornarsi sulle indicazioni al trattamento dei miomi uterini in donna desiderosa di prole. Le opzioni terapeutiche dovrebbero essere separate per pazienti infertili e per coloro che non hanno ancora ricercato un concepimento. Nonostante l'elevata frequenza, la miomectomia è tra le procedure chirurgiche ginecologiche meno supportate da robuste evidenze scientifiche. Compito dei medici di base e dei ginecologi territoriali è il riferimento delle pazienti a centri di riconosciuta esperienza con l'obiettivo di offrire una consulenza completa, dettagliata e bilanciata e una preparazione tecnica adeguata per ottimizzare i benefici della chirurgia e minimizzarne i rischi.

Media

I media dovrebbero focalizzare l'attenzione dei cittadini sull'importanza di non posticipare eccessivamente la ricerca di prole in considerazione del progressivo aumento del rischio di comparsa di miomi uterini in base all'età. Minor enfasi dovrebbe essere dedicata ad aspetti tecnologici che, indipendentemente dall'interesse suscitato, non implicano necessariamente miglioramenti prognostici per le pazienti (ad esempio, miomectomia robotica).

4.5 Endometriosi: infiammazione pelvica cronica e infertilità

Quadro epidemiologico

Endometriosi è presenza di mucosa di tipo endometriale all'esterno della cavità uterina. L'origine dell'endometriosi non è stata definitivamente dimostrata. La teoria del reflusso transtubarico è supportata dalle evidenze più robuste. Secondo tale ipotesi, le contrazioni uterine che avvengono durante la mestruazione causano il passaggio di sangue e frammenti di endometrio dall'utero nelle tube e da queste in addome. L'endometrio può quindi impiantarsi sul peritoneo e sulla superficie degli organi pelvici, quali ovaie, sigma-retto, vagina, vescica e ureteri, indurre neovascolarizzazione e proliferare. Raramente l'endometriosi può insorgere in sede extra-pelvica e colpire fegato, diaframma, pleura e polmone. Si riconoscono tre forme di endometriosi, gli impianti peritoneali superficiali, le cisti ovariche (endometriomi) e le forme infiltranti quali noduli e placche. Con alcune eccezioni, tale condizione si presenta nell'arco di anni tra il menarca e la menopausa, periodo caratterizzato dalla funzionalità delle ovaie e dalla produzione di estrogeni, essenziali all'attività metabolica delle cellule endometriali (1).

E' impossibile definire l'esatta prevalenza dell'endometriosi, poiché ciò implicherebbe la visualizzazione diretta della cavità addominale in un gruppo di donne non selezionato rappresentativo della popolazione femminile generale. I dati disponibili sono invece derivati da serie di pazienti ospedalizzate ed espongono al rischio di sovrastima. Basandosi su osservazioni riguardanti popolazioni sostanzialmente stabili e sottoposte ad affidabile monitoraggio sanitario, è ragionevole affermare che circa il 5% delle donne in periodo fertile è affetto da malattia endometriosa. Tale stima sale al 25-40% nelle donne infertili e al 60-70% in quelle con dolore pelvico cronico. Il picco d'incidenza dell'endometriosi si verifica tra i 25 e i 35 anni, ma la malattia compare spesso anche in fasce d'età più basse .

Problema

L'endometrio impiantato in sede ectopica (extrauterina) mantiene inalterata la sua attività metabolica così come la capacità di risposta agli ormoni ovarici. Ciò esita nella produzione intra-addominale di molecole con spiccata attività infiammatoria, quali prostaglandine e citochine, e conseguente risposta immunitaria con deposizione di tessuto fibroso-cicatrizziale. Questo spiega i sovvertimenti anatomici spesso presenti nelle donne affette da endometriosi avanzata. Gli anomali rapporti tra organi pelvici e lo stato infiammatorio cronico possono causare sub-fertilità o infertilità e dolori pelvici. Dismenorrea (dolore mestruale) è riferita dall'80% delle pazienti con endometriosi, dispareunia (dolore durante l'attività coitale) dal 30-40%, dischezia (dolore all'evacuazione) dal 10-20% e disuria (dolori minzionali) dal 5-10% . Alcune donne lamentano uno stato di astenia e lieve ipertermia che può accentuarsi in periodo

mestruale. L'anomala produzione di mediatori dell'infiammazione può inoltre ingenerare o accentuare fenomeni depressivi su base neuro-immuno-endocrina.

L'impatto personale e sociale dell'endometriosi è alto, sia in termini di riduzione della qualità della vita relata alla salute, sia in termini di costi diretti e indiretti. In base a uno studio multicentrico Europeo, nel 2008 il costo totale annuo per paziente è stato superiore a €9000, di cui circa €6000 per perdita di produttività e €3000 per costi sanitari. Questi ultimi sono stati originati prevalentemente da procedure chirurgiche (29%), monitoraggi clinici (19%), ospedalizzazioni (18%) e visite mediche (16%). La riduzione della qualità della vita si è rivelata essere il principale predittore dei costi sanitari e totali. I costi sono stati generalmente maggiori nelle donne affette dalle forme più severe di endometriosi, in presenza di dolore pelvico e di infertilità e a distanza di un maggior numero di anni dalla diagnosi. Il carico economico associato all'endometriosi è quindi alto e simile a quello di altre patologie croniche quali il diabete, il morbo di Crohn e l'artrite reumatoide. Buona parte dell'impatto personale ed economico della malattia è dovuto al grave ritardo diagnostico che si verifica in molte donne affette da endometriosi. La scarsa consapevolezza di questa patologia esita in un ritardo diagnostico medio valutato intorno ai sette anni dall'insorgenza dei sintomi.

Strategie di prevenzione

Non sono state sinora identificate efficaci strategie di prevenzione primaria dell'endometriosi. E' dimostrato che la nulliparità, l'età avanzata alla prima gravidanza, cicli regolari e mestruazioni abbondanti costituiscono fattori di rischio per la malattia. Ciò è stato interpretato in termini d'impatto dell'inquinamento mestruale sull'ambiente pelvico. In linea teorica l'uso di contraccettivi orali, inibendo l'ovulazione e riducendo la quantità di flusso mestruale, potrebbe esitare nella riduzione dell'incidenza di endometriosi, ma i dati a disposizione non supportano chiaramente questa ipotesi.

La prevenzione terziaria dell'endometriosi è invece efficace e importante. In particolare, è stato osservato che la probabilità di recidiva delle cisti ovariche endometriosiche dopo asportazione laparoscopica è di circa il 10% l'anno. Ciò significa che, in assenza di terapie mediche, quasi la metà delle donne operate per endometriomi potrebbe sviluppare una recidiva entro cinque anni dalla chirurgia. Questo evento è particolarmente dannoso per la futura fertilità, poiché è dimostrato che sia la presenza della cisti endometriosica *per se*, sia la sua rimozione, determinano un danno alla riserva ovarica, cioè al numero complessivo di follicoli funzionali. Infatti, la probabilità di gravidanza dopo chirurgia di seconda linea è dimezzata rispetto a quella successiva alla prima chirurgia. Poiché lo sviluppo di cisti ovariche endometriosiche è strettamente associato all'ovulazione, la sua inibizione mediante uso di contraccettivi orali riduce del 90% il rischio di recidiva. Tale intervento di prevenzione terziaria è quindi tra i più efficaci osservati in medicina e dovrebbe essere sistematicamente implementato nella gestione della malata endometriosica. Inoltre, anche la frequenza di ricomparsa dei sintomi algici è sostanzialmente ridotta dall'uso di contraccettivi orali o progestinici dopo chirurgia conservativa per endometriosi. Infine, l'uso di contraccettivi orali per lunghi periodi di tempo previene il moderato aumento di rischio di carcinoma epiteliale dell'ovaio osservato nelle donne con endometriosi.

Un aspetto peculiare della prevenzione dell'infertilità nella paziente con endometriosi che deve affrontare un intervento chirurgico per cisti ovariche, è la preservazione della fertilità mediante congelamento preoperatorio degli ovociti. Tali ovociti potranno essere utilizzati in futuro per procedure di fertilizzazione in-vitro in caso d'infertilità causata dall'endometriosi o dalla chirurgia ovarica. Nonostante non esistano dati sufficienti per

raccomandare l'uso sistematico di tale misura, vi sono alcuni gruppi di pazienti che potrebbero beneficiarne, cioè coloro che devono affrontare un primo intervento chirurgico per endometriomi bilaterali o che, già sottoposte in passato a rimozione di una cisti ovarica unilaterale, hanno poi sviluppato una recidiva nell'ovaio controlaterale. Il congelamento ovocitario preoperatorio potrebbe rivelarsi particolarmente *cost-effective* nelle donne giovani, poiché la qualità dei loro ovociti potrà garantire in futuro maggiori probabilità di gravidanza.

Tra le strategie di prevenzione delle complicazioni dell'endometriosi può essere inclusa la diagnosi precoce che riduce l'impatto della malattia sulla qualità di vita delle donne e permette interventi medici tempestivi con possibile arresto della progressione. Tuttavia, diagnosi precoce non significa effettuazione sistematica di una laparoscopia diagnostica. Nella maggior parte dei casi la diagnosi di endometriosi dovrebbe essere clinica, non chirurgica, e dovrebbe basarsi sull'insieme dei sintomi, dei segni fisici rilevati alla vista pelvica e dei reperti dell'ecografia transvaginale. L'impiego della risonanza magnetica nucleare va limitato a casi selezionati. L'affidabilità della diagnosi non-chirurgica di endometriosi è alta, specialmente nei casi di forme ovariche e infiltranti (1, 4). Il ritardo diagnostico è quindi il risultato di una limitata consapevolezza della patologia, non della ritardata indicazione alla laparoscopia. Particolare attenzione diagnostica dovrà essere posta alle donne con anamnesi familiare positiva per la malattia. Il rischio di sviluppare endometriosi è infatti aumentato di circa sette volte se la madre o una sorella ne sono affette.

Strategie d'intervento definite per target

Pazienti

Il ruolo delle donne nella diagnosi e nella gestione dell'endometriosi sta cambiando. La disponibilità di internet ha infatti facilitato la diffusione delle informazioni inerenti la malattia. Le strategie d'intervento sulle donne devono mirare ad aumentare la consapevolezza che i dolori mestruali e durante i rapporti non sono normali, non devono essere taciuti, e devono essere prontamente riferiti senza vergogna al proprio curante. L'interazione con le associazioni di pazienti dovrebbe essere favorita, con lo scopo di fornire alla donna una fonte affidabile di spiegazioni e suggerimenti, inclusa l'identificazione dei più vicini centri di riferimento in grado di offrire adeguati livelli di assistenza.

In linea generale, è bene suggerire alle giovani donne di ricercare un concepimento il prima possibile. Infatti, il rischio di sviluppare una patologia genitale legata all'ovulazione, alla produzione estrogenica e alla mestruazione, qual è l'endometriosi, non può che aumentare con il trascorrere degli anni.

Le associazioni di pazienti dovrebbero essere sistematicamente coinvolte nella definizione di quegli obiettivi di ricerca clinica che costituiscono una priorità per le donne con endometriosi. Le rappresentanti delle pazienti dovrebbero partecipare anche alla stesura dei protocolli e dei reports degli studi clinici, implementando negli ambiti accademici il nuovo modello di *patient-centered research*.

Medici

Le strategie d'intervento sui medici dovrebbero riguardare principalmente i curanti di base e i ginecologi operanti sul territorio. Infatti, sono queste le prime figure professionali che la donna consulta quando insorgono sintomi dolorosi o in caso d'infertilità. Un'attività di aggiornamento mediante formazione residenziale o a distanza permetterebbe di

aumentare il sospetto clinico, limiterebbe indagini inutili, ridurrebbe il ritardo diagnostico e faciliterebbe il tempestivo riferimento a centri di esperienza.

I ginecologi operanti negli ospedali dovrebbero poter frequentare corsi monotematici volti a definire l'efficacia delle diverse opzioni terapeutiche, incluse le implicazioni economiche delle varie alternative nelle diverse situazioni cliniche. Il criterio della costo-efficacia deve entrare a far parte delle variabili che influenzano l'offerta assistenziale. A tale riguardo, il ginecologo deve considerare che, a differenza delle terapie mediche, i risultati dei trattamenti chirurgici sono strettamente operatore-dipendente e che, specialmente nei casi più severi, la probabilità di successo è ottimizzata e quella di complicazione ridotta, dal riferimento presso centri di esperienza che possano offrire la collaborazione di chirurghi addominali e urologi.

Tutti i medici che assistono donne con endometriosi devono maturare la convinzione che è esattamente in una patologia di questo tipo, cioè caratterizzata da decorso cronico e con alternative terapeutiche dalle caratteristiche ben diverse ma con risultati spesso sovrapponibili, che deve essere praticata la *patient-centered medicine*, cioè la medicina basata sulle priorità e le preferenze della paziente. Dovere di ogni medico è fornire alla donna una stima aggiornata dell'effetto dei diversi interventi, accompagnata da una dettagliata informazione sui vantaggi e sui rischi delle varie alternative, giungendo infine a una decisione realmente condivisa. Logica conseguenza di questa mutata disposizione assistenziale è di evitare di proporre solo ciò che il singolo medico ha la possibilità o è capace di offrire.

Media

I media possono esercitare un utile ruolo informativo nei confronti delle donne con sintomi suggestivi di endometriosi. In questo senso, interventi mirati alle scuole secondarie potrebbero intercettare precocemente i casi di endometriosi a insorgenza giovanile. Inoltre, ai media dovrebbero essere forniti elenchi aggiornati dei principali centri di riferimento regionali per il trattamento dell'endometriosi. La gestione della malattia in centri specializzati costituisce la miglior garanzia di accettabile qualità di vita e limitazione della morbilità associata a endometriosi.

4.6 Adenomiosi uterina. Effetti sulla fertilità e sul quadro mestruale

Quadro epidemiologico

Adenomiosi è presenza di endometrio all'interno della parete muscolare dell'utero (miometrio). In condizioni fisiologiche le due strutture tissutali sono separate. L'infiltrazione miometriale da parte dell'endometrio provoca una reazione infiammatoria cronica con iperplasia e ipertrofia delle cellule muscolari lisce e ispessimento della parete uterina. Tale ispessimento può essere localizzato e nodulare (il cosiddetto adenomioma) oppure interessare ampie aree di parete uterina, dando luogo all'adenomiosi diffusa. Quest'ultima colpisce prevalentemente, ma non esclusivamente, la parete uterina posteriore. L'adenomiosi, come l'endometriosi, è condizione estrogeno-sensibile, quindi colpisce le donne in periodo fertile.

Il quadro epidemiologico dell'adenomiosi è tuttora indefinito per molteplici motivi. In un recente passato la diagnosi di adenomiosi era pressoché esclusivamente istologica su uteri asportati per diverse indicazioni cliniche. Tuttavia, il campione di donne che si sottoponevano a isterectomia non era rappresentativo della popolazione femminile

generale nella stessa fascia di età. Solo recentemente sono stati standardizzati alcuni criteri per la diagnosi non-chirurgica di adenomiosi in base all'esame uterino effettuato mediante ecografia trans-vaginale e risonanza magnetica della pelvi (RMN). L'affidabilità delle due metodiche si equivale. Nonostante sia oggi possibile diagnosticare l'adenomiosi con utero *in situ*, permangono diversi problemi insoluti nella definizione delle caratteristiche epidemiologiche di questa condizione. Infatti, anche le donne che si sottopongono a ecografia trans-vaginale o RMN pelvica generalmente sono sintomatiche. Ciò può esitare in una sovrastima della condizione. Inoltre, non vi è consenso su quali aspetti debbano essere considerati francamente patologici. Infine, la consapevolezza, l'esperienza e la motivazione dell'operatore possono influenzare considerevolmente le stime di prevalenza. Anche nel caso di esame istologico su utero asportato, il cut-off infiltrativo considerato diagnostico, così come il numero di sezioni valutate, è determinante per definire la frequenza di adenomiosi. Oggi si ritiene che forme lievi di adenomiosi colpiscano circa un quinto delle donne ultraquarantenni. Le stime nelle fasce di età inferiore sono incerte e associate al motivo dell'indagine.

Problema

Alla luce dei problemi diagnostici sopra descritti, non stupisce che il ruolo patogenetico dell'adenomiosi in diverse condizioni cliniche sia tuttora in via di chiarimento. E' noto che l'adenomiosi si associa a sostanziale aumento della quantità del flusso mestruale e a dismenorrea. La relazione tra adenomiosi e subfertilità è dibattuta, ma le più recenti evidenze supportano un'associazione causale, specialmente nelle forme moderate e severe con infiltrazione di più di un terzo dello spessore della parete miometriale. Un supporto a questa ipotesi proviene dai risultati di studi caso-controllo condotti su donne con e senza adenomiosi sottoposte a FIVET/ICSI per infertilità di natura non spiegata. Una meta-analisi condotta su 17 studi, per un totale di 1865 donne, ha dimostrato che la probabilità di gravidanza clinica è stata del 40.5% nelle donne con adenomiosi rispetto al 49.8% in quelle senza adenomiosi, con una riduzione relativa delle probabilità di concepimento del 28%. Il tasso di aborto è stato del 31.9% nelle donne con adenomiosi e del 14.1% in quelle senza adenomiosi, con un rischio relativo di 2.12 (IC95%, 1.20 - 3.75). L'adenomiosi sembra ridurre le probabilità di concepimento e aumentare quelle di aborto per interferenza con l'impianto della blastocisti.

Evidenze si stanno inoltre accumulando sull'associazione tra adenomiosi ed endometriosi. Alcuni ricercatori suggeriscono che l'adenomiosi contribuisca sostanzialmente alla subfertilità osservata nelle donne affette da endometriosi. Secondo i risultati di una meta-analisi che ha incluso cinque studi condotti su pazienti con endometriosi retto-vaginale e colo-rettale, la probabilità di gravidanza dopo una procedura chirurgica radicale è stata dell'11.9% nelle pazienti con adenomiosi concomitante all'endometriosi e del 43% in quelle senza adenomiosi all'ecografia o RMN pre-operatoria. La presenza di adenomiosi ha quindi ridotto del 68% le probabilità relative di concepimento rispetto alle pazienti affette solo da endometriosi. Questa osservazione, che supporta ulteriormente l'ipotesi di un ruolo causale dell'adenomiosi nell'infertilità, suggerisce l'effettuazione di una ecografia trans-vaginale con operatore esperto prima di porre indicazione a eradicazione di endometriosi infiltrante a scopo riproduttivo.

Strategie di prevenzione

Non sono noti efficaci interventi di prevenzione primaria dell'adenomiosi uterina. Per limitare il rischio di comparsa di lesioni con potenziale riduzione di fertilità, è opportuno

informare le donne del rischio crescente con l'età e invitarle a ricercare una gravidanza il prima possibile.

Tutte le donne affette da flussi mestruali abbondanti dovrebbero sottoporsi a ecografia trans-vaginale effettuata da operatore esperto. Nelle pazienti con diagnosi di adenomiosi che non desiderino un concepimento nell'immediato futuro, dovrebbe essere considerato l'inserimento di un dispositivo intra-uterino a lento rilascio di levonorgestrel. Infatti, questo trattamento si è dimostrato efficace per la riduzione del flusso mestruale e per la prevenzione della progressione dell'adenomiosi. Il levonorgestrel, progestinico 19-nor-derivato a decisa azione antiproliferativa sull'endometrio, è rilasciato al dosaggio iniziale di 20 microgrammi/die per una durata di 5 anni. Il sistema ha efficacia anticoncezionale pari ai contraccettivi orali.

L'ecografia trans-vaginale deve essere effettuata prima di affrontare una FIVET/ICSI con lo specifico obiettivo di identificare adenomiosi, poiché è stato osservato che un trattamento ipo-estrogenizzante di alcuni mesi con analoghi del GnRH prima delle procedure di fertilizzazione assistita aumenta le probabilità di concepimento nelle pazienti con tale patologia uterina.

Il ruolo delle procedure chirurgiche conservative nella prevenzione della progressione delle lesioni adenomiosiche è dubbio. Le evidenze disponibili sono assai limitate e la qualità dei dati riportati è sub-ottimale. Il problema principale è la natura multifocale dell'adenomiosi diffusa e l'assenza di una chiara demarcazione tra miometrio sano e patologico. L'adenomiosi focale viene trattata in modo simile ai fibromi uterini, mentre per l'adenomiosi diffusa sono state proposte diverse tecniche chirurgicamente impegnative che implicano la resezione di buona parte della parete uterina affetta. In entrambe i casi, la probabilità di persistenza della patologia e di recidiva a distanza di tempo variabile dall'intervento è superiore al 50%.

Strategie d'intervento definite per target

Pazienti

Le donne dovrebbero essere informate del rischio di sviluppare adenomiosi, dei possibili effetti sulla riproduzione e dovrebbero essere invitate a ricercare una gravidanza il prima possibile. Esse dovrebbero essere inoltre informate che l'adenomiosi può essere causa di dismenorrea e di aumento della quantità del flusso mestruale. Infatti, in assenza di evidenti cause organiche di tali sintomi, potrebbe essere presente una forma moderata di adenomiosi che solo ecografisti esperti possono affidabilmente diagnosticare.

Medici

Nei medici di base e nei ginecologi territoriali la consapevolezza dell'adenomiosi è generalmente limitata. L'inadeguato livello di sospetto clinico è spesso causa di ritardo diagnostico e di trattamenti inefficaci. Le dimensioni uterine aumentano come descritto nei testi classici solo nelle forme più avanzate che coinvolgono l'intero spessore della parete miometriale. In caso di dubbio sulla causa di dismenorrea e menorragie persistenti, o in caso d'infertilità inspiegata, i medici dovrebbero essere istruiti a riferire le pazienti a centri di terzo livello che possano offrire alle donne adeguate modalità diagnostiche e una bilanciata consulenza sulle alternative terapeutiche.

Media

L'adenomiosi è una patologia che non ha quasi mai attratto l'attenzione dei media. Nonostante l'avanzamento delle conoscenze in campo patogenetico e l'affacciarsi di

possibilità terapeutiche conservative che possono prevenire l'asportazione dell'utero, l'adenomiosi rimane una patologia negletta. Non si può escludere che i giornalisti non siano adeguatamente informati della frequenza e delle implicazioni cliniche di questa patologia uterina spesso misconosciuta. Sarebbe auspicabile che le autorità sanitarie si adoperassero per diffondere le attuali conoscenze sull'adenomiosi ai responsabili dell'informazione sulla salute.

5. LE TERAPIE DELL'INFERTILITA'

5.1 Terapie etiologiche dell'infertilità

Cause di sterilità femminile

La principale causa di sterilità femminile è la **patologia ovulatoria**; nell'ambito di quest'ultima le disfunzioni ovarica ed ipotalamica rappresentano le principali cause endocrine sistemiche.

La più comune causa di anovulazione è la **sindrome dell'ovaio policistico** (PCOS) caratterizzata da molteplici alterazioni endocrino-metaboliche (*Franks S. Endocrinol Metab Clin North Am 2003*). Oltre alla correzione degli stili di vita e alla perdita di peso in presenza di obesità, il Clomifene citrato (CC) rappresenta il trattamento di prima scelta per l'induzione farmacologica dell'ovulazione. In caso di resistenza al Clomifene (mancata ovulazione) o di fallimento (mancato concepimento), il trattamento di seconda linea è quello con le gonadotropine, condotto mediante stretto monitoraggio ecografico ed ormonale per evitare l'iperstimolazione ovarica e le gravidanze multiple.

Spesso le donne con sindrome dell'ovaio policistico manifestano iperinsulinismo e insulino-resistenza. Numerosi studi hanno già mostrato come, in pazienti PCO, la somministrazione di metformina (ipoglicemizzante orale) e inositolo (fattore vitaminico facente parte del complesso B) sia in grado di ridurre l'insulino-resistenza, la quota di androgeni e testosterone circolanti, ripristinando in alcuni casi anche un'attività ovulatoria spontanea.

L'anovularietà da ipogonadismo ipogonadotropo beneficia del trattamento con gonadotropine esogene ai fini di stimolare la produzione follicolare. Un approccio più fisiologico è quello di utilizzare GnRH pulsatile ripristinando la produzione ipofisaria ciclica delle gonadotropine.

L'anovulazione da ipogonadismo ipergonadotropo è caratteristico della Premature Ovarian Failure (POF) che nella maggior parte dei casi può essere attribuito a cause genetiche, oltre che autoimmuni, iatrogene e idiopatiche (*Santoro N. Ann Endocrinol (Paris) 2003*). Tuttavia non è stata ancora stabilita una singola ed efficace strategia terapeutica.

Altra causa di anovulatorietà è rappresentata dall'iperprolattinemia. La prolattina è un ormone proteico prodotto dall'ipofisi anteriore. La sua azione principale è quella di promuovere la lattazione: le donne con iperprolattinemia presentano amenorrea con anovulatorietà e galattorrea (presenza di latte al di fuori del puerperio). L'iperprolattinemia può essere organica (provocata da adenomi ipofisari definiti prolattinomi) o disfunzionale (i farmaci maggiormente implicati nel determinare una iperprolattinemia sono i neurolettici, gli antidepressivi, alcuni antiipertensivi, alcuni antistaminici, gli antiemetici e spesso dopo l'interruzione di contraccettivi orali).

Anche alcune affezioni endocrine si associano a iperprolattinemia come l'ipotiroidismo e la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

Il trattamento della iperprolattinemia può essere farmacologico (i farmaci di maggiore utilizzo sono la Bromocriptina e la Cabergolina) e chirurgico (nei casi di iperprolattinemia organica).

La **sterilità di origine tubarica** è responsabile del 25-35% dei casi di sterilità femminile (*Collins JA et al, New England Journal of Medicine 1983*), dovuta a pregressi episodi di

malattia infiammatoria pelvica, endometriosi pelvica, pregressi interventi chirurgici.

La terapia chirurgica può rimanere una opzione ragionevole in donne giovani, preferibilmente sotto i 30 anni, e in quelle coppie con riserve di tipo etico-religioso per la Fivet. Vi è infatti una evidenza moderata che la cannulazione tubarica abbia effetto nelle occlusioni tubariche prossimali. Vi è poi buona evidenza per raccomandare la fimbrioplastica o la neosalpingostomia per il trattamento delle leggere idrosalpingi sempree nelle donne in giovane età. Resta poi raccomandato, per la buona evidenza clinica, la salpingectomia bilaterale o la occlusione prossimale nei casi di idrosalpinge rilevabile alla ecografia, per migliorare le probabilità di gravidanza in corso di Fivet. Un capitolo a parte è rappresentato dalla **patologia uterina**, sia congenita (anomalie Mulleriane) che acquisita (polipi endometriali, sinechie, miomi). La terapia chirurgica è l'approccio di elezione per ristabilire una normale conformazione della cavità uterina.

Vi sono poi condizioni patologiche che possono essere trattate chirurgicamente nell'intento di ripristinare la fertilità.

Una delle patologie trattabili chirurgicamente è la **miomatosi uterina**.

E' convinzione comune infatti, che i miomi uterini possano ridurre la fertilità o causare un aumento di abortività. Molto è stato scritto sul ruolo patogenetico delle lesioni in relazione alla loro posizione. Infatti, i fibromi sottosierosi avrebbero un effetto scarso o nullo sugli outcomes riproduttivi. Tuttavia, anche in tal caso è opportuno tener conto delle dimensioni e del numero dei miomi. In base ai risultati di studi caso-controllo in donne sottoposte a FIVET/ICSI, vi è consenso circa la riduzione di fertilità e l'aumento di abortività in donne con miomi sottomucosi o miomi intramurali con distorsione della cavità uterina. La rimozione di questo tipo di fibroma è quindi giustificata. Inoltre, l'interessamento della cavità uterina comporta generalmente un notevole aumento della quantità di flusso mestruale (menorragie), con possibile anemizzazione secondaria. Ciò costituisce ulteriore indicazione chirurgica. Le evidenze sull'effetto dei miomi intramurali senza distorsione della cavità uterina e sul beneficio della loro rimozione sono meno chiare. In base a una revisione sistematica, in donne sottoposte a FIVET i miomi intramurali non distorcenti la cavità uterina riducono del 15% la probabilità di gravidanza e del 21% la probabilità di nascita di un neonato vivo. Ciò nondimeno, le conclusioni di una review sistematica della Cochrane Collaboration sull'effetto dell'asportazione chirurgica dei miomi sono diverse. Tuttavia, la quasi totalità dell'evidenza sull'effetto dei miomi intramurali e della loro rimozione proviene da studi osservazionali. In assenza di dati definitivi, l'asportazione dei miomi intramurali non distorcenti la cavità uterina allo scopo di aumentare la fertilità deve essere valutata con cautela, tenendo in adeguata considerazione numero e volume delle lesioni. Inoltre, nella consulenza alla donna portatrice di fibromi e desiderosa di prole, si dovrebbe tener conto non solo dell'impatto sulle probabilità di gravidanza e di aborto, ma anche dell'effetto sull'intero corso della gestazione fino al parto, considerando che la maggior parte dei miomi cresce in modo sostanziale in gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre. Da questo punto di vista, i fibromi sembrano associati a un rischio doppio di rottura intempestiva delle membrane, parto pretermine, malpresentazione, morte endouterina del feto, emorragia post-partum e taglio cesareo.

Negli ultimi anni sono state proposte modalità di trattamento dei miomi alternative alla chirurgia, quali l'embolizzazione delle arterie uterine e l'uso di ultrasuoni focalizzati sotto guida della risonanza magnetica. Queste tecniche si sono rivelate promettenti, ma devono essere considerate sperimentali, per le limitate evidenze disponibili, inclusa la scarsità di

confronti diretti con la chirurgia, per le possibili complicazioni riportate, e per l'insufficienza di dati riguardanti la fertilità e il decorso della gravidanza dopo effettuazione di queste procedure.

Nelle donne desiderose di prole, i fibromi uterini sono sempre più frequentemente asportati mediante intervento laparoscopico. Quest'approccio chirurgico implica la frammentazione intra-addominale dei miomi, mediante un'apparecchiatura chiamata "morcellatore", così da permetterne l'asportazione senza ricorrere all'apertura della parete addominale. In caso sia presente una neoplasia maligna occulta, nella maggior parte dei casi un sarcoma uterino, la morcellazione comporta dispersione intra-addominale di cellule tumorali, con upstaging della malattia e probabile peggioramento della prognosi. Nell'Aprile 2014 la Food and Drug Administration (FDA) ha emanato un "warning" ufficiale, pubblicato sul suo sito, contro la morcellazione laparoscopica dei miomi, sostenendo che la prevalenza di sarcomi occulti non diagnosticabili pre-operatoriamente è di 1/350 pazienti operate per miomi (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm>).

Tuttavia, gli otto studi portati a supporto del *warning* sono stati selezionati in base a criteri inappropriati e riportano risultati relativi a isterectomie, non miomectomie, effettuate in donne di età superiore rispetto all'età delle donne che si sottopongono a intervento conservativo a scopo riproduttivo. Infatti, l'età è tra i principali fattori di rischio per sarcoma uterino. Le maggiori società scientifiche ginecologiche internazionali hanno contestato il dato dell'FDA, suggerendo che il *warning* sia stato emanato sulla base di un'evidente sovrastima. Una review sistematica della Cochrane Collaboration ha recentemente concluso che la miomectomia laparoscopica è associata a minor dolore postoperatorio, minore incidenza di morbidità febbrile e ridotta degenza ospedaliera rispetto alla miomectomia effettuata per via laparotomica.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (<http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Statements-and-Advisories/2014/ACOG-Statement-on-Power-Morcellation>) e l'American Association of Gynecological Laparoscopists (http://www.aagl.org/wp-content/uploads/2014/05/Tissue_Extraction_TFR.pdf) hanno ribadito che, dopo adeguata informazione sulle percentuali di rischio di sarcoma occulto in base all'età, alle donne non debba essere negata una procedura (la miomectomia laparoscopica) che si è dimostrata molto vantaggiosa nel ridurre l'impatto complessivo dell'asportazione dei miomi. Ogni istituto deve fornire un modulo specificamente dedicato alla miomectomia laparoscopica e ai rischi della morcellazione per ottenere il consenso alla procedura.

Altra patologia che sicuramente incide sulla fertilità della donna è l'**endometriosi**.

Poiché l'endometriosi non è una neoplasia maligna, l'obiettivo terapeutico non deve essere necessariamente l'eliminazione radicale delle lesioni, bensì la risoluzione dei sintomi e quindi l'ottenimento di una gravidanza e la remissione dei dolori. Nessun trattamento disponibile agisce sui meccanismi patogenetici della malattia. Ogni intervento medico deve quindi inserirsi in una strategia terapeutica a lungo termine, della potenziale durata di molti anni, a volte decenni, sino al raggiungimento del climaterio, periodo nel quale l'endometriosi si spegne spontaneamente in conseguenza della terminata funzionalità ovarica.

Le terapie mediche non hanno effetto sull'infertilità, che può quindi essere affrontata con la chirurgia conservativa, praticata prevalentemente per via laparoscopica, oppure mediante tecniche di fertilizzazione assistita, in particolare con la fertilizzazione in-vitro ed embryo transfer. In base ai dati della letteratura, le probabilità di successo dei due

approcci sono tendenzialmente sovrapponibili. Nella scelta devono essere presi in considerazione anche i rischi della chirurgia, particolarmente alti nei casi di endometriosi infiltrante con interessamento del retto e della vagina. In questi casi, così come nelle donne già sottoposte a chirurgia, dovrebbe essere preferita la procreazione medicalmente assistita. La sintomatologia algica può essere trattata con la chirurgia, con la terapia medica o con la combinazione delle due. Il trattamento chirurgico è preferibile nelle donne che desiderano cercare una gravidanza spontaneamente, per permettere di ridurre il dolore senza inibire l'ovulazione. Il trattamento medico è invece indicato nelle donne che non desiderano prole e in assenza di stenosi dell'intestino, dell'uretere o di cisti ovariche di natura non chiara. Poiché le terapie mediche possono essere necessarie per anni, è indispensabile selezionare farmaci che abbiano un buon rapporto sicurezza/efficacia/tollerabilità/costi. I contraccettivi orali monofasici a basso dosaggio e i progestinici rispondono a questi requisiti e vanno scelti come farmaci di prima linea.

Cause di sterilità maschile

Riguardo l'infertilità maschile, oggetto di trattazione altrove, va considerato che essa rappresenta circa la metà delle cause dell'infertilità di coppia e che le cause note d'infertilità maschile si possono distinguere in pre-testicolari (soprattutto secondarie a patologie ipotalamo-ipofisarie), testicolari (patologie congenite o acquisite a carico dei testicoli) e post-testicolari (malformazioni acquisite e congenite delle vie seminali e delle ghiandole annesse).

5.2 Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita

Laddove il ripristino dell'ovulazione, della pervietà tubarica e della morfologia della cavità uterina non portino ad un concepimento spontaneo, si ricorre a tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA). La PMA si avvale di diversi tipi di tecniche che comportano la manipolazione di ovociti, spermatozoi o embrioni nell'ambito di un trattamento finalizzato a realizzare una gravidanza. Queste metodiche sono rappresentate da diverse opzioni terapeutiche suddivise in tecniche di I, II e III livello in base alla complessità e al grado di invasività tecnica che le caratterizza. Le metodiche di I livello sono quindi semplici e poco invasive e caratterizzate dal fatto che la fecondazione si realizza all'interno dell'apparato genitale femminile. Le tecniche di II e III livello sono invece più complesse e invasive e prevedono che la fecondazione avvenga in vitro. Le linee guida della L.40/2004, che regola la PMA in Italia, prevedono l'utilizzo in prima istanza delle opzioni terapeutiche più semplici e meno invasive. Come è noto, dal 2014 la Corte Costituzionale ha reso legale la fecondazione eterologa nel nostro Paese e pertanto le tecniche che verranno illustrate possono essere sia omologhe che eterologhe a seconda delle indicazioni a norma di legge.

Tecniche di I livello

La procedura di I livello maggiormente utilizzata in PMA è l'inseminazione intrauterina (IUI) che prevede l'introduzione di una sospensione di spermatozoi opportunamente selezionati dal liquido seminale in toto, all'interno della cavità uterina con lo scopo di incrementare la densità di gameti maschili nel sito dove avviene in vivo la fecondazione. Un trattamento di inseminazione intrauterina può essere eseguito su ciclo spontaneo,

senza terapia di stimolazione ovarica, o con induzione farmacologica dell'ovulazione (in questo caso di è obbligatorio un monitoraggio ecografico e/o ormonale al fine di ridurre il rischio di gravidanze multiple). Questa tecnica è indicata nei casi di sterilità inspiegata, nei casi in cui è presente un fattore cervicale ovvero di incompatibilità fra muco cervicale e liquido seminale in quanto permette di superare il tratto cervicale e di immettere gli spermatozoi direttamente in utero. Altre situazioni in cui è indicata questa tecnica sono nei casi di infertilità maschile di grado lieve-moderato, di endometriosi lieve, di ripetuti insuccessi di induzione della gravidanza con stimolazione dell'ovulazione e rapporti mirati e nei casi di patologie sessuali nelle quali sia difficile o impossibile avere un rapporto sessuale completo. La IUI è invece sconsigliata nei casi in cui è presente un fattore maschile grave, fattore tubarico, endometriosi moderata-severa e ridotta riserva ovarica.

Le recenti Linee Guida NICE (2013) hanno messo in evidenza la non utilità clinica delle IUI nei casi di sterilità idiopatica, dispermie di grado lieve e moderato e endometriosi lieve. Le indicazioni per questo tipo di trattamento rimangono solo quelle per i casi di vaginismo, incapacità coeundi e per i trattamenti di inseminazione eterologa.

Tecniche di II e III livello

Fanno parte delle tecniche di PMA di II e III livello la FIVET (Fertilizzazione In Vitro ed Embryo Transfer) e la ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection).

La prima, **FIVET**, è una tecnica di laboratorio che prevede numerose fasi, ognuna delle quali è di fondamentale importanza per la buona riuscita del trattamento. Questa tecnica può essere eseguita in un ciclo spontaneo o con induzione della crescita follicolare nel quale viene controllata la risposta ovarica alla terapia mediante monitoraggio ecografico e/o dosaggio degli ormoni prodotti. A seguito della stimolazione dell'ovaio e alla produzione di più follicoli viene eseguito il prelievo eco-guidato degli ovociti per via transvaginale. Tale tecnica consente di effettuare l'incubazione dei gameti femminili con gli spermatozoi opportunamente selezionati dal liquido seminale in toto. A seguito della corretta fecondazione ovocitaria gli embrioni ottenuti vengono trasferiti nella cavità uterina dopo 2, 3 o 5 giorni dal prelievo dei gameti. Questa procedura è indicata nei casi di patologia tubarica acquisita o congenita, infertilità maschile moderata quando inseminazioni intrauterine non hanno dato risultati o quando non giudicati appropriati, endometriosi di III o IV grado ed infertilità idiopatica sempre nei casi in cui eventuali cicli di inseminazione non hanno dato esiti positivi.

Un'altra tecnica di II livello molto utilizzata nell'ambito dei trattamenti di procreazione assistita è la **ICSI** che, come la FIVET, può essere eseguita in un ciclo spontaneo o con induzione della crescita follicolare e prevede che l'incontro dei gameti avvenga all'esterno del corpo della donna. La differenza rispetto alla FIVET consiste nella rimozione meccanica delle cellule del cumulo e della corona radiata e nella diversa modalità di fecondazione dell'oocita che avviene mediante l'iniezione all'interno del citoplasma di un singolo spermatozoo. Questa tecnica è indicata nei casi di infertilità maschile severa, di azoospermia ostruttiva e secretiva, di mancata o ridotta fecondazione in precedenti trattamenti FIVET, nel caso di ovociti o liquido seminale scongelato.

5.2.1 Induzione farmacologica dell'ovulazione nella PMA

L'induzione farmacologica dell'ovulazione nella PMA si prefigge due obiettivi principali:

1. L'induzione e crescita di uno o due follicoli, come si desidera nei rapporti mirati o nella inseminazione intrauterina
2. La stimolazione follicolare multipla nelle tecniche di riproduzione assistita in cui l'obiettivo è quello di ottenere un alto numero di ovociti maturi da sottoporre a fecondazione in vitro.

La stimolazione follicolare fa sì che venga annullato il meccanismo della selezione del follicolo dominante (che fa sì che un solo follicolo vada avanti e gli altri regrediscono) e si riesca a determinare la crescita di più follicoli maturi. La stimolazione deve essere seguita con il cosiddetto monitoraggio biofisico, ossia con l'ecografia e i dosaggi ormonali per determinare il momento opportuno per la somministrazione del trigger ovulatorio, necessario per indurre la maturazione finale degli ovociti. Dopo 36 ore dalla somministrazione del trigger si procede al recupero ovocitario.

Vi sono diversi protocolli per la stimolazione ovarica utilizzati per permettere una sufficiente produzione di follicoli ed ovociti. Senza terapie ormonali, le ovaie producono solo un follicolo ed un ovocita maturo per ciclo mestruale. Tutti i regimi FIVET più comunemente utilizzati prevedono la somministrazione di FSH, ricombinante o di derivazione umana. L'efficacia e la sicurezza sono simili per entrambe le tipologie di ormoni.

La stimolazione viene condotta per circa 8-12 giorni fino al raggiungimento dello sviluppo di multipli follicoli (l'obiettivo è di produrre da 8 a 15 follicoli). Non è auspicabile ottenere una sovrastimolazione delle ovaie che comporta un considerevole disagio per la donna ed in rari casi potrebbe sfociare nella sindrome da iperstimolazione ovarica, OHSS. Non è ugualmente auspicabile che la stimolazione ovarica sia insufficiente e produca solo pochi follicoli.

Oggi il numero di coppie che scelgono di posticipare il "proprio progetto genitoriale" è in crescente aumento. Le ragioni che stanno alla base di questa scelta sono: moderni stili di vita, fattori socio economici, motivazioni lavorative, livelli più alti di educazione ma soprattutto la scarsa conoscenza dell'irreversibilità "dell'orologio biologico" della donna.

Evidenze scientifiche indicano che il decremento della fertilità nella donna inizia a partire dai 30-35 anni per poi subire una drastica ed irreversibile discesa dopo i 38-40 anni. La crescente popolarità nel mondo delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), ha determinato una errata percezione della fertilità femminile, dando l'impressione che questa può essere, dopo tutto, programmata con precisione e successo in base alle esigenze delle singole donne o delle coppie. Interessante è il dato proveniente dal Registro Americano di PMA in cui si evidenzia che tra il 2003 e il 2009 a fronte di un aumento del numero di cicli di fecondazione in-vitro (FIV) del 9,08% nelle donne <35 anni, il numero dei cicli FIV nelle donne con età >40 anni è aumentato del 41,08%. Tale fenomeno è senz'altro la prova dell'errata percezione che le tecniche di PMA possano superare i "limiti" fisiologici, legati all'età, dei meccanismi della riproduzione. Stesso aumento del numero dei cicli FIV in donne con età >40 anni si osserva anche nei dati provenienti dal Registro Italiano PMA negli ultimi 10 anni. Nel 2012 fonti ISTAT indicano che in Italia 38.262 bambini (il 7% del totale) siano nati da donne con età superiore ai 40 anni. Da questo dato non è possibile estrapolare quanti bambini siano nati da trattamenti di ovo-donazione. Tuttavia, se si stima che in Italia circa 10.000 coppie l'anno sono andate all'estero per trattamenti PMA di ovo-donazione si potrebbe calcolare in maniera approssimativa che il 15-20% di tali bambini (circa l'1% dei nati totali nel 2012) siano stati concepiti con tale tecnica.

Similmente a quanto accade nei concepimenti spontanei, alcuni dei fattori che maggiormente influenzano l'ottenimento di una gravidanza mediante PMA sono l'età della donna e la riduzione della riserva ovarica ad essa correlata. Queste due condizioni risultano essere il limite invalicabile che anche le tecniche di PMA non riescono a correggere. L'aumento dell'età della donna e la riduzione della riserva ovarica sono quindi i principali responsabili della progressiva riduzione della qualità ovocitaria, intesa come aumento della incidenza di ovociti con alterazioni cromosomiche (aneuploidie), che è la principale causa nel determinismo di un embrione con assetto cromosomico non corretto. Tali dati oggi sono confermati dallo sviluppo di nuove tecniche associate alla PMA, come lo screening genetico pre-impianto (PGS), che evidenzia il progressivo aumento delle percentuali di aneuploidie embrionali in funzione dell'età materna.

5.2.2 Impatto psicologico del percorso PMA sulla coppia

Sono diversi quegli aspetti umani, emotivi, esistenziali che concorrono non tanto alla buona riuscita dell'intervento in se stesso, quanto verso gli esiti percettivi, da parte sia della donna che dell'uomo, dell'esperienza in sé, indipendentemente dagli esiti, tanto da poter impattare in modo significativo nella vita del soggetto e della coppia stessa.

L'età degli individui, il numero di tentativi, il senso di mantenimento della speranza, la paura dello smarrimento di un progetto di coppia, sono variabili che agiscono, sia in termini favorevoli che non, alla buona riuscita del percorso stesso.

Fattori come storia ed anamnesi individuale, ansia, stress, stati depressivi reattivi si muovono come variabili intervenienti nel processo, tanto nelle fasi di ingresso che durante e nella possibilità della donna e della coppia di contenimento e innalzamento della soglia di tolleranza alla frustrazione di fronte al meccanismo di successo-insuccesso, con possibilità di abbandono e allontanamento (*drop-out*).

Il percorso di PMA si accompagna dunque a rilevanti vissuti di preoccupazione legati alle attese, alle paure individuali, alle fantasie, non raramente distorte rispetto agli interventi da affrontare, alle dinamiche della coppia a volte già problematiche e a volte successivamente conflittuali.

Tali fattori vanno tenuti assolutamente presenti dal ginecologo e andrologo, che hanno il compito di informare in modo dettagliato e rispettoso la coppia sulle tappe del percorso che dovrà affrontare.

Tuttavia è di grande importanza la presenza dello psicologo clinico che accolga la coppia a partire dalla consultazione iniziale e nel proseguo degli incontri successivi, sia per alleggerire le ansie legate al trattamento stesso, sia per aiutare la coppia ad elaborare le inevitabili reazioni dolorose in caso di insuccesso (si veda al proposito le tecniche di restituzione e comunicazione del referto).

Si può ritenere come ci sia un minor tasso di abbandono dal percorso terapeutico da parte di coppie psicologicamente sostenute; quando i fattori psicosociali, di supporto e sostegno alla coppia agiscono positivamente nei processi affettivi ed emotivi dei soggetti che si accingono al percorso di PMA.

Tuttavia la fase delicata di accoglienza della coppia e di ascolto dei meccanismi umani ed esistenziali che sottostanno alla domanda di aiuto, non può prescindere dalla competenza dei professionisti che accolgono la domanda stessa.

La sensibilità degli andrologi, ginecologi e psicologi agisce in almeno due momenti cruciali in cui sono indispensabili capacità empatiche e di comunicazione accogliente:

- la fase di incontro iniziale, informazione e preparazione,
- la fase di restituzione e gestione del referto.

La comprensione dei fattori emozionali e delle aspettative di una coppia può divenire dunque un'attività indispensabile come processo di controllo di quelle variabili umane comunque intervenienti.

Al proposito, concludendo:

“ Oggi si può affermare che solo un modello complesso bio-psico-sociale e multifocale può permettere di avere un approccio corretto ed efficace nella relazione con la coppia infertile ... L'ambivalenza del desiderio di genitorialità, la riluttanza ad ammettere problemi di fertilità e le attitudini negative o conflittuali nei confronti delle tecniche di PMA sembrano condizionare la capacità di comprensione e di accettazione del trattamento con le tecniche di PMA e influenzare anche il processo decisionale sul se e quando abbandonare il trattamento” ¹⁸

5.2.3 Impatto dell'età e degli stili di vita sui successi della PMA

Età e curva della fertilità

La diminuzione della fertilità sia spontanea che dopo tecniche di PMA osservata con l'aumento dell'età femminile è legata soprattutto a fattori ovarici correlati alla riduzione sia della quantità che della qualità ovocitaria ed in minima misura a fattori uterini. Il patrimonio follicolare di tutte le donne è geneticamente determinato ed ogni feto femmina circa alla 20° settimana di gestazione ha ricevuto la sua “dote” follicolare. Da questo momento in poi tale patrimonio follicolare inizia un costante ed irreversibile processo di deplezione che termina con l'insorgenza della menopausa. Mentre tali meccanismi di deplezione follicolare legati all'età sono ben documentati dalla letteratura, risultano ancora poco chiari gli aspetti cellulari e molecolari legati del danno ovocitario. Qualunque siano i meccanismi che portano ad un aumento di aneuploidie ovocitarie con l'aumentare dell'età della donna il risultato è che assistiamo sia in-vivo che in-vitro ad un drastico aumento di embrioni affetti da alterazioni cromosomiche che sono destinati ad andare incontro ad arresto apoptotico pre-impianto o ad aborti pre-clinici e clinici.

Dati provenienti da analisi genetica preimpianto su blastocisti ottenute mediante FIV mostrano come la percentuale di embrioni con alterazioni cromosomiche passi dal 37% a 35 anni all'80% a 42-43 anni. Questo si riflette sulla percentuale di gravidanza con FIV passando dal 30,8% in donne di 35 anni a meno del 6% in donne di 43 (Registro Nazionale PMA, 2014). Questa percentuale diminuisce drasticamente a 44 e 45 aa mentre solo pochissime gravidanze sono state riportate nel mondo negli ultimi 30 anni in donne di 46 anni utilizzando i propri ovociti. Da questo si deduce che la stragrande maggioranza delle numerose gravidanze ottenute dopo i 44-45 anni siano il frutto di trattamenti PMA di ovo-donazione.

Bisogna quindi assolutamente enfatizzare che le tecniche di PMA non possono correggere il danno ovocitario (qualitativo e quantitativo) correlato all'età femminile, ma possono solo facilitare e risolvere alcuni fattori meccanici o non di sterilità.

¹⁸ Boivin 2005 et alii, Giving bad news: it's time to stop”, op. cit da La Sala et alii, , “Infertilità umana. Principi e Pratica, EDRA, 2014, Milano, pagg. 202-206).

Fumo

La maggior parte delle donne non è a conoscenza degli effetti negativi del fumo sulla propria salute riproduttiva. Oltre il 13% dei casi di infertilità sembrano essere riconducibili al fumo. Molti e su vari livelli sono i danni connessi al fumo: dal ritardo nel concepire una gravidanza tra 6 e 12 mesi (indipendentemente da altri fattori di rischio quali età, etnia, educazione, BMI, consumo di alcool, tipo di lavoro) al potenziale effetto mutageno nei processi di maturazione ovocitaria e sul DNA ovocitario. I dati suggeriscono che vi sia una correlazione diretta tra numero di sigarette fumate/die ed aumento del ritardo nel concepimento o difficoltà ad ottenerlo.

Presumibilmente i composti chimici del fumo (cadmio, nicotina, cotinina) accelerano la riduzione dell'attività follicolare (infatti i livelli basali medi di FSH sono significativamente più elevati nelle giovani donne fumatrici), anticipano l'insorgenza della menopausa (da 1 a 4 anni prima rispetto alle non fumatrici) ed infine possono determinare alterazione della maturità follicolare e della recettività endometriale. Tutti questi fenomeni inficiano negativamente la possibilità di ottenere una gravidanza anche nelle pazienti che si sottopongono a tecniche di PMA. Infatti nelle fumatrici le dosi medie di gonadotropine durante la stimolazione ovarica ormonale risultano significativamente più elevate ed il numero di ovociti con alterazioni cromosomiche sembrano essere correlati direttamente al numero di sigarette fumate/die. Infine il fumo di sigaretta sembra essere associato ad un aumento del tasso di aborto sia nelle gravidanze spontanee che in quelle ottenute mediante PMA.

Stress

Evidenze scientifiche hanno suggerito che fattori psicologici come ansia, stress ed instabilità di coppia possono influenzare negativamente la probabilità di gravidanza. Tale dato emerge da studi effettuati in nord Europa dove molta attenzione è stata data allo stato emotivo delle donne e delle coppie che si sottopongono a tecniche di PMA. Questi studi hanno suggerito una possibile associazione tra stress, numero di ovociti recuperati e tasso di gravidanza. Un recente lavoro infine ha evidenziato una correlazione significativa tra stress e aumento del numero dei giorni di stimolazione ormonale e riduzione del tasso di fecondazione ovocitaria.

Tuttavia la meta-analisi degli studi sull'effetto dello stress sull'esito delle Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita dimostra come l'impatto dello stress del vissuto, emotivo della coppia, pur riscontrato, abbia un effetto non determinante, anche se misurabile e statisticamente significativo, sul successo stesso.

Disturbi alimentari: obesità/eccessivo basso peso

Tali condizioni molto diffuse a causa di vita ed abitudini alimentari non corrette, influiscono negativamente sui risultati clinici e di laboratorio ottenuti con la FIV. Per quanto riguarda obesità, che rappresenta circa 14% delle donne nel mondo, la letteratura ha evidenziato alcune conseguenze negative per le pazienti affette da questa condizione: incremento del numero dei giorni e delle dosi complessive di gonadotropine necessarie per una adeguata crescita follicolare con un possibile effetto negativo sulla placentazione e sul possibile sviluppo di pre-eclampsia; incremento dell'asincronia nella crescita follicolare; riduzione del numero di cellule del cumulo ooforo che circondano l'ovocita ed una influenza negativa sulla percentuale di embrioni di buona qualità. Tutto ciò determinerebbe una diminuzione del tasso di gravidanza ed un aumento delle percentuali

di aborto, anche se sono presenti in letteratura dati non univoci in merito ad obesità e outcome FIV.

Allo stesso modo, donne con bassi valori di BMI (generalmente considerato ≤ 19) hanno dimostrato avere un basso tasso di gravidanza ed aumentato tasso di aborto, rispetto alle donne normopeso, dopo tecniche di PMA. La letteratura ha sottolineato che il mantenimento di un normale BMI ed una dieta varia potrebbero avere un effetto positivo sull'outcome clinico nei cicli PMA. Alcuni studi hanno persino evidenziato che il consumo quotidiano di alcuni alimenti, come i latticini o la cannella, potrebbero determinare effetti positivi su alcune patologie, quali l'endometriosi e la sindrome dell'ovaio micropolicistico rispettivamente. Molto attuali, anche se discusso in letteratura, sono i potenziali benefici di supplementazioni con Vitamina C, E e Vitamina D. Quest'ultima in particolare potrebbe avere effetti positivi sulla riserva ovarica e sull'attività androgenica con potenziali miglioramenti sull'outcome clinico dopo FIV.

Fattori ambientali

Tra i fattori ambientali che possono influire negativamente sull'outcome dei pazienti sottoposti a tecniche di PMA vi sono gli interferenti endocrini, che sono un gruppo eterogeneo di sostanze chimiche come solventi industriali e lubrificanti e i loro sottoprodotti (materie plastiche, plastificanti, pesticidi, fungicidi, prodotti farmaceutici).

Queste sostanze chimiche naturali o di sintesi interferiscono con il sistema endocrino animale ed umano. Alcune di queste sostanze anche se presenti nell'ambiente ad una concentrazione ridotta possono agire come "interferenti endocrini" attraverso vari meccanismi: legandosi in modo irreversibile a recettori di specifici ormoni impedendo al ligando naturale di agire (*hormone blocking*), mimando l'azione di ormoni naturali, estrogeni o testosterone, attivando reazione endogene identiche a quelle dei composti endogeni (*hormone mimicking*) oppure agendo attraverso i normali meccanismi ormonali determinando però reazioni anormali (*hormone triggering*).

Alcuni di questi, possono provocare la distruzione degli ovociti (con conseguente riduzione della riserva ovarica) o per azione diretta del contaminante sull'ovocita, o per l'azione indiretta sulla parete follicolare.

Strategie d'intervento definite per target

Pazienti

Come già discusso le pazienti dovrebbero ricercare una gravidanza prima possibile. Se dopo 12-18 mesi di rapporti liberi mirati soprattutto se l'età della paziente è superiore ai 35 aa la coppia dovrebbe rivolgersi ad un centro di medicina della riproduzione per essere sottoposta in maniera organica e rapida senza perdere tempo ad un iter diagnostico e terapeutico che può anche terminare con tecniche PMA. Le pazienti devono sapere che la PMA non è la panacea di tutti i problemi di sterilità e poco può fare nei confronti dei danni strutturali conseguenti all'invecchiamento ovocitario. Infine le pazienti devono anche sapere che, oltre all'età, molti altri fattori quali peso corporeo, dieta, fumo di sigaretta, stress e interferenti endocrini possono influenzare negativamente la riserva ovarica la qualità ovocitaria.

Medici

È di fondamentale importanza che i medici di base, i ginecologi territoriali e alcuni andrologi si impegnino molto più attivamente nell'educare i pazienti a conoscere quali

sono i fattori che potrebbero impattare negativamente sulla fertilità, a riconoscere tempestivamente il problema, a non far perdere tempo prezioso con esami e trattamenti spesso inutili ed inadeguati ed indirizzare la coppia in centri di medicina della riproduzione.

Media

I media dovrebbero focalizzare l'attenzione delle donne e delle coppie sulla importanza dell'età anagrafica della donna e sugli altri fattori di rischio di rischio discussi prima, sottolineando in maniera decisa la opportunità di cercare una gravidanza quanto prima. Devono altresì dare minore o nessuna importanza a notizie di gravidanze straordinarie ottenute in donne di età avanzata (ottenute nella quasi totalità dei casi mediante tecniche di ovodonazione) che ad un erroneo convincimento che con o senza PMA c'è sempre tempo per ricercare con successo una gravidanza.

5.2.4 I Risultati

Durante una consulenza per infertilità di coppia è importante fornire al paziente un dato realistico dell'efficacia dei trattamenti di procreazione assistita. Il tasso di gravidanza è un parametro largamente utilizzato al fine di illustrare le probabilità di successo che una coppia ha a seguito di un trattamento di PMA. I risultati ottenuti dalle tecniche di procreazione assistita possono essere però riportati in diverse forme: esistono, infatti, diversi tipi di calcolo attinenti alle diverse fasi del processo come ad esempio la percentuale di fecondazione, che rappresenta la percentuale del numero di ovociti fecondati (zigoti) diviso il numero di ovociti inseminati, o la percentuale di divisione o cleavage rate che invece esplica la percentuale del numero di embrioni osservati diviso il numero di ovociti fecondati.

Per informare però una coppia in modo semplice e comprensibile in merito alle chance di successo che ha a seguito di un ciclo di PMA è importante riportare le percentuali di gravidanza o nascita. Queste possono essere presentate in diverse forme a seconda che siano rapportate al ciclo iniziato durante il quale si opera al fine di procedere ad una tecnica di PMA (percentuale di gravidanza per ciclo), ma, come noto, un ciclo iniziato può essere sospeso per diverse ragioni prima dell'esecuzione del trattamento oppure una paziente per diverse ragioni, quali ad esempio la mancata fertilizzazione degli ovociti, può non arrivare al transfer; a questo proposito per considerare le sole pazienti che a seguito di un trattamento sono giunte a transfer embrionario viene indicata la percentuale di gravidanza per transfer.

I risultati del Registro Nazionale (<http://www.iss.it/rpma>)

Un registro nazionale è uno strumento per raccogliere informazioni sui cicli di trattamento di riproduzione assistita che vengono effettuati ogni anno, ed è presente nella maggior parte dei paesi. Il Registro Nazionale della PMA in Italia è stato istituito nel 2005. Esso raccoglie annualmente da tutti i centri italiani che applicano le tecniche di riproduzione assistita i dati anonimi sui cicli di trattamento effettuati, sui protocolli terapeutici utilizzati, sulle complicanze sui risultati ottenuti e sul follow-up della gravidanza e dei nati. I dati vengono analizzati anno per anno, confrontati agli anni precedenti ma non sommati ad essi: non esiste pertanto un dato cumulativo del periodo ad oggi osservato (2005-2012).

Parametri predittivi

Per stabilire la probabilità di successo che una paziente ha a seguito di un trattamento di procreazione assistita esistono dei parametri predittivi da considerare.

Età

L'età della paziente è una delle variabili che influisce sul buon esito dell'applicazione delle tecniche di PMA, e quindi anche sulla probabilità di ottenere una gravidanza.

L'evidente relazione esistente tra l'età e le percentuali di gravidanza è inversamente proporzionale, cioè all'aumentare dell'età in cui ci si sottopone ad un ciclo di PMA, diminuisce la probabilità di ottenere una gravidanza (*van Loendersloot LL et al Hum Reprod 2010*).

Questa variabile incide anche sugli esiti negativi delle gravidanze (aborti spontanei, gli aborti terapeutici, le gravidanze ectopiche e le morti intrauterine), infatti, osservando la distribuzione di questi per età delle pazienti, si osserva come il rischio che una volta ottenuta la gravidanza, questa non esiti in un parto è direttamente proporzionale all'età della paziente (*Smith KE, et al. Fertil Steril 1996*).

Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo aumento delle pazienti con più di 40 anni e di una riduzione dei cicli a fresco effettuati su pazienti con età inferiore a 35 anni. Va evidenziato che l'età media delle pazienti che in Italia si sottopongono a terapie di procreazione assistita è più elevata rispetto a quanto si osserva in altri paesi europei.

Visto che ad oggi non è disponibile un dato cumulativo dei risultati degli anni monitorati dal Registro Nazionale PMA, abbiamo elaborato i valori al fine di ottenere una visione complessiva dei trattamenti effettuati dal 2005 al 2012.

Risultati delle tecniche di I livello

Riguardo le tecniche di I livello (IUI) sono stati iniziati 246487 cicli in 150324 coppie, da cui sono nati 17241 bambini (11.5% nascita per paziente). Relativamente al solo 2012, nelle pazienti con età inferiore ai 34 anni la probabilità di ottenere una gravidanza è del 13,3% se calcolata su cicli iniziati e del 14,5% se calcolata sulle inseminazioni, mentre nelle pazienti con più di 42 anni la percentuale scende al 2,6% su cicli iniziati ed al 2,9% sulle inseminazioni effettuate.

Risultati delle tecniche di II livello

In merito alle tecniche di II e III livello (a fresco e da scongelamento di embrioni e ovociti) tra il 2005 e il 2012 sono stati iniziati 408588 cicli in 342762 coppie, da cui sono nati 61787 bambini (18.0% nascita per paziente). Di questi 366449 cicli iniziati sono a fresco e sono stati eseguiti in 304601 coppie dalle quali sono nati 57324 bambini (18.1% nascita per paziente). Per quanto riguarda gli scongelamenti sono stati iniziati 42139 cicli in 38161 coppie, da cui sono nati 4463 bambini (11.7% nascita per paziente). Nelle pazienti con età inferiore ai 34 anni la percentuale di gravidanza sui prelievi (tecniche a fresco) è del 30,8% e scende fino al 5,7% nelle pazienti con età superiore a 43 anni. Le percentuali di gravidanze ottenute nel 2012 per cicli iniziati sono il 21,0% per la FIVET ed il 19,8% per la ICSI, il 22,3%, il 21,8% se calcolate rispetto al prelievo ovocitario ed il 28,4% ed il 26,1% se calcolate sui trasferimenti eseguiti. Le differenze tra le percentuali di gravidanze ottenute con l'applicazione della tecnica FIVET, che è sempre superiore, e quelle con la tecnica ICSI sono statisticamente significative quando calcolate sui cicli iniziati o sui trasferimenti

eseguiti. Nell'arco degli otto anni (2005-2012) di rilevazione dati da parte del Registro Nazionale, la percentuale di applicazione della tecnica ICSI è cresciuta rispetto all'applicazione della tecnica FIVET di circa il 12% passando dal 73,8% di applicazione nel 2005 al 85,2% del 2012, con una leggera flessione nel 2011. Nel restante 14,8% di prelievi è stata utilizzata la tecnica FIVET per la prosecuzione del trattamento.

I risultati in relazione alla risposta ovarica

Oltre alla variabile età, per predire il successo di un trattamento, è importante considerare anche la risposta ovarica (numero di ovociti recuperati) a seguito di una stimolazione. In letteratura sono riportati diversi studi che analizzano l'associazione presente tra quantità ovocitaria e percentuali di successo; uno studio rilevante e molto recente è stato pubblicato nel 2011 da Sunkara. Tale studio analizza 400135 cicli PMA eseguiti nel Regno Unito dal 1991 al 2008 e riporta come il numero di ovociti recuperati è da considerare una variabile prognostica importante nella valutazione dell'outcome di un ciclo PMA (*Sunkara et al., Hum Reprod. 2011*). Dai risultati emerge una relazione non lineare tra numero di ovociti e percentuale di nascita e che quest'ultima aumenta fino ai 15 ovociti recuperati oltre i quali mostra un plateau e successivamente un decremento delle probabilità di successo. I dati in questione però, a causa dell'impossibilità di correlazione, non tengono conto dell'impatto dei cicli di scongelamento di ovociti ed embrioni soprannumerari crioconservati. Questi ultimi possono essere eventualmente utilizzati in un successivo ciclo di scongelamento dando alla paziente chance aggiuntive di gravidanza, oltre a quelle che già ha, sul ciclo fresco. A questo proposito per comprendere a pieno la possibilità di gravidanza o nascita che una paziente ha a seguito di un unico ciclo di stimolazione ovarica è importante considerare il tasso cumulativo di gravidanza di un singolo ciclo di PMA. Il calcolo di questo dato non è però immediato in quanto necessita talvolta di un monitoraggio anche di un periodo di tempo prolungato dopo il prelievo ovocitario. La percentuale cumulativa si ottiene ponendo al numeratore della frazione il numero di tutte le gravidanze ottenute da embrioni a fresco sommate a quelle ottenute da crioconservazione e al denominatore il numero dei cicli iniziati.

I risultati in relazione al numero di tentativi di procreazione assistita

Talvolta però, viste le percentuali di successo dei trattamenti PMA, una paziente può dover sottoporsi a cicli multipli; in tal caso è corretto conoscere se sottoporsi a più trattamenti influisca sui tassi di successo. Sono diversi gli studi che correlano la percentuale di gravidanza o nascita in relazione al numero dei trattamenti. Lo studio di *Stern* del 2010 pubblicato su *Fertility and Sterility* analizza i dati del SART CORS (Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System) relativi a 27906 cicli di fecondazione assistita. Lo studio riporta come le percentuali di nascita cumulative dei trattamenti mostrino un plateau dopo il 5° trattamento e contemporaneamente le percentuali di nascita per ciclo si mantengano abbastanza costanti, mostrando al 5° trattamento una percentuale di nascita del 22.5%. Anche uno studio condotto da SIFES (Società Italiana di Fertilità e Sterilità), presentato al Tavolo Tecnico PMA della Conferenza Stato-Regioni, analizza 8180 trattamenti PMA eseguiti da 6299 pazienti e dimostra come al primo tentativo (31.8% gravidanza cumulativa/ciclo) , come anche affermato da altri studi, le chance di successo siano massime, e che dal secondo in poi non si abbiano variazioni statisticamente significative delle chance di gravidanza cumulativa per ciclo fino al sesto tentativo (2°

tentativo 24.2%, 3° tentativo 22.9%, 4° tentativo 25.1%, 5° tentativo 19.0%, 6° tentativo 21.7%).

Diagnosi genetica preimpianto (PGD))

Riguarda le coppie con rischio genetico elevato di trasmettere una patologia ereditaria alla discendenza (per antecedenti personali o familiari di malattia genetica o per riscontro casuale durante esami genetici)

All'interno dei percorsi di fecondazione assistita, in molti paesi si può ricorrere alla diagnosi genetica preimpianto (PGD) per studiare gli embrioni prima del loro trasferimento (*Gardner et al, Huma Reprod Update 2015; Natesan et al, Reprod Biomed Online 2014*),

La PGD è permessa grazie all'applicazione combinata di tecniche di riproduzione assistita e di biologia molecolare. Consiste in un'analisi genetica precoce di campioni biologici ottenuti in vitro, da materiale ovulare (corpuscolo polare, PCGD) o dall'embrione con biopsia di un blastomero (biopsia in terza giornata) o del trofoectoderma (5°-6° giorno).

Diagnosi genetica preimpianto mediante valutazione delle aneuploidie cromosomiche (PGS)

Una possibile applicazione della PGD, ormai con una casistica notevole, riguarda la diagnosi delle aneuploidie. Lo studio dell'assetto cromosomico degli embrioni per il trattamento delle pazienti che accedono alle tecniche di PMA è stato applicato nel tentativo di incrementare le percentuali di gravidanza evolutiva in gruppi di pazienti caratterizzati da una performance riproduttiva ridotta e/o per ridurre l'incidenza di aborti, ed anche ridurre il rischio di trasferire embrioni con alterazioni cromosomiche, causa di aborto o mancato impianto (*Wells et al, J Med Genet 2014; Franasiak and Scott, Trends Mol Med 2014*).

La legge n. 40 del 2004 non disciplina esplicitamente PGD e PGS; il quadro giuridico italiano è trattato più avanti, nel paragrafo 5.3, appositamente dedicato.

5.2.5 I Farmaci

Per l'induzione dell'ovulazione possono essere utilizzate le seguenti categorie di farmaci:

1. farmaci con attività estrogeno-simile (clomifene citrato)
2. gonadotropine
3. analoghi del GnRH (agonisti e antagonisti)

Il **Clomifene citrato** é il farmaco di più semplice impiego e maggiormente utilizzato nell'induzione dell'ovulazione: in passato é stato molto impiegato anche nelle tecniche di riproduzione assistita maggiori (*Clomiphene citrate. Br Med J. 1968*), oggi invece il suo utilizzo rimane confinato nella induzione dell'ovulazione delle pazienti anovulatorie (PCOS) o nella stimolazione per inseminazione artificiale.

Il Clomifene Citrato ha un effetto antiestrogenico ottenendo un aumento della secrezione di gonadotropine con conseguente stimolazione dell'ovulazione.

Viene utilizzato in dosi e protocolli anche molto diversi tra loro; la posologia consigliata è di 1 o 2 compresse al giorno (50 o 100 mg) per 5 giorni, dal terzo o dal quinto giorno del ciclo, con monitoraggio ecografico ed a volte dosaggi ormonali per temporizzare l'induzione dell'ovulazione. La fase post ovulatoria normalmente supplementata con progesterone.

Nella famiglia delle **gonadotropine** rientrano vari tipi di farmaci, usati nella terapia dell'infertilità con scopi differenti e in fasi diverse del ciclo terapeutico, per stimolare la crescita dei follicoli (gonadotropine follicolostimolanti) e per indurre l'ovulazione (gonadotropina corionica o HCG).

Le **gonadotropine follicolostimolanti** agiscono direttamente sulle ovaie stimolandole a produrre follicoli. Esse sono utilizzate per indurre l'ovulazione in donne che non rispondono al clomifene, oppure per ottenere la crescita follicolare multipla in donne che devono essere sottoposte a fecondazione assistita.

Tra le gonadotropine follicolostimolanti si distinguono:

- le gonadotropine menopausali (HMG) estratte dalle urine di donne in menopausa, contenenti FSH ed LH in diverse proporzioni;
- le gonadotropine ricombinanti (rFSH) prodotte artificialmente con l'ingegneria genetica (tecnica del DNA ricombinante)

Questi farmaci si assumono sotto forma di iniezioni sottocutanee o intramuscolari. Esistono schemi di stimolazione particolari per pazienti "poor" o "high" responders. Di fatto, è possibile seguire due metodiche: Step-up e Step-down. Lo "step-up" prevede l'uso di dosi incrementali di FSH, mentre lo "step-down" prevede una dose iniziale che può essere successivamente ridotta (*Homburg R, et al. Fertil Steril 1995*).

La **gonadotropina corionica umana (hCG)** è l'ormone prodotto dalla placenta durante la gravidanza. Avendo questo ormone una struttura molecolare molto simile a quella del LH, esso viene usato per portare a maturazione il follicolo ed innescare l'ovulazione, che avviene in media 36 ore dopo la sua assunzione.

L'hCG può essere utilizzato al posto del progesterone come terapia di supporto della fase luteale, anche se questo aumenta l'incidenza di Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (*Humaidan P et al. Hum Reprod. 2013*). Anche la gonadotropina corionica si assume per via iniettiva.

Le tecniche di stimolazione follicolare comprendono:

1. Il semplice monitoraggio di un ciclo ovarico e dell'unico follicolo che si sviluppa (ciclo naturale)
2. Il trattamento con clomifene citrato
3. Il trattamento con gonadotropine (rFSH o HMG)
4. Il trattamento con clomifene citrato in associazione alle gonadotropine
5. L'aggiunta di rLH

L'ormone stimolante il rilascio delle gonadotropine (GnRH) rappresenta il principale regolatore della funzione riproduttiva. Negli anni '80, per ovviare al picco prematuro dell'LH, nei cicli di induzione della superovulazione sono stati introdotti gli **agonisti dell'ormone stimolante le gonadotropine (GnRH-a)**. La loro continua somministrazione induce uno stato di desensibilizzazione dell'ipofisi, una condizione simile all'ipopituitarismo e di conseguenza ipogonadismo.

In circa il 20% dei cicli l'utilizzo di solo gonadotropine comporta una sospensione del ciclo per un rialzo prematuro dell'ormone luteinizzante (LH) e una prematura ovulazione. In aggiunta, un prematuro rialzo dell'LH può danneggiare la maturazione ovocitaria con conseguente ridotto successo in termini di fertilizzazione e gravidanza ed aumento di aborto spontaneo.

Attualmente sono in uso vari schemi di trattamento (protocollo lungo, corto, o ultracorto). I protocolli corto e ultracorto, prevedono la somministrazione del GnRH-a contemporaneamente alle gonadotropine. Mentre nel protocollo corto il GnRH viene

somministrato sino al giorno della somministrazione dell'hCG, nell'ultracorto la somministrazione viene interrotta più precocemente. I protocolli corti hanno il vantaggio di un trattamento di stimolazione più breve e quindi costi meno elevati. Il protocollo lungo, che consiste nella somministrazione del GnRH fino ad ottenere la soppressione dell'attività ovarica, mira ad ottenere la completa soppressione ipofisaria prima di iniziare la stimolazione con gonadotropine. L'utilizzo del GnRh-a può avvenire tramite singola somministrazione in formulazione depot (3,75 mg, intramuscolare) o alternativamente tramite somministrazioni giornaliere (0.1 mg/die, sottocutanea). Ci sono due tipi di protocollo lungo: uno prevede la somministrazione di farmaco in fase follicolare precoce, l'altro in fase medio luteale del ciclo precedente. Il protocollo lungo ha lo svantaggio di essere un trattamento di lunga durata e di costo elevato, necessitando di elevate dosi di gonadotropine per raggiungere la maturità follicolare.

In alternativa al GnRH-a vengono oggi anche utilizzati gli **antagonisti del GnRH (GnRH-ant)**. Mentre gli analoghi del GnRH, dopo un iniziale effetto di stimolazione ipofisaria inducono una desensibilizzazione delle cellule gonadotropiniche e una riduzione del numero di recettori per il GnRH sulla membrana cellulare (down-regulation), gli antagonisti producono un immediato effetto bloccando in modo competitivo i recettori del GnRH. Con questo meccanismo d'azione, gli antagonisti inducono una soppressione acuta e rapida dell'LH senza un iniziale incremento dell'LH. L'impiego degli antagonisti del GnRH per l'induzione della superovulazione porta ad una riduzione nella durata del trattamento e di conseguenza della quantità di gonadotropine utilizzate, e ad una riduzione dell'incidenza della sindrome di iperstimolazione ovarica (*Depalo R et al. Reprod Biol Endocrinol. 2012*).

Nelle tecniche di riproduzione assistita l'endometrio è esposto a valori molto alti di estradiolo e questa esposizione può tradursi in una proliferazione anormale se il progesterone prodotto dal corpo luteo non bilancia adeguatamente l'effetto degli estrogeni. I dati della letteratura suggeriscono che l'aggiunta di progesterone o hCG nella fase luteale aumentano le percentuali di impianto embrionario nelle tecniche di fecondazione in vitro. I due principali metodi di supplementazione sono la somministrazione di progesterone (per via vaginale oppure intramuscolo) e la somministrazione di hCG somministrato una o più volte durante la fase luteale. Quest'ultimo metodo è poco raccomandabile nelle pazienti con rischio di sindrome da iperstimolazione (OHSS) perché ne aumenta l'incidenza.

A volte, al progesterone si associano antiaggreganti/anticoagulanti (acido acetilsalicylico, eparine a basso peso molecolare) e cortisonici, anche se dalla letteratura emerge la non utilità di tali supplementazioni, se non in presenza di difetti della coagulazione (trombofilie) o di disordini immunitari.

5.2.6 Trombofilia

Gli stati trombofilici sono un gruppo di disordini genetici della cascata della coagulazione che comportano un rischio aumentato di trombosi. Si ha un evento trombotico, venoso o arterioso, quando il sangue (anche in piccole quantità) si coagula all'interno di un vaso sanguigno, aderisce alla sua parete e lo ostruisce in maniera parziale o completa, impedendo il flusso del sangue. Uno stato trombofilico è dovuto sia ad un difetto qualitativo e/o quantitativo dei fattori antitrombotici (antitrombina, proteina S, proteina C) sia ad un aumento dei fattori protrombotici (fattore V di Leiden, resistenza alla proteina C attivata, mutazioni nel gene della protrombina G20210A, fattori VII, XI, IX, VIII, fattore di von Willebrand). La trombofilia ereditaria è una patologia caratterizzata dalla tendenza ad eventi trombotici dovuti a difetti o alterazioni di uno o più fattori della

coagulazione. I geni responsabili sono varianti geniche (mutazioni puntiformi di un singolo nucleotide) presentanti una tale frequenza nella popolazione da essere considerate varianti polimorfiche. Mentre il ruolo della trombofilia ereditaria e acquisita è accettato come causa dell'abortività ricorrente, non è ancora chiaro e non è stato ancora sufficientemente studiato il suo ruolo nel fallimento dell'impianto nella fecondazione assistita. In caso di accertata trombofilia, il trattamento con acido acetilsalicilico a basse dosi ed eparina si è diffuso notevolmente.

5.2.7 Complicanze dei trattamenti di PMA

La sindrome da iperstimolazione ovarica

La sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) è una complicanza iatrogena determinata dalla somministrazione delle gonadotropine usate per indurre la stimolazione follicolare multipla nelle tecniche di riproduzione assistita ([Fatemi HM et al, Fertil Steril. 2015](#)) Già precocemente durante la stimolazione follicolare si possono evidenziare i suoi segni premonitori e i suoi sintomi: aumento del volume ovarico, elevato numero di follicoli reclutati, livelli elevati di 17beta estradiolo circolante. La patogenesi dell'OHSS non è ancora oggi ben conosciuta, comunque il primum movens della sindrome è l'aumento della permeabilità vascolare, che determina un passaggio di liquidi dal compartimento intravascolare a quello extravascolare, in particolare il cavo peritoneale. Si verifica così uno stato di emoconcentrazione che espone la paziente al rischio elevato di ipercoagulabilità. Lo sviluppo dell'OHSS è principalmente associato alla somministrazione dell'hCG per l'induzione dell'ovulazione, senza l'utilizzo della quale raramente la sindrome si sviluppa. Quando si instaura la gravidanza, la produzione di hCG placentare fino alla 12° settimana di gestazione gioca un ruolo importante nel mantenimento della sindrome. Per fortuna però le forme gravi di iperstimolazione sono rarissime: si calcola che riguardino al massimo il 3% dei trattamenti di PMA, e solo in una minima percentuale di casi (l'1%) la sindrome è abbastanza grave da richiedere un ricovero.

La prevenzione primaria dell'OHSS consiste nella individuazione dei fattori di rischio (giovane età e con un BMI < 20, pazienti con Sindrome dell'ovaio policistico o con riserva ovarica elevata, pregressi episodi di sindrome da iperstimolazione) per evitare che la sindrome si instauri. È importante sottoporre le pazienti ad attento monitoraggio ecografico ed ormonale della crescita follicolare. Strategie messe in atto per prevenire la sindrome da iperstimolazione qualora se ne ravvisi l'immediatezza sono: il coasting, ossia la diminuzione della dose di gonadotropine fino alla somministrazione dell'hCG, la somministrazione di rLH o degli agonisti del GnRH invece dell'hCG.

Una volta che la sindrome si è instaurata il trattamento della sindrome da iperstimolazione è sintomatico. Le forme lievi e, in linea di massima, anche le moderate non necessitano di ricovero e possono essere gestite al domicilio della paziente. Vanno raccomandati tuttavia alla paziente: riposo assoluto (per evitare traumi o torsioni ovariche), controllo quotidiano del peso corporeo, della circonferenza addominale, della diuresi, controlli frequenti dell'emocromo, controlli ecografici frequenti.

Le forme severe vanno sempre ospedalizzate per sottoporre la paziente a stretto monitoraggio e per eventuali provvedimenti terapeutici. Lo scopo della terapia è il mantenimento del volume intravascolare per prevenire le complicanze da ipovolemia e da emoconcentrazione. L'approccio chirurgico va assolutamente evitato a meno che non ci siano complicanze come gravidanza extrauterina, rottura di cisti ovarica o torsione dell'ovaio sul proprio asse vascolare.

Complicanze chirurgiche

Come ogni atto medico, anche le procedure chirurgiche eseguite durante una fecondazione in vitro presentano rischi: il prelievo degli ovociti per via transvaginale può comportare lesioni alla vescica, all'intestino, a vasi sanguigni e infezioni di vario grado. Ed è sempre possibile che ci siano complicazioni dovute all'anestesia. Questi eventi, quantomeno i più gravi, sono rarissimi: si calcola che le complicanze di questo tipo riguardino un intervento su mille, cioè lo 0,1% dei casi. Si possono verificare dolore nell'immediato postoperatorio, perdite ematiche contenute, febbre o ipotensione ([El-Shawarby S et al. Hum Fertil \(Camb\) 2004](#)).

Gravidanze multiple

Uno dei rischi più frequenti nella PMA è la possibilità di una gravidanza multipla, cioè con due o più gemelli (*Umranikar A et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013*). Il rischio varia secondo l'età della donna e del tipo di trattamento. In Italia si calcola che sia gemellare il 20% delle gravidanze ottenute con la PMA, una su cinque. Dal punto di vista medico, una gravidanza multipla, e soprattutto una con più di due feti, è un evento che va evitato. Le gravidanze multiple aumentano, infatti, i rischi sia per la madre che per i bambini.

La strategia clinica che meglio riduce il rischio di gravidanze multiple è senza dubbio il transfer elettivo di un solo embrione. Questa strategia andrebbe assolutamente perseguita nelle coppie con partner femminile giovane e in quelle al primo tentativo. Il transfer elettivo prevede l'utilizzo di embrioni al terzo o meglio al quinto giorno di divisione cellulare. In questo caso è assolutamente auspicabile che il centro disponga di un programma di congelamento affidabile.

Gravidanze ectopiche

Nelle donne che si sottopongono alla fecondazione assistita si registra un aumento delle gravidanze ectopiche, cioè di gravidanze in cui l'embrione si impianta al di fuori dell'utero e in particolare in una tuba. Si ritiene che nell'ambito della fecondazione in vitro questi casi arrivino al 3%, contro l'1% nella popolazione generale. Non è chiaro perché ciò avvenga, visto che gli embrioni vengono accuratamente depositati all'interno dell'utero. Secondo alcuni, dipenderebbe dalle cause stesse dell'infertilità. Una gravidanza extrauterina è un serio problema e deve essere diagnosticata il prima possibile per evitare complicazioni che possono essere molto pericolose. La maggior parte delle gravidanze extrauterine deve essere rimossa con un intervento in laparoscopia. In alcuni casi la gravidanza può essere «spenta» mediante somministrazione di un farmaco chemioterapico (metotrexate).

5.2.8 Outcome PMA e follow up dei bambini

La procreazione medicalmente assistita (PMA) è associata a un aumento della frequenza di gravidanze plurime, parti cesarei, nati pretermine e nati di basso peso.

La valutazione degli esiti della PMA, oltre a definire i tassi di insorgenza di gravidanza e lo stato di salute alla nascita dei nati grazie alle tecniche di PMA, contempla gli eventuali esiti a lungo termine dei bambini nati da PMA, in termini di anomalie congenite, disturbi di crescita, sequele neurologiche, alterazioni dello sviluppo puberale, disturbi cognitivi, disturbi comportamentali, disordini dello spettro autistico, alterazioni dell'imprinting

genomico, patologie tumorali, sindrome metabolica ed altre patologie croniche. Oltre alle tecniche impiegate, potenziali danni al prodotto del concepimento derivano dalla condizione di infertilità, sia per le patologie che la determinano sia per i fattori di rischio collegati (età avanzata, uso di farmaci che incidono sulle prime fasi dello sviluppo dell'embrione).

Nella regione Emilia-Romagna, ad esempio, durante l'anno 2013 la PMA è stata effettuata da 884 donne (2.4% delle partorienti).

In questa coorte,

- l'incidenza di gravidanza plurima è stata del 24.1% rispetto all'1.3% della restante popolazione;
- l'incidenza di parto cesareo è stata del 54.0% rispetto al 27.4% della popolazione che non è
- ricorsa a procreazione assistita;
- l'incidenza di nati pretermine (<37 settimane), del 21.6% vs. il 6.7%;
- l'incidenza di nati di basso peso (<2.500 g), del 29.3% vs. il 6.5%;
- l'incidenza di nati di peso molto basso (<1.500 g), del 5.5% vs. 1.1%.

Diversi studi riportano i dati di follow-up a lungo termine di registri nazionali o di coorti, ma non sempre tali dati sono comparabili.

La più recente revisione della letteratura (*Shankaran et al. Fertil Steril 2014*) riporta quanto segue:

Anomalie congenite

Alcuni studi hanno riportato una più alta incidenza maggiore di anomalie congenite maggiori nei nati da PMA rispetto alla popolazione generale; tuttavia non tutti gli studi hanno considerato i possibili fattori confondenti quali durata del periodo di infertilità, età materna, associazione con altre condizioni di rischio (gemellarità, ipertensione, diabete gestazionale), tecnica utilizzata per la PMA ed età dei bambini al momento della diagnosi delle anomalie (in quanto alcune di esse potrebbero non essere diagnosticabili nell'immediato periodo post-natale). Le differenze rispetto ai nati da gravidanza spontanea si accrescono quando i dati vengono registrati su periodi più lunghi, ad esempio sino al primo anno di vita, in quanto alcune anomalie minori possono sfuggire all'esame clinico neonatale.

Accrescimento e stato di salute

Non sono stati riportati dati di anomalie dell'accrescimento corporeo e dello stato di salute nei bambini nati in seguito a PMA; tuttavia alcuni autori hanno riportato un incremento del tasso di ospedalizzazione, ma è controverso se questo sia dovuto allo stato di salute o al maggior ricorso dei genitori a strutture mediche. Una maggiore incidenza di deficit di crescita è documentato anche in rapporto alla gemellarità e alle alterazioni che ne conseguono.

Sequela neurologiche

Alcuni autori non hanno rilevato anomalie di sviluppo neurologico durante l'infanzia e l'adolescenza associate al ricorso a PMA (a parte le differenze dovute alla maggior incidenza di condizioni di rischio come la prematurità), anche se tali studi sono stati condotti su campioni poco numerosi.

Altri studi effettuati solo su piccoli gruppi di soggetti nati a termine hanno documentato una maggior incidenza di disordini dello sviluppo motorio in nati in seguito al ricorso a ICSI, in relazione alle citate alterazioni epigenetiche.

E' tuttora da definire l'impatto che tali anomalie neurologiche, in particolare quelle "minori", hanno sulla qualità di vita in età giovanile-adulta in quanto non esistono studi di follow-up a lungo termine.

Sviluppo puberale

I dati sullo sviluppo puberale presenti in letteratura sono molto limitati; non è stato documentato al momento attuale alcun ritardo di sviluppo puberale conseguente alle tecniche di PMA.

Sviluppo cognitivo

Esistono pochi studi che esplorano lo sviluppo cognitivo a lungo termine nei nati da PMA. Alcuni autori riportano che i nati da ICSI hanno un QI medio di alcuni punti inferiore rispetto ai controlli, ma tali differenze sono inferiori ad una deviazione standard e probabilmente prive di significato clinico. Vanno prese in considerazione altresì le alterazioni dello sviluppo collegate con la gemellarità e la malnutrizione fetale.

Altri studi non hanno evidenziato differenze di performance cognitiva tra nati da PMA e controlli.

Comportamento

Gli studi che esplorano i disturbi comportamentali durante l'infanzia e l'adolescenza hanno documentato nei soggetti nati in seguito a PMA un'incidenza pari o inferiore rispetto ai controlli di disturbi comportamentali.

Disordini dello spettro autistico

Alcuni autori non hanno riportato aumento dell'incidenza di disturbi dello spettro autistico in seguito a procreazione assistita.

Invece uno studio caso-controllo ha riscontrato un'incidenza maggiore di ricorso a PMA nei casi con disturbi rispetto ai controlli sani.

Inoltre alcuni autori hanno riportato un leggero incremento di disturbo da deficit di attenzione/iperattività, disturbi emotivi o di socializzazione nei nati in seguito a PMA rispetto alla popolazione generale.

Alterazioni dell'imprinting

Le alterazioni dell'imprinting sono ormai documentate, soprattutto in associazione a tecniche quali l'ICSI, metodica diffusasi per il trattamento delle condizioni di infertilità maschile, implica una inoculazione diretta di spermatozoi spesso deficitari sul piano funzionale e genetico nell'ovocita saltando una serie di fasi di selezione e di controllo epigenetico. Le alterazioni epigenetiche sono spesso silenti sul piano morfologico e si palesano nel corso dello sviluppo pre e postnatale attraverso alterazione delle dinamiche di crescita fetale (restrizione della crescita fetale, disordini neuropsicomotori, modificazioni del programming endocrinometabolico).

Alcuni studi hanno documentato l'associazione tra la comparsa di sindromi genetiche e malformative e alterazioni dell'imprinting genomico: sindrome di Angelman, sindrome di Prader-Willi, sindrome di Silver-Russel, sindrome di Beckwith-Wiedemann. Per quanto i dati siano numericamente esigui, considerata la bassa incidenza di tali patologie, tali rischi vanno considerati con attenzione anche in relazione alla possibile coesistenza di

fattori di rischio addizionali. Sul piano della significatività tale associazione è attualmente da definire con maggiore dettaglio e precisione.

Patologia tumorale

Alcuni autori non riportano differenze significative di incidenza di neoplasie infantili nei nati da PMA rispetto alla popolazione generale.

Altri studi riportano invece un aumentato rischio di patologia tumorale in particolare se la PMA si associa a peso alla nascita, distress respiratorio in epoca neonatale, basso punteggio di Apgar e prematurità; tale incidenza si è osservata in particolare per epatoblastoma e raiobmiosarcoma.

Sindrome metabolica e patologie croniche

Pochi studi hanno esplorato l'incidenza di sindrome metabolica in età adulta in seguito a PMA. Gli studi esistenti non hanno evidenziato differenze di massa corporea e composizione ossea, mentre è emersa nei nati in seguito a PMA una maggior percentuale di massa grassa, maggiori valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica e un aumento del rischio di ridotta tolleranza glucidica.

Lo studio effettuato sulla prima coorte di giovani adulti nati in seguito a PMA (tra il 1981 e il 1990), a cui ha partecipato il 31% dei nati, ha riportato che il 35% era sovrappeso e il 10% obeso; inoltre il 65% aveva una patologia cronica, il 50% era fumatore e il 62% aveva avuto un consumo eccessivo di alcool durante l'anno precedente. Questi dati sembrano confermare la possibilità che le metodiche di PMA alterino alcuni assetti endocrinometabolici a livello fetale e neonatale, con la possibilità che si inneschino patologie croniche a distanza di ordine dismetabolico e degenerativo.

Infine, è stato riportato che la nascita in seguito a PMA si associa ad un modesto aumento del rischio di deficit visivi e di asma.

5.2.9 I costi della PMA: uno studio iniziale

Nonostante sia notevolmente aumentato, a livello mondiale, il numero dei trattamenti di fecondazione assistita, non ci sono tuttavia studi di economia in grado di spiegare pienamente tutti i costi diretti ed indiretti e valutare di conseguenza sia l'efficacia costo benefici sia il quantitativo di risorse economiche necessarie per ottenere il risultato sperato da parte di chi deve decidere le politiche di economia sanitaria (Collins, 2002). Causa di tale difficoltà è la grande differenza che i trattamenti per la sterilità hanno rispetto agli altri trattamenti sanitari. Infatti, non è facile stabilire cosa si debba considerare successo nel trattamento della fertilità, in quanto sappiamo quanto sia basso il tasso di fertilità umana: solo una parte minoritaria degli embrioni formati può dare vita ad un bambino. Sappiamo invece come sia più facile valutare il successo in altre branche della medicina: la guarigione dalla malattia.

Quando si prendono in considerazione i costi della fecondazione assistita si dovrebbe valutare sia i costi diretti che quelli indiretti. E' facile capire quali siano i costi diretti, mentre molto spesso non si riescono a valutare appieno quelli indiretti. Infatti nei costi indiretti andrebbero valutati tutti quelli derivanti dalle cure delle complicanze, dal mancato guadagno nel periodo di cura per la paziente ed il partner, ma anche quelli di trasferta per chi si reca in un'altra città o addirittura in un'altra regione o nazione. Da questo si capisce bene quanto diventi difficile conoscere il costo a carico del SSN per ogni bambino nato. Vi sono infatti diversi costi imputati ai trattamenti per se e ai trattamenti delle complicanze da parte di ciascuna Regione e addirittura di ciascuna Azienda Ospedaliera. Non è compito di questo Tavolo stabilire con esattezza il costo di ciascun

bambino nato da fecondazione assistita, ma abbiamo tentato di stabilire almeno quello che è lo sforzo economico che ogni paziente deve sopportare per avere un bambino, se decidesse di sottoporsi ad un trattamento pagando direttamente i costi. Nello stesso tempo avere la percezione di quanto la coppia può risparmiare quando il SSN si prende carico del costo del trattamento sia erogandolo presso i propri ospedali, sia comprando le prestazioni delle strutture private (privato convenzionato).

Generalmente, il costo-efficienza per un trattamento di fecondazione assistita è espresso come la media dei costi diretti dei trattamenti per bambino nato. Quindi si calcola il costo totale di tutti i trattamenti effettuati diviso per il numero di bambini nati. Se guardiamo ai costi nel mondo si passa dai 35000 Euro negli USA ai 20000 Euro del Giappone (Collins 2002; Chambers et al 2009).

Come è comprensibile, questi costi variano al variare dell'età della donna. Il National Institute for Clinical Excellence inglese (NICE) nel 2004 indicava che il costo per bambino nato non cambiava di molto tra i 24 anni (17000 Euro) e i 33 anni (18500 Euro). Dopo questa età, però, i costi aumentano di molto, fino ad arrivare a 54000 Euro in pazienti di 42 anni.

La Società Italiana di Fertilità e Sterilità e Medicina della Riproduzione (SIFES-MR), come riportato in questo documento, ha effettuato e poi presentato al Tavolo Tecnico PMA del Tavolo Stato-Regioni uno studio multicentrico sui risultati ottenuti cumulativamente dopo cicli su fresco e cicli di scongelamento degli oociti ed embrioni conservati. Sulla base di questi risultati abbiamo sviluppato un'analisi economica per poter stabilire il costo per bambino nato.

L'analisi si basa sul cosiddetto *out of pocket* (OOP), cioè la cifra che una coppia spende *di tasca propria* per avere un bambino. In questa valutazione non sono compresi i costi dei farmaci per l'induzione dell'ovulazione, perché, come è noto, in Italia questi farmaci sono forniti dal SSN. La media dei costi che i pazienti pagano nei centri privati in Italia è risultata la seguente:

- 4000 Euro per il ciclo fresco;
- 300 Euro per il congelamento degli oociti;
- 950 Euro per il ciclo di scongelamento degli oociti;
- 600 Euro per lo scongelamento degli embrioni.

Lo studio ha esaminato 7637 cicli effettuati, 2711 congelamenti, 401 scongelamenti di oociti e 2156 scongelamenti di embrioni. Sono nati 1619 bambini dai cicli su fresco e 325 dai cicli di scongelamento per un totale di 1944 bambini nati.

Il costo per bambino nato su ciclo fresco è risultato di 18868 Euro, quello su ciclo da scongelamento di 7655 Euro. Il costo per bambino nato cumulativamente (fresco + scongelato) è di 16994 Euro.

Nel caso in cui si prenda in considerazione solo il ciclo fresco, facendo una valutazione per fasce di età, si osserva un costo di 13611, di 16586 e di 35329 Euro rispettivamente nelle donne con età inferiore ai 35 anni, tra 35 e 38 e tra 39 e 42 anni. Considerando invece l'utilizzo degli oociti o embrioni congelati i costi sono di 6585, 7447 e 13095 Euro rispettivamente nelle tre classi di età. Il calcolo poi del costo per bambino nato, prendendo in considerazione il risultato clinico cumulativo, risulta essere di Euro 12234 sotto i 35 anni, Euro 15106 tra i 35 e i 38 ed Euro 32916 tra i 39 e i 42 anni.

E' subito facile capire quanto sia importante conservare gli oociti e gli eventuali embrioni in sovrannumero per poter aumentare le possibilità cumulative di avere un nuovo nato e di conseguenza abbassare il costo di spesa.

Non esistono attualmente dati costo beneficio calcolati su base nazionale e quindi su tutti i cicli effettuati in Italia. Esistono però i dati del Registro PMA dell'Istituto Superiore di

Sanità. Nell'anno 2012 sono stati effettuati in Italia 55505 cicli a fresco, 7967 congelamenti, 2189 cicli di scongelamento di oociti e 6513 cicli di scongelamento di embrioni sono nati 8680 bambini su ciclo fresco e 1138 dopo ciclo di scongelamento di oociti o embrioni (relazione Ministro della Salute 2012).

Abbiamo applicato i costi medi "Out of Pocket" a questi dati e complessivamente abbiamo trovato che il costo per bambino nato è stato di 25578 Euro su ciclo a fresco e 7362 Euro dopo ciclo di scongelamento. Considerando il numero cumulativo di bambini nati, il costo per ciascun bambino è di 23467 Euro. Va specificato che il dato cumulativo in questo caso è semplicemente la somma tra i bambini nati da metodiche a fresco e quelli da metodiche dopo scongelamento. Non un vero e proprio risultato cumulativo su ciclo iniziato, ma comunque un dato sulla attività nazionale complessiva. I dati del registro non sono raccolti ciclo per ciclo e per questo i risultati di gravidanza cumulativa non possono essere paragonati a quelli dello studio condotto da SIFES-MR; non possiamo quindi e non vogliamo confrontare i due costi, ma certamente possiamo fare le seguenti valutazioni:

- le risorse economiche impiegate per un ciclo di PMA, siano esse gravanti sulla coppia di pazienti o sul SSN, hanno maggior effetto se il centro è in grado di offrire il congelamento degli oociti e degli eventuali embrioni soprannumerari; infatti il costo di un bambino nato è sempre più alto se si considera solo il ciclo a fresco rispetto al ciclo cumulativo fresco e congelati;
- il fatto che i dati del Registro portino ad un più alto costo per bambino nato è dovuto al fatto che alla raccolta dei dati partecipano anche Centri che non effettuano nemmeno un ciclo di congelamento e/o di scongelamento in un anno di attività. Questa metodologia di trattamento infatti porta ad uno spreco di gameti e di risorse economiche;
- questi dati andrebbero assolutamente resi noti ai pazienti oltreché alle Istituzioni affinché tutti siano consapevoli di quali sono oggi gli strumenti utili per ottenere un bambino nato ad un costo minore;
- i dati relativi ai costi per fascia di età aiutano ad aumentare la percezione nei pazienti di quanto sia economicamente dispendioso avere un figlio sopra i 40 anni.

5.3 L'infertilità: profili giuridici a partire dalla legge n. 40 del 2004

La materia della procreazione medicalmente assistita è regolata dalla legge n. 40 del 2004, *Norme in materia di procreazione medicalmente assistita*, che costituisce la prima forma di regolamentazione organica della materia delle tecniche di fecondazione artificiale.

Questa disciplina è intervenuta in una situazione nella quale, in Italia, la procreazione medicalmente assistita di tipo omologo (ovvero con utilizzo dei gameti maschili e femminili interni alla coppia) era già praticata sia nei centri pubblici che in quelli privati, mentre le tecniche di procreazione artificiale di tipo eterologo (ovvero con utilizzo di gameti esterni alla coppia) soltanto in quelli privati. A quest'ultimo riguardo, le tecniche di PMA di tipo eterologo venivano praticate nel rispetto dei limiti stabiliti dalla regolamentazione allora vigente, ricavabile dalla Circolare Ministeriale Degan (1985), che vietava tali tecniche nei centri pubblici, dalla Circolare Donat-Cattin (1987), in seguito sostituita dalla Circolare De Lorenzo, dal Decreto dell'allora Ministro della Sanità, Bindi (1997) – che prescriveva, tra gli altri, il principio di gratuità della donazione dei gameti – ed, infine, dal Codice Deontologico Medico del 1998 (art. 42).

A partire dai lavori preparatori e dall'entrata in vigore della legge n. 40 del 2004, sono emersi alcuni profili critici della stessa normativa, che hanno avuto come primo esito una tornata referendaria già nell'anno successivo all'approvazione della legge stessa. La Corte costituzionale in quella occasione ha respinto il quesito totalmente abrogativo, ribadendo la necessità di una legge che regolasse la materia, ma ha ammesso i quattro quesiti che miravano ad abrogare i limiti più significativi della legge. Al referendum, come è noto, non venne raggiunto il quorum dei votanti, anche per l'aperta dichiarazione per l'astensione dei sostenitori della legge stessa, che rimase quindi invariata.

Queste stesse disposizioni della legge n. 40 sono state in seguito oggetto di numerosi giudizi davanti ai giudici comuni e amministrativi, nonché alla Corte costituzionale e alla Corte Europea dei Diritti dell'Uomo. Permangono, peraltro, alcune disposizioni della legge n. 40, che non hanno ancora formato oggetto, in particolare, di un giudizio di legittimità costituzionale oppure rispetto alle quali si attende l'imminente decisione del Giudice costituzionale.

A. I requisiti soggettivi per l'accesso alle tecniche medicalmente assistite.

Con riguardo ai requisiti soggettivi, l'art. 5 della legge n. 40 prevede che possano accedere alle tecniche procreative le coppie che sono formate da persone di sesso diverso, sposate o conviventi, in età potenzialmente fertile, maggiorenni ed entrambe viventi. Attraverso la previsione di questi requisiti, la legge n. 40 ha inteso avvicinare il più possibile la procreazione assistita a quella naturale.

In particolare, la disciplina non consente di applicare le tecniche assistite alle coppie che si trovano in una età considerata non potenzialmente fertile.

Tale disposizione e dunque i limiti soggettivi di accesso alla procreazione assistita non sono stati oggetto di giudizi comuni né di questioni di legittimità costituzionale davanti alla Corte costituzionale.

B. I requisiti oggettivi di accesso alle tecniche assistite.

Con riferimento ai requisiti oggettivi, la legge n. 40 agli artt. 1 e 4 ha previsto una serie di disposizioni che regolano l'accesso alle tecniche. In particolare, infatti, la legge n. 40 consente l'accesso alla procreazione assistita solo alle coppie cui sia stata diagnosticata una condizione di infertilità o sterilità e laddove non vi siano altri metodi terapeutici efficaci per rimuovere le cause di sterilità o infertilità.

In questa prospettiva, dunque, la legge, nel suo impianto originario, ha previsto l'obbligo della creazione di un numero massimo di tre embrioni e l'obbligo dell'unico e contemporaneo impianto in utero dei medesimi (art. 14); ha disposto che non si possa differire il trasferimento in utero in ragione del pregiudizio alla salute della donna (art. 14) e che il consenso della coppia alla procreazione assistita non possa essere revocato a seguito della creazione degli embrioni (art. 6); ha previsto un generale divieto di manipolare gli embrioni anche a fini di ricerca scientifica (art. 13).

Inoltre, e su tale aspetto si tornerà successivamente, la legge n. 40 e le Linee guida del 2004 hanno limitato la possibilità di effettuare la diagnosi genetica preimpianto, consentendo solo quella di tipo osservazionale.

Da ultimo, la legge n. 40 ha posto il divieto di surrogazione di maternità e di commercializzazione degli embrioni (art. 12) e il divieto di ricorrere a gameti esterni alla coppia (cd. fecondazione eterologa, art. 4).

B.1. La fecondazione omologa.

Al fine di evitare la formazione di embrioni sovranumerari, la legge n. 40 prevedeva un numero massimo di tre embrioni da formare e trasferire in utero successivamente con un unico e contemporaneo impianto (art. 14).

Rispetto a questa previsione, è intervenuta la Corte costituzionale che con la nota sentenza n. 151 del 2009 ha dichiarato l'illegittimità costituzionale dell'art. 14, con ciò eliminando, oltre all'obbligo dell'unico e contemporaneo impianto, anche il limite rigido di tre embrioni e demandando al medico la valutazione del numero strettamente necessario di embrioni da creare per il caso concreto.

Con la medesima sentenza, inoltre, la Corte costituzionale ha modificato una ulteriore previsione della legge n. 40, che prevedeva che si potesse differire il trasferimento in utero solo per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione (art. 14).

La Corte costituzionale ha dichiarato l'illegittimità costituzionale della previsione, nella parte in cui non consente il differimento del trasferimento anche nel caso in cui il pregiudizio per la salute della donna sia prevedibile al momento della fecondazione, così consentendo al medico, anche in questo caso, di procedere alla più corretta e idonea valutazione del caso concreto.

Rimane aperto però il problema, non risolvibile dalla Corte e non ancora risolto dal legislatore, degli embrioni crioconservati "in stato di abbandono".

B.2. La fecondazione eterologa.

La legge n. 40 all'art. 4, terzo comma, prevedeva un divieto assoluto di ricorso alla donazione di gameti sia femminili sia maschili esterni alla coppia che accede alle tecniche di procreazione assistita.

Rispetto a questo divieto, è intervenuta la Corte costituzionale che, con la sentenza n. 162 del 2014, ha ritenuto tale divieto incostituzionale, in quanto lesivo del diritto all'autodeterminazione delle coppie sterili e infertili in relazione alle proprie scelte procreative e, più in generale, familiari; discriminatorio rispetto alle coppie che presentavano un grado di sterilità e infertilità minore e che potevano avere accesso alle tecniche di tipo omologo; lesivo del diritto fondamentale alla salute; e idoneo a determinare un'ulteriore disparità di trattamento, di tipo economico, tra coppie sterili o infertili che dispongono di risorse finanziarie sufficienti per sottoporsi ai trattamenti all'estero e quelle che, viceversa, ne risultano sprovviste.

A seguito della caducazione del divieto e in relazione alla conseguente legittimità del ricorso a tale tipo di tecnica, è stata inserita nel maxi-emendamento alla Legge di Stabilità anche l'istituzione del Registro nazionale dei donatori di gameti, al fine di poter garantire la tracciabilità completa delle donazioni dal donatore al nato e viceversa.

B.3. La diagnosi genetica preimpianto.

La legge n. 40 del 2004 non disciplina esplicitamente la diagnosi genetica preimpianto, ma da una sua lettura sistematica si possono evincere importanti indicazioni al riguardo.

L'art. 13, da una parte, vieta qualsiasi sperimentazione sugli embrioni e consente la ricerca clinica e sperimentale su di essi laddove si perseguano finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche ad essa collegate volte alla tutela della salute e allo sviluppo degli embrioni e quando non vi siano altre metodologie. Sulla scia di questa

previsione, le prime Linee guida del 2004 restringevano la possibilità di questo esame al solo tipo osservazionale. Dall'altra parte, la legge n. 40 prevede che la coppia possa chiedere di essere informata sullo stato di salute degli embrioni prodotti e da trasferire nell'utero (art. 14).

In questo quadro, nei primi anni dopo l'entrata in vigore della legge si è dibattuto sul problema della sussistenza o meno di un divieto in tal senso nell'ambito della legge.

Così, alcuni giudici comuni hanno riconosciuto la possibilità di effettuare la diagnosi genetica preimpianto (Tribunali di Cagliari e di Firenze, 2007), mentre il TAR Lazio nel 2008 ha annullato la disposizione delle Linee guida del 2004 che limitava al solo tipo osservazionale la diagnosi genetica preimpianto. A fronte dell'annullamento di questa disposizione, le Linee guida ministeriali del 2008 non contengono più tale limitazione.

La situazione attualmente è complessa e presenta molte criticità: la originaria incertezza interpretativa, pur essendo oramai la casistica giurisprudenziale orientata a favore della legittimità della diagnosi, ha condotto alcuni centri medici a effettuare questo tipo di esami e altri a rifiutarlo.

Tale questione, peraltro, presenta un indubbio profilo di collegamento rispetto a quella attualmente pendente davanti alla Corte costituzionale con riguardo al divieto di accesso alle tecniche e dunque alla diagnosi preimpianto per le coppie né sterili né infertili, ma portatrici di gravi malattie genetiche (questione già affrontata dalla Corte Europea dei Diritti dell'Uomo nel caso Costa e Pavan c. Italia, in cui ha rilevato un profilo di incoerenza fra il divieto di diagnosi genetica preimpianto per questa categoria di coppie e la legge n. 194 che in presenza di determinate patologie consente l'interruzione volontaria di gravidanza).

Al riguardo il Tribunale di Salerno (2010) ha riconosciuto il diritto di accesso alle tecniche e dunque alla diagnosi genetica preimpianto a una coppia né sterile né infertile, ma portatrice di gravissima malattia genetica. Il Tribunale di Roma (2014) da un lato ha dato diretta esecuzione alla decisione della Corte Europea dei Diritti dell'Uomo nel caso Costa e Pavan, mentre nell'ambito di un altro giudizio ha deciso di sollevare la relativa questione di legittimità costituzionale.

Nel momento in cui si sta lavorando al presente documento si è quindi in attesa del pronunciamento della Corte costituzionale, che potrebbe consentire un chiarimento definitivo in questo particolare ambito.

Profili giuridici e profili etici. Considerazioni conclusive.

Occorre considerare come l'approccio a una materia peculiare come la procreazione medicalmente assistita, laddove viene in particolare rilievo il rapporto fra evoluzione scientifica e disciplina normativa, richieda di non contrapporre un valore contro l'altro, bensì un adeguato bilanciamento fra le diverse posizioni giuridiche che vengono in rilievo e, quindi, fra i diritti dei soggetti coinvolti.

Mentre il primo intervento della Consulta ha lasciato sostanzialmente intatta l'impalcatura della legge, riconoscendo però al medico il suo ruolo centrale nel rapporto con la donna e la coppia nello stabilire il più appropriato percorso di Pma, la sentenza 162/2014 rappresenta senza dubbio una modifica radicale della legge 40 stessa. La fecondazione eterologa infatti non è una mera variante tecnica dell'omologa, ma introduce una modifica radicale nei concetti di filiazione e genitorialità, con l'introduzione del "donatore/donatrice" di gameti, che consente per la prima volta la doppia figura di madre "genetica" e "gestazionale".

Nell'attesa dei prossimi, annunciati pronunciamenti della Consulta, che potrebbero introdurre altre modifiche sostanziali alla legge 40, va ricordato comunque che in tali

ambiti sarebbe preferibile sempre che modifiche di questo tipo fossero introdotte dal legislatore, anziché dalle Corti, che pur legittimamente si sono pronunciate. Con specifico riguardo alla Pma, infatti, sono in gioco diverse visioni culturali, religiose e soprattutto antropologiche di fronte alle quali sono i rappresentanti eletti della cittadinanza tutta ad essere innanzitutto legittimati a esprimersi e a stabilire le regole di governo.

Gli interventi dei giudici, chiamati a rispondere a specifici quesiti, rischiano da un lato di operare semplificazioni eccessive, e dall'altro a effettuare interventi e modifiche sui testi normativi che ne risultano frammentati, lacunosi, e che richiederebbero ulteriori interventi del legislatore per essere applicati correttamente (v. le problematiche aperte dalla sentenza 162 riguardo l'attuazione della sentenza stessa dal punto di vista strettamente sanitario).

In generale, comunque, il giudice costituzionale ha affermato che nelle materie di pratica terapeutica centrale deve rimanere il "posto" della scienza, che non può essere occupato né da determinazioni rigide "dall'alto" contenute in una legge, né da singole decisioni giudiziarie. Così, da ultimo, si è espressa chiaramente la Corte costituzionale, nella decisione n. 274 del 2014, sul c.d. caso Stamina. Il giudice costituzionale ha specificato che "decisioni sul merito delle scelte terapeutiche, in relazione alla loro appropriatezza, non potrebbero nascere da valutazioni di pura discrezionalità politica del legislatore, bensì dovrebbero prevedere «l'elaborazione di indirizzi fondati sulla verifica dello stato delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite, tramite istituzioni e organismi – di norma nazionali e sovra-nazionali – a ciò deputati, dato l'essenziale rilievo che a questi fini rivestono gli organi tecnico-scientifici»".

6. LA TUTELA E LA CONSERVAZIONE DELLA FERTILITA' NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

6.1 Epidemiologia dei tumori in età fertile e impatto dei trattamenti antitumorali sulla fertilità

Ogni giorno in Italia vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 anni, pari al 3% della casistica generale (stima AIRTUM 2012), contando nel 2010 7828 nuovi casi, con netta prevalenza per il sesso femminile (4897 donne vs. 2931 uomini).

I più comuni tipi di cancro in questo sottogruppo di pazienti sono rappresentati nella donna da carcinoma della mammella, tumori della tiroide, melanoma, carcinoma del colon-retto e carcinoma della cervice uterina, mentre nell'uomo da tumore del testicolo, melanoma, linfoma non-Hodgkin, tumore del colon-retto, e tumori della tiroide.

La possibile comparsa di sterilità o d'infertilità secondaria ai trattamenti antiproliferativi e il disagio psicosociale ad essa correlato sono temi di importanza crescente, non solo in considerazione del miglioramento della prognosi nei pazienti oncologici di età pediatrica e giovanile, ma anche a causa dello spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza. In Italia la percentuale delle gravidanze registrate in donne oltre i 35 anni è passata dal 12% nel 1990 al 16% nel 1996 ed è stato stimato che sarà pari al 25% nel 2025. Nel caso di pazienti oncologici il desiderio di genitorialità si associa alla preoccupazione relativa alla prognosi oncologica, nonché al timore di possibili danni al feto quale conseguenza tardiva dei trattamenti antitumorali ricevuti prima del concepimento. Gli studi evidenziano che i pazienti infertili con pregressa diagnosi di cancro, presentano, rispetto ai pazienti infertili per altre cause, qualità di vita, depressione, ansia, funzione sessuale meno soddisfacenti.

Informazione, ricerca e multidisciplinarietà: sono questi i temi fondamentali intorno ai quali si gioca il successo di un programma integrato di preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche. Oggi non è più possibile dire "non ci ho pensato". Le tecniche di crioconservazione di ovociti, embrioni e tessuto ovarico hanno raggiunto livelli di efficienza impensabili fino a qualche anno fa. Diventa quindi prioritario che i centri che si occupano di oncologia dell'età fertile abbiano un referente che organizzi un percorso specifico per ciascuna paziente a seconda dell'età, della patologia e delle cure oncologiche previste. D'altra parte, i medici e i chirurghi oncologi devono conoscere la possibilità di riferire le pazienti per un counselling dedicato, con un rapido accesso allo specialista in medicina della riproduzione.

Chemioterapia, radioterapia e terapie biologiche hanno migliorato significativamente la sopravvivenza delle pazienti affette da tumore e la stessa terapia chirurgica, con il concetto della modulazione della radicalità e l'utilizzo di tecniche di conservazione in vivo ed in vitro della funzionalità riproduttiva. La stessa qualità di vita, viene oggi preservata da tecniche chirurgiche più conservative e che rispettano il decorso delle fibre nervose (tecnica di nerve sparing).

Sappiamo, inoltre, però, che alcuni tipi di chemioterapici, in particolare quelli che danneggiano il DNA, riducono drasticamente, il numero degli ovociti primordiali, diminuendo la cosiddetta riserva ovarica e aumentando il rischio di infertilità e menopausa anticipata.

Sappiamo però poco sui nuovi farmaci, che pure rappresentano una fetta importante dell'attuale armamentario terapeutico oncologico. Ad esempio non sappiamo nulla sulla potenziale tossicità gonadica dei nuovi antiangiogenetici, compresi gli anticorpi

monoclonali e le piccole molecole. Eppure nel normale ciclo ovarico, i fattori angiogenetici sono fondamentali per lo sviluppo e il mantenimento del corpo luteo, così come sono importanti per l'annidamento dell'embrione.

La oncologia del futuro sarà sempre più caratterizzata dalla ricerca di terapie mirate al tumore e adattate all'individuo. Non si curerà più il singolo tumore, ma ciascuna paziente riceverà un trattamento che tenga conto dell'assetto genetico della stessa, delle alterazioni genetiche ed epigenetiche del tumore e dei farmaci più adatti a ripristinare l'equilibrio fisiologico che il tumore ha alterato. Anche i meccanismi di tossicità dei farmaci potranno essere identificati a priori, caratterizzando specifiche vie metaboliche e potendo quindi scegliere a parità di efficacia il farmaco meno tossico.

Non dovrà più esistere una medicina dove ciascun specialista si occupa esclusivamente di un organo o di una patologia. La iperspecializzazione è utile solo nell'ambito di una vera multidisciplinarietà e interdisciplinarietà, dove diversi professionisti discutono insieme. La sfida della preservazione della fertilità in oncologia è anche una sfida culturale: ci si deve saper incontrare partendo da conoscenze e esperienze molto lontane, ottimizzando le risorse e creando reti virtuose, dove il ciclo della conoscenza e della collaborazione crea valore aggiunto.

I più comuni tipi di neoplasia in questi pazienti sono rappresentati nell'uomo dal tumore del testicolo, melanoma, tumore colon-rettale, linfoma non Hodgkin e tumori della tiroide, mentre nella donna da carcinoma mammario, tumori della tiroide, melanoma, carcinoma della cervice uterina, e carcinoma del colon-retto (Tab. 1).

	Tumori con maggiore incidenza nell'età tra 20 e 44 anni
Popolazione femminile	Carcinoma della mammella Carcinoma della tiroide Melanoma Carcinoma cervice Carcinoma colon e retto Linfoma non Hodgkin Carcinoma ovarico Linfoma di Hodgkin Leucemie Tumore del SNC Carcinoma dell'endometrio
Popolazione maschile	Tumore del testicolo Linfoma non Hodgkin Melanoma Carcinoma colon e retto Linfoma di Hodgkin Tumore del SNC Carcinoma della tiroide Carcinoma del polmone Leucemie Carcinoma oro-faringe Carcinoma del rene e vie urinarie

Tab 1 Tumori più frequenti nei giovani adulti (modif.AIRTUM 2008)

I trattamenti antitumorali sono associati a un elevato rischio di infertilità temporanea o permanente. Il tasso di infertilità iatrogena è variabile e dipende da più fattori: classe, dose e posologia del farmaco impiegato, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento, età e sesso del paziente, anamnesi di pregressi trattamenti per infertilità. Nelle donne, sia la chemioterapia che la radioterapia, possono compromettere o interrompere la funzionalità ovarica attraverso la riduzione del numero di follicoli determinando arresto dello sviluppo e sterilità nella bambina, perdita della fertilità nella donna adulta e menopausa precoce. La fertilità può essere compromessa da qualsiasi trattamento che riduca il numero dei follicoli primordiali, che colpisca

l'equilibrio ormonale o che interferisca con il funzionamento delle ovaie, delle tube, dell'utero o della cervice. Cambiamenti anatomici o della vascolarizzazione a carico delle strutture genitali da chirurgia e/o radioterapia possono impedire il concepimento naturale e il successo della gravidanza anche in presenza di funzione ovarica conservata e richiedere l'ausilio di tecniche di riproduzione assistita.

E' importante sottolineare come una riduzione della riserva ovarica può tradursi in minori possibilità di concepimento e in maggior rischio di menopausa precoce con una riduzione della loro fertilità anche in presenza di una attività mestruale ciclica dopo i trattamenti antitumorali.

Le pazienti con età superiore a 35-40 anni sono le più suscettibili: le ovaie di pazienti più giovani, infatti, possono sopportare dosi maggiori di farmaci citotossici. I dati delle casistiche internazionali dimostrano che l'amenorrea si verifica in una percentuale compresa tra il 20 e il 70% dei casi per donne con età inferiore a 40 anni e nel 50-100% dei casi per donne con età maggiore. L'amenorrea permanente è correlata all'età al momento del trattamento e compare, in genere, durante la chemioterapia o dopo un periodo variabile di oligoamenorrea.

In entrambi i sessi, il maggior rischio di perdita della funzione riproduttiva è associato agli agenti alchilanti, così come è altrettanto noto è l'effetto negativo di carboplatino e cisplatino. Al contrario, un basso rischio è associato a metotrexate, fluorouracile, vincristina, vinblastina, bleomicina e dactinomicina. Mentre i dati relativi al rischio da taxani non sono ancora definitivi.

La dose mediana di ciclofosfamide che può indurre amenorrea in una donna di 40 anni è di 5,2 g, diventa di 9,3g e maggiore di 20 g rispettivamente nelle donne di circa 30 anni o più giovani. La ripresa del ciclo mestruale dopo la sospensione della terapia con i vari farmaci chemioterapici non sempre si accompagna ad una contestuale ripresa dell'ovulazione e dunque ad un recupero della fertilità.

Per quanto riguarda l'uomo, alcuni studi hanno evidenziato una preesistente ridotta qualità del seme in pazienti con leucemia, linfoma, e tumore del testicolo. In seguito al trattamento del tumore maligno alcuni pazienti vanno incontro ad un miglioramento dei parametri seminali; i possibili fattori che contribuiscono all'infertilità indotta dalla neoplasia sono rappresentati dallo stato infiammatorio sistemico, dall'aumentata risposta immune, dal rilascio di citochine da parte del tumore, dallo stato febbrile e dai danni di molteplici sistemi risultanti dallo stato di malattia cronica e di malnutrizione. In aggiunta agli effetti diretti della malignità, l'infertilità può essere secondaria a neoplasie ematopoietiche che possono causare mediante meccanismi ormono-mediati alterazioni nella secrezione di LH e testosterone.

Il trattamento chirurgico del tumore testicolare è un'altra potenziale causa di perdita della fertilità. L'orchietomia rappresenta il trattamento del tumore a cellule germinali testicolare, e può essere occasionalmente utilizzata come trattamento di altre neoplasie maligne come il tumore della prostata. Tuttavia la perdita testicolare unilaterale non necessariamente esita in infertilità. È stato riscontrato un tasso di paternità del 65% in seguito all'orchietomia unilaterale per neoplasia primitiva testicolare. La chirurgia può alterare la capacità di concepire naturalmente mediante l'eiaculazione a causa del danno dei meccanismi neurologici dell'eiaculazione. La dissecazione dei linfonodi retroperitoneali, la prostatectomia, la cistectomia, la resezione del basso colon e altre forme di chirurgia pelvica possono esitare in un danno dei vasi deferenti, dei dotti eiaculatori o delle vescicole seminali, oppure in un danno dei nervi dei corpi cavernosi con conseguente disfunzione erettile, danno dei nervi autonomi e successiva disfunzione eiaculatoria ed interruzione fisica o ostruzione al passaggio del liquido seminale.

La radio e la chemioterapia possono determinare un danno dei tubuli seminiferi con interessamento degli spermatogoni e cellule del Sertoli con conseguenti effetti dannosi sulla fertilità. Bassi livelli di tossicità gonadica possono risultare in danno degli spermatogoni *pale* con preservazione degli spermatogoni *dark* e successivo ripopolamento dei tubuli seminiferi, mentre alte dosi di terapia gonadotossica possono causare apoptosi di entrambe i tipi cellulari con conseguente deplezione della linea spermatogenetica ed infertilità permanente. La suscettibilità alla radio e alla chemioterapia interessa non solo l'epoca successiva all'inizio della spermatogenesi ma tutte le età. Al contrario dell'epitelio seminifero, le cellule di Leydig sono relativamente resistenti sia alle radiazioni che alle chemioterapie, e il trattamento del cancro raramente esita in ipogonadismo clinico. L'entità del danno testicolare da radioterapia è dose dipendente. I tubuli seminiferi sono sensibili a meno di 0,1 Gy con conseguente arresto momentaneo della spermatogenesi. È stato dimostrato che incrementi di dose possono causare azoospermia di varia durata: dosi di 0,65 Gy, <1 Gy, 2-3 Gy e 4-6 Gy rispettivamente possono provocare azoospermia della durata di 9-18 mesi, 30 mesi, 5 anni e permanente. Le cellule di Leydig sono più radio-resistenti e possono essere danneggiate in seguito all'esposizione a 20-30 Gy in epoca pre e post puberale rispettivamente. L'impatto della radiazione sulle cellule germinali è direttamente correlato al frazionamento della dose e inversamente correlato all'età del paziente. Il numero più basso di spermatozoi si rileva, in genere, sei mesi dopo il completamento della terapia.

Gli agenti chemioterapici hanno una vasta gamma di impatto sulla fertilità maschile. Gli effetti della chemioterapia sono indipendenti dall'età, con anomalie cromosomiche rilevate negli spermatociti fino a 24 mesi dopo la fine del trattamento. Gli agenti alchilanti hanno il più alto rischio di provocare un danno sulla spermatogenesi; altri agenti gonadotossici sono gli agenti a base di platino, gli alcaloidi della vinca e gli inibitori delle topo-isomerasi e provocano alterazioni della spermatogenesi in modo dose dipendente. Quasi un terzo dei soggetti maschi che sopravvivono ad un cancro in età adolescenziale diventa azoospermico e un quinto oligozoospermico dopo chemioterapia.

Per quanto riguarda le donne, una dose compresa tra 5 e 20 Gy sull'ovaio è sufficiente per causare una permanente disfunzione gonadica, indipendentemente dall'età della paziente. Alla dose di 30 Gy il rischio di menopausa precoce è del 60% delle donne con età inferiore a 26 anni. Oltre i 40 anni, laddove la conta follicolare ovarica è fisiologicamente inferiore, sono sufficienti dosi di 5 o 6 Gy per provocare un danno permanente. La total body irradiation (TBI), in corso di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali, è associata ad una disfunzione gonadica permanente in più del 90% delle donne trattate, con una incidenza di gravidanza post-trattamento inferiore al 3%. L'esposizione a radioterapia può influenzare negativamente anche lo sviluppo uterino cui può seguire un maggior rischio di aborto spontaneo o un ritardo di crescita intrauterina del feto durante la gravidanza.

A differenza dell'uomo, nelle donne è più indaginoso ottenere misure attendibili di tossicità gonadica dopo i trattamenti antitumorali, soprattutto per la più difficoltosa accessibilità dell'ovaio alla biopsia. In passato, il ritorno del ciclo mestruale era considerato unico marcatore di ripresa della funzione ovarica; tuttavia, benché facile da valutare, l'attendibilità dell'attività mestruale come segno di ripresa della funzione ovarica è assai discutibile. Livelli premenopausali di estradiolo sono stati riscontrati in donne con amenorrea chemio-indotta e, viceversa, la presenza di cicli mestruali non è sinonimo di fertilità: infatti, la ciclicità mestruale può essere mantenuta anche in casi in

cui ci sia stato un danno gonadotossico rilevante che ha accelerato la fisiologica riduzione del patrimonio follicolare.

Le due tabelle seguenti riportano il rischio di riduzione/perdita della fertilità nei due sessi associato ai trattamenti chemio e radioterapici.

Tabella 2 Rischio di amenorrea permanente nelle donne trattate con chemioterapia e radioterapia (modificato da linee guida AIOM 2013)

Livello di rischio	Trattamento oncologico
Alto rischio (>80%)	Trapianto di cellule staminali ematopoietiche associato a ciclofosfamide/irradiazione totalbody o ciclofosfamide/busulfan o irradiazione di un territorio che comprende l'ovaio. CMF, CEF, CAF, per 6 cicli in donne di età > 40 anni.
Rischio intermedio	CMF, CEF, CAF per 6 cicli in donne di età tra 30 e 39 anni. AC per 4 cicli in donne di età ≥ 40 anni.
Basso rischio (<20%)	ABVD. CHOP per 4-6 cicli. CVP. AML. CMF, CEF, CAF per 6 cicli in donne di età < 30 anni. AC per 4 cicli in donne di età < 40 anni.
Rischio molto basso	Vincristina. 5-fluorouracile. Methotrexate.
Rischio sconosciuto	Irinotecano. Anticorpi monoclonali. Inibitori della tirosino chinasi. Oxaliplatino. Taxani

Tabella 3 Effetto dei differenti agenti antitumorali sulla spermatogenesi

Trattamento oncologico	Effetto sulla spermatogenesi
Radiazioni (2.5 Gy al testicolo) Clorambucil (1.4 g/m2) Ciclofosfamide (19 g/m2). Procarbazina (4 g/m2). Melphalan (140 mg/m2). Cisplatino (500 mg/m2)	Azoospermia prolungata
-BCNU (carmustina) (1 g/m2). CCNU (lomustina) (500 mg/m2)	Azoospermia nell'età adulta dopo trattamento in età Prepuberale
Busulfano (600 mg/kg) -Ifosfamide (42 g/m2 -BCNU (300 mg/m2) Mostarde azotate Actinomicina D	Azoospermia probabile, in genere data da altri agenti altamente sterilizzanti associati
Carboplatino (2 g/m2)	Azoospermia prolungata non sempre osservata a questa dose
Doxorubicina (adriamicina) (770 mg/m2) -Tiotepa (400 mg/m2) Citosina arabinoside (1 g/m2) Vinblastina (50 g/m2) Vincristina (8 g/m2)	Tossicità additiva con i farmaci sopra nel determinare una azoospermia prolungata; se non combinati con i farmaci sopra, causano solo una riduzione temporanea della conta spermatica
Amsacrina, bleomicina, dacarbazina, daunorubicina, pirubicina, etoposide, fludarabina, fluorouracile, 6-mercaptopurina, metotrexate, mitoxantrone, tioguanina	Riduzione temporanea nella conta spermatica alla dose usata negli schemi convenzionali, ma sono possibili effetti additivi
-Prednisone	Improbabile che riduca la produzione spermatica
Interferone alfa	Nessun effetto sulla produzione spermatica
Nuovi agenti: oxaliplatino, irinotecan, anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab), inibitori delle tirosino chinasi (erlotinib, imatinib), taxani	Rischi sconosciuti sulla produzione spermatica

6.2 Tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo e nella donna

Nell'uomo

I primi tentativi di congelamento del seme, da parte di Spallanzani e Mantegazza, risalgono a circa 200 anni fa, anche se si può iniziare a parlare ufficialmente di crioconservazione solo a partire dal 1946 quando Polge scopre le proprietà crioprotettive del glicerolo mentre nel 1953 vengono ottenuti da Sherman i primi successi in termini di gravidanze. La crioconservazione del seme o del tessuto testicolare rappresenta una tecnica che permette di conservare i gameti maschili per un tempo indefinito a -196°C ed, al giorno d'oggi, rappresenta un formidabile strumento per i pazienti che si sottopongono a trattamenti medici o chirurgici potenzialmente in grado di indurre sterilità e per i pazienti affetti da azoospermia secretoria o escretoria che possono accedere alle tecniche di fecondazione assistita.

Il maggiore problema biologico della crioconservazione cellulare è rappresentato dal possibile danno sui meccanismi di controllo delle attività molecolari. Infatti, tutti i processi vitali si svolgono grazie a modificazioni biochimiche che avvengono grazie a movimenti molecolari in ambiente acquoso. Se l'acqua intra ed extra cellulare viene trasformata in ghiaccio per bloccare gli spostamenti molecolari, e se il sistema biologico può essere successivamente riportato a temperatura ambiente senza che si verifichino danni cellulari, è possibile creare uno stato di "animazione sospesa", che consente la conservazione delle cellule per periodi di tempo variabili. Perchè ciò avvenga è necessario seguire specifiche procedure. Infatti, le cellule vitali esposte a basse temperature subiscono danni irreversibili che ne provocano la morte. Per ovviare a tali danni si ricorre in criobiologia a metodologie (uso di sostanze crioprotettive e idonei tempi e procedure di congelamento e scongelamento) che proteggano il materiale biologico dallo shock termico.

Per quanto riguarda l'uomo, è possibile crioconservare le seguenti matrici biologiche: liquido seminale, spermatozoi prelevati mediante aspirazione testicolare o epididimaria, frammenti di parenchima testicolare.

Il paziente che crioconserva il proprio seme deve essere sottoposto ad uno screening infettivologico (HBsAg, Ab anti-HCV, Ab anti-HIV, CMV Ab anti IgG, Ab anti IgM) al fine di evitare la potenziale dispersione di microorganismi nel contenitore di crioconservazione ed il potenziale inquinamento degli altri campioni seminali in esso contenuti.

La crioconservazione del liquido seminale come per tutte le cellule e tessuti di origine umana ad uso clinico, può effettuarsi solamente in presenza di indicazioni mediche: può avvenire esclusivamente per spontanea volontà del soggetto depositante per una futura utilizzazione personale, tramite il ricorso alla procreazione assistita omologa, o per donazione, in caso di fecondazione eterologa. E' sempre indispensabile far sottoscrivere e firmare al paziente un consenso informato; in caso di conservazione personale, deve essere precisato, fra l'altro il periodo di scadenza al termine del quale il paziente, se lo desidera, deve rinnovare il deposito, che il seme crioconservato è di proprietà esclusiva di colui che deposita e che può essere richiesto e ritirato solo dal legittimo proprietario. In caso di donazione per fecondazione eterologa, si fa riferimento alla normativa dedicata vigente.

Indicazioni alla crioconservazione del seme e del tessuto testicolare

La crioconservazione nelle “banche del seme” può essere “omologa” se viene crioconservato il seme del soggetto stesso che poi impiegherà gli spermatozoi o “eterologa” se un donatore deposita il seme che poi verrà utilizzato da una coppia estranea al donatore stesso. Le principali indicazioni alla crioconservazione omologa del seme e del tessuto testicolare sono le seguenti: patologie neoplastiche o autoimmuni che richiedono terapie in grado di causare sterilità transitoria o permanente, patologie urologiche che necessitano interventi chirurgici in grado di alterare i meccanismi dell'eiaculazione, vasectomia, lesioni del midollo spinale, programmi di fecondazione assistita.

Patologie neoplastiche

La crioconservazione del seme è diventata una tappa fondamentale nella gestione dei pazienti neoplastici che si sottopongono a terapie potenzialmente in grado di indurre sterilità. I pazienti oncologici in età fertile, pur dovendo affrontare un problema molto grave, trovano nella crioconservazione del seme non solo la speranza di una fertilità futura ma anche un sostegno psicologico per affrontare le varie fasi dei protocolli terapeutici. I progressi nella terapia anti-neoplastica e le sempre più sofisticate tecniche di fecondazione assistita hanno aperto nuove possibilità riproduttive per il maschio infertile e, quindi, la crioconservazione del seme si impone anche nei casi di liquidi seminali gravemente alterati che non avrebbero avuto nessuna possibilità di fecondare in epoca pre-ICSI. È, pertanto, imperativo informare il paziente neoplastico di questa possibilità in caso di terapie che possano ledere in modo irreversibile la capacità fecondante ed è altrettanto imperativo eseguire la crioconservazione prima dell'inizio di qualsiasi terapia che possa interferire con la spermatogenesi e con l'integrità del genoma. Peraltro, esiste il problema relativo alla possibilità che vi sia un aumento del rischio di alterazioni genetiche nella prole dei pazienti affetti da patologie neoplastiche utilizzando gameti pre-terapia. I dati provenienti dai centri di fecondazione assistita ad oggi disponibili indicano che non vi sarebbe un aumento del rischio e di malformazioni nei nati da ICSI con spermatozoi crioconservati, anche se il numero dei casi ad oggi valutati non è sufficiente per rispondere in maniera definitiva e tranquillizzante a tale domanda.

Patologie urologiche

I pazienti affetti da alcune patologie urologiche (neoplasie prostatiche, ipertrofia prostatica benigna, sclerosi del collo vescicale, ecc...) rischiano di perdere la fertilità naturale in seguito all'intervento chirurgico che può alterare i meccanismi dell'eiaculazione. In particolare, la prostatectomia si associa spesso ad eiaculazione retrograda, cioè al passaggio dello sperma, al momento dell'eiaculazione, in vescica, piuttosto che all'esterno come di norma. Essa è dovuta alla perdita del meccanismo di chiusura del collo vescicale e comporta l'impossibilità di procreare mentre si mantiene normale l'erezione. Tale condizione si verifica nell'80-90% dei pazienti operati di adenomectomia transvescicale. Ovviamente, anche in questo caso, la crioconservazione preventiva del liquido seminale, può ovviare all'eventuale impotenza generandi a cui vanno incontro questi soggetti.

Vasectomia

La vasectomia rappresenta un metodo contraccettivo invasivo e spesso irreversibile ed, ad oggi, poco utilizzato. Anche se la coppia si trova nella necessità di fare una scelta definitiva sulla sua capacità procreativa, varie circostanze (morte di un figlio o della partner, separazione dalla partner e nuovo desiderio di paternità) possono portare ad un ripensamento con conseguente desiderio di paternità con relativo trattamento di ricanalizzazione mediante vaso-vasostomia o vaso-epididimostomia. La crioconservazione in questi casi può consentire la possibilità di fertilità nel caso l'intervento di ricanalizzazione non portasse ai risultati sperati.

Lesioni del midollo spinale

Un gruppo di pazienti sicuramente meno rappresentato ed, a volte, trascurato è quello con lesioni del midollo spinale e conseguente perdita della capacità eiaculatoria. In questi casi è possibile raccogliere il seme mediante vibromassaggio applicando un intenso stimolo vibratorio a livello della superficie dorsale e ventrale del glande e sull'area peno-scrotale oppure, in caso di fallimento, mediante elettrostimolazione per via rettale; quest'ultima tecnica richiede nel 25% dei casi un'anestesia generale in particolare nei pazienti con sensibilità conservata e/o lesioni incomplete. E', quindi, una metodica complessa che richiede personale medico e paramedico adeguatamente addestrato e, non ultimo, risulta particolarmente costosa. Per tali motivi la crioconservazione del seme può offrire ai pazienti il grande vantaggio di non doversi sottoporre più volte a questi trattamenti e di potere usufruire di spermatozoi impiegabili in tecniche di fecondazione assistita.

Programmi di fecondazione assistita

La crioconservazione del tessuto testicolare può inserirsi in un programma di fecondazione assistita oppure nella biopsia testicolare, ultimo livello dell'iter diagnostico dell'azoospermia ostruttiva o secretiva. Infatti, nel primo caso consente di avere la certezza di poter utilizzare gli spermatozoi del partner al momento del prelievo ovocitario e, nel secondo caso, se affianca il prelievo bioptico eseguito a fini diagnostici, consente al paziente di non subire una seconda biopsia in sede di fecondazione assistita.

Nella donna

Le principali tecniche di preservazione della fertilità attualmente esistenti in Italia per le giovani pazienti che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali sono rappresentate da: criopreservazione di tessuto ovarico, criopreservazione degli ovociti, soppressione gonadica con analogo LH-RH, chirurgia conservativa e trasposizione ovarica. Come per tutte le cellule e tessuti di origine umana ad uso clinico, queste tecniche possono effettuarsi solamente in presenza di indicazioni mediche

La crioconservazione del tessuto ovarico o dell'intero ovaio

E' una tecnica ancora sperimentale che ha il vantaggio di non richiedere una stimolazione ormonale, e offre prospettive per preservare sia la funzione riproduttiva sia quella ormonale. Può essere effettuata in qualsiasi momento del ciclo mestruale, e permette quindi di evitare il ritardo nell'inizio del trattamento chemioterapico. La corticale

dell'ovaio contenente gli ovociti, viene conservata in azoto liquido per poi poter essere reimpiantata nella donna sopravvissuta al cancro dopo la fine dei trattamenti oncologici permettendogli una ripresa sia della funzione ormonale che riproduttiva.

Il tessuto ovarico destinato alla crioconservazione viene prelevato nel corso di un intervento di laparoscopia, trasportato in mezzi di coltura in laboratorio e quindi tagliato in strisce di pochi millimetri di dimensioni, sono criopreservate e conservate in contenitori di azoto liquido a -196°C fino allo scongelamento e successivo reimpianto. Alla completa remissione della malattia neoplastica il tessuto ovarico potrà essere scongelato e reimpiantato nella paziente.

La crioconservazione del tessuto ovarico è una tecnica molto promettente. La percentuale di ripresa della funzionalità ovarica è del 90-100% compatibilmente con l'età della paziente e il numero di follicoli presenti al momento della crioconservazione. Necessita di un intervento chirurgico laparoscopico per il prelievo di frammenti di corticale ovarica. Nel 1996 Howatta et al hanno effettuato il primo esperimento di congelamento di tessuto ovarico umano, dimostrando la resistenza dell'ovaio alle metodiche di crioconservazione. Nel 2004 il gruppo belga di D. Donnez ha ottenuto la prima gravidanza spontanea dopo crioconservazione di frammenti ovarici ed il loro reimpianto in sede pelvica ortotopica in giovane donna affetta da linfoma di Hodgkin.

Attualmente i nati vivi dopo impianti ortotopici di tessuto ovarico crioconservato sono 30 di cui uno anche in Italia.

Nonostante i risultati incoraggianti esistono tuttavia dei possibili rischi per l'applicazione clinica della metodica: in caso di autotrapianto bisogna considerare il rischio di reimpiantare cellule neoplastiche eventualmente presenti nel tessuto ovarico congelato. Infatti nonostante la crescente sensibilità delle tecniche di biologia molecolare la presenza di cellule tumorali nel frammento ovarico da reimpiantare, nel caso di alcune neoplasie quali le leucemie, non può essere del tutto esclusa. Un recente studio riporta una incidenza del 1,3% (5/391) di riscontri positivi per cellule maligne in campioni istologici di tessuto ovarico analizzati prima della crioconservazione. In questo studio tutti i campioni positivi appartenevano a pazienti con tumori ematologici.

Linee future di utilizzo del tessuto ovarico nei casi in cui non sia possibile reimpiantare tessuto ovarico per l'elevato rischio metastatico potrebbe essere la possibile maturazione in vitro dei follicoli isolati dal tessuto ovarico prelevato e crioconservato per ottenere da questi follicoli, ovociti da utilizzare in tecniche di procreazione medicalmente assistita. Questa metodica, che non ha ancora dato risultati utilizzabili nella pratica clinica, eviterebbe anche il ricorso all'intervento chirurgico laparoscopico necessario per il reimpianto.

La criopreservazione degli ovociti

Dal 2013 non è più considerata una tecnica sperimentale dopo le innovazioni proposte quindici anni orsono (Porcu et al 1997). Attualmente costituisce un'importante strategia di preservazione della fertilità presentata per la prima volta nel 2004 (Porcu et al 2004) . Il primo risultato clinico è stato ottenuto con la nascita di due bambine sane in una paziente resa sterile da un tumore ovarico borderline (Porcu et al., 2008), seguito dalla nascita di un bambino sano in una paziente con cancro mammario (Porcu et al, 2013).

La tecnica è indicata in pazienti che hanno la possibilità di rinviare il trattamento chemioterapico di 2 settimane e che hanno una riserva ovarica adeguata per il recupero di un numero sufficiente di ovociti. La durata della stimolazione può arrivare a 15 giorni, durante tale periodo la paziente dovrà sottoporsi a ecografie trans-vaginali e dosaggi seriati di 17-beta estradiolo per stabilire il momento opportuno per indurre l'ovulazione e

programmare il prelievo eco-guidato degli ovociti. Nei protocolli standard, l'induzione della crescita follicolare multipla inizia nei primi giorni della fase follicolare ed è quindi necessario attendere la comparsa del ciclo mestruale, cosa che in alcuni casi può ulteriormente ritardare l'inizio della chemioterapia. Per le pazienti oncologiche, sono stati quindi proposti dei protocolli che prevedono l'inizio della stimolazione in qualsiasi giorno del ciclo mestruale in cui si trovi la paziente al momento della decisione di intraprendere una preservazione della fertilità con congelamento ovocitario. Per donne con tumori ormonoresponsivi come per le pazienti affette da carcinoma della mammella e dell'endometrio sono stati sviluppati approcci alternativi di stimolazione ormonale che utilizzano tamoxifene/letrozolo, così da ridurre il rischio potenziale di esposizione ad elevate concentrazioni di estrogeni.

La somministrazione di analoghi LH-RH

durante la chemioterapia, riducendo la secrezione di FSH, sopprime la funzione ovarica e potrebbe, quindi, ridurre l'effetto tossico della chemioterapia.

In attesa di un'indagine dell' AIFA e del CSS su tale argomento che porterà alla produzione di un position paper, dati pre-clinici di laboratorio, hanno confermato tale ipotesi dimostrando che la somministrazione di LH-RH analoghi durante il trattamento con ciclofosfamide ne riduce la tossicità a livello ovarico. Gli analoghi LH-RH possono proteggere le ovaie attraverso diversi meccanismi: interruzione della secrezione di FSH e di conseguenza riduzione del reclutamento ovocitario, riduzione della perfusione utero-ovarica e attivazione dei recettori per l'LH-RH a livello gonadico. La somministrazione di LH-RH analoghi può essere eseguita contestualmente alla chemioterapia evitando rinvii sull'inizio della terapia oncologica sebbene comporti un temporaneo rialzo dei livelli ematici di estrogeni nella fase successiva alla prima somministrazione. La somministrazione di LH-RH analoghi può essere associata a sintomi da deprivazione estrogenica, comprese vampate di calore, secchezza vaginale, alterazione del tono dell'umore. Le alterazioni del metabolismo osseo sono di solito clinicamente significative per somministrazioni superiori a 6 mesi. Tali sintomi sono reversibili alla sospensione del trattamento se avviene la ripresa della funzione ovarica.

La trasposizione ovarica

consiste nello spostare chirurgicamente le ovaie lontano dal campo di irradiazione, durante il trattamento chirurgico della neoplasia. Le ovaie vengono in genere fissate nelle fosse paracoliche con sutura non riassorbibile e clip metalliche per consentire la loro identificazione da parte del radioterapista. Il tasso di successo della ovariopessi, valutato come preservazione della funzione mestruale, arriva al 70 %. Il fallimento di questa tecnica dipende dall'età della paziente (non è indicato eseguire la trasposizione ovarica in donne con età superiore ai 40 anni), dalla possibile dispersione di radiazioni al tessuto gonadico e dalla possibile alterazione della perfusione ovarica. Il riposizionamento delle ovaie al termine del trattamento non è sempre necessario. Esistono piccole serie di casi in letteratura che dimostrano il recupero della fertilità e successive gravidanze spontanee in donne con ovaie trasposte. In caso si debba ricorrere a tecniche di riproduzione assistita dopo trasposizione ovarica, il recupero degli ovociti è più complicato e richiede la necessità di riposizionare le ovaie nella pelvi. Altri limiti della tecnica sono dati dal rischio teorico di una maggiore difficoltà di diagnosi di un eventuale tumore ovarico essendo le ovaie non più palpabili clinicamente e non adeguatamente valutabili con ecografia trans-vaginale.

La terapia chirurgica conservativa

nei tumori ginecologici è proponibile in casi in cui è possibile eseguire una accurata e completa stadiazione soprattutto in pazienti in età riproduttiva desiderose di concepimento, molto motivate e disponibili a uno stretto follow-up e in centri oncologici con esperienza e protocolli di follow-up adeguati.

Carcinoma della cervice:

Il carcinoma microinvasivo (FIGO IA1) può essere trattato con una ampia conizzazione della cervice uterina con margini di resezione nel tessuto sano.

Nelle pazienti desiderose di prole con carcinoma squamoso della cervice stadi iniziali FIGO IA2-IB1, con diametro della lesione inferiore ai 2 cm, si può proporre un intervento "fertility-sparing" come la trachelectomia radicale. La trachelectomia radicale può essere eseguita per via vaginale o addominale ed è preceduta da linfodectomia pelvica per escludere casi di metastasi linfonodali precoci. Il tasso di recidiva dopo trachelectomia sembra essere sovrapponibile a quello dopo isterectomia radicale, sebbene si è osservato un aumentato rischio di aborti sia nel primo sia nel secondo trimestre (rispettivamente fino a 19% e 9,5 %) e di parti pretermine. Per evitare quest'ultima complicazione sono state proposte tecniche di cerchiaggio cervicale che mantengano la continenza a livello del segmento uterino inferiore durante la gravidanza. Inoltre si è osservata una più alta incidenza di infertilità a causa di anomalie cervicali che rendono necessario l'impiego di tecniche di riproduzione assistita.

Carcinoma dell'ovaio:

La terapia conservativa può essere proposta alle pazienti in età riproduttiva con tumore borderline confinato alle ovaie o con impianti extraovarici non invasivi che possono essere completamente asportati e va associata ad una corretta stadiazione. La fertilità nelle pazienti trattate per tumore borderline dipende prevalentemente dall'istologia e dalla stadiazione iniziale. Secondo i risultati di una recente revisione sistematica della letteratura, il tasso di concepimento spontaneo dopo terapia conservativa negli stadi iniziali è del 54 % con un basso rischio di recidiva (pari allo 0,5%). In confronto all'intervento demolitivo di istero-annessiectomia bilaterale, la frequenza di recidive ovariche è più alta, sebbene la sopravvivenza globale non risulta diminuita.

In caso di carcinoma ovarico invasivo sono pochi gruppi che hanno esperienza in questo tipo di approccio conservativo e non hanno gli stessi criteri di selezione delle pazienti. Alcuni autori usano criteri restrittivi limitando la terapia conservativa allo stadio FIGO Ia G1, altri considerano eleggibili tutte le pazienti con stadio I e qualsiasi grado di differenziazione istologica. Secondo le raccomandazioni dell'ESGO (Fertility Taskforce of the European Society of Gynecologic Oncology), la terapia conservativa nel carcinoma epiteliale dell'ovaio non dovrebbe essere proposta alle pazienti con tumori G3.

L'incidenza di ripresa di malattia dopo chirurgia conservativa nei tumori epiteliali dell'ovaio, varia nei lavori pubblicati dal 4 al 15 % ed è significativamente correlata al grading. La terapia adiuvante necessaria in alcuni casi (stadio Ia e istologia a cellule chiare, stadio Ic) può essere responsabile di una riduzione della riserva ovarica e della fertilità post-trattamento. Ci sono rarissimi casi riportati in letteratura di stimolazione ovarica e riproduzione assistita in pazienti trattate per carcinoma epiteliale dell'ovaio. Dai dati disponibili non si può trarre alcuna indicazione certa. Esiste qualche preoccupazione sulla possibilità che la manipolazione strumentale della regione pelvica per poter effettuare le tecniche di preservazione della fertilità, possa risultare in una diffusione locale della malattia.

Carcinoma dell'endometrio

Alle donne desiderose di gravidanza affette da carcinoma dell'endometrio (14% dei casi) in stadio iniziale, ben differenziato, senza segni di invasione degli spazi linfovaskolari alle biopsie, con RM negativa per invasione miometriale e dopo esclusione di patologia ovarica e/o metastatica, dopo adeguato counselling, si può offrire un trattamento conservativo con terapia ormonale a base di progesterone (medrossiprogesterone acetato e il megestrolo per via orale o lo IUD medicato al levonorgestrel).

Una recente meta-analisi riporta un'incidenza complessiva di risposta al trattamento del 76,2 % e un'incidenza di recidiva del 41% durante il follow-up. Lo stesso lavoro riporta una diagnosi di tumore ovarico nel 3,6 % delle pazienti durante il follow-up e una progressione del tumore endometriale nel 1,8% delle pazienti. Il 28% delle pazienti che ha cercato una gravidanza ha avuto almeno un bambino nato, la maggior parte dopo trattamenti di riproduzione assistita.

Il tempo necessario per una risposta completa nei vari studi varia da 1 a 15 mesi con una mediana di 3 mesi e le recidive sono state osservate fra il 6° e il 44° mese di terapia con una mediana di 19 mesi. I quesiti ancora aperti per questo tipo di approccio terapeutico riguardano il fatto che non ci sono dati per preferire uno delle terapie farmacologiche finora impiegate e quale sia la durata del trattamento prima di ricercare la gravidanza. Il follow up prevede la diagnosi istologica su campionamento adeguato con isteroscopia ogni 3 mesi.

Le pazienti giovani con tumore dell'endometrio hanno in genere patologie associate (obesità, PCOS e anovularietà) che possono determinare problemi di infertilità. In questi casi è necessario un tempestivo riferimento a specialisti della riproduzione per poter abbreviare i tempi del concepimento.

6.3 Il percorso clinico-assistenziale per la preservazione della fertilità del paziente oncologico

L'Equipe Medica multidisciplinare del Centro di Oncofertilità (andrologo, ginecologo, oncologo, endocrinologo, ematologo, psicologo) deve possedere le competenze che gli permettano di stimare la prognosi oncologica per la malattia di base, il rischio di infertilità per ciascun trattamento e valutare quando tale rischio risulti sufficientemente elevato da dover ricorrere alla conservazione dei gameti prima dell'inizio delle terapie.

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e l'America Society for Reproductive Medicine (ASRM), ha raccomandato che il counselling riproduttivo andrebbe proposto subito dopo la diagnosi e stadiazione della malattia oncologica, così da avere il tempo necessario per la scelta delle migliori strategie di preservazione della fertilità. Durante il counselling va indagato il reale interesse del paziente ad una futura gravidanza.

Il Centro di Oncofertilità deve possedere tutte le professionalità ed offrire al suo interno tutte le alternative terapeutiche per preservare la fertilità e per ripristinare la fertilità dopo la remissione della patologia di base. Il Centro deve essere in grado, dopo accurato counseling multidisciplinare, di fornire interventi di chirurgia conservativa, di crioconservare tessuti gonadici e gameti sia maschili che femminili e di processarli e reimpiantarli con tecniche di fecondazione assistita. Considerata il grado elevato di specializzazione di una siffatta struttura, è necessario individuare o istituire ex-novo un numero limitato distribuito geograficamente di Centri di Oncofertilità che rispondano a questi requisiti e che forniscano ai pazienti una risposta terapeutica esaustiva senza costringerli a peregrinazioni sanitarie alla ricerca delle diverse competenze.

Si tratta quindi di pianificare la nascita un servizio sanitario che non sia meramente un centro di fecondazione assistita o un centro oncologico o una banca del seme bensì un nuovo soggetto con tutti questi contenuti e la capacità di dialogo terapeutico interno. Ovviamente è necessario in primis educare e formare i professionisti destinati ad interagire in modo del tutto innovativo.

ABSTRACT & KEY MESSAGES

Abstract	Key messages
<p>1. Maternità e famiglia: inquadramento giuridico sulla base dei principi costituzionali ed europei Viene delineato il quadro dei principi costituzionali in tema di maternità e di famiglia, proclamati a norma degli artt. 2, 29, 30 e 31 Cost. Attraverso una breve ricostruzione delle pronunce più significative della Corte costituzionale in materia, il paragrafo si sofferma sui principali interventi del legislatore statale a sostegno della maternità e della famiglia.</p>	<p><i>La Costituzione tutela la procreazione cosciente e responsabile</i></p> <p><i>La Costituzione tutela i diritti della famiglia e garantisce speciale protezione per la maternità.</i></p>
<p>2.1 Culle vuote In Italia la bassa soglia di sostituzione nella popolazione non consente di fornire un ricambio generazionale. Il valore di 1,39 figli per donna, nel 2013, colloca il nostro Paese tra gli Stati europei con i più bassi livelli. Questo determina un progressivo invecchiamento della popolazione.</p>	<p><i>I figli sono il futuro della società</i></p>
<p>2.2 Late mothers In un passato relativamente recente la fecondità tardiva riguardava la nascita del terzo o quarto figlio. Negli ultimi anni la maternità ad età elevate accade sempre più frequentemente per la nascita del primogenito.</p>	<p><i>Essere madri da giovani è più "facile"</i></p>
<p>2.3 Istruzione e condizione professionale Il peso della cura dei bambini è molto rilevante per le donne più istruite e con lavori di responsabilità che si confrontano con alti costi opportunità e si trovano a dover ridurre la loro attività lavorativa.</p>	<p><i>Essere madri da giovani è più "facile"</i></p>
<p>2.4 L'asimmetria dei ruoli porta al rinvio Il posticipo della transizione alla genitorialità contribuisce significativamente alla misura del gap tra fecondità desiderata e fecondità effettiva per l'avvicendamento sempre maggiore a quelle età che sono anche il limite biologico alla procreazione. Il ritardo alla nascita del primo figlio implica un minor spazio di tempo, ancora disponibile, per raggiungere il numero desiderato di figli</p>	<p><i>Il rinvio porta al figlio unico, se arriva.</i></p>
<p>2.5 La strategia delle good news per vincere la paura La maternità sviluppa l'intelligenza creativa e rappresenta una straordinaria opportunità di crescita. L'organizzazione ingegnosa che serve a far quadrare il ritmo delle giornate, la flessibilità necessaria a gestire gli imprevisti, la responsabilità e le scelte implicite nel lavoro di cura, le energie che quotidianamente mette in campo una madre</p>	<p><i>Valorizzare l'esperienza della maternità: una sfida per la società</i></p>

<p>sono tutte competenze e potenziali ancora da esplorare e capire come incentivare e utilizzare al rientro al lavoro.</p>	
<p>2.6 Impatto economico della denatalità La combinazione tra la persistente denatalità ed il progressivo aumento della longevità conducono a stimare che, nel 2050, la popolazione inattiva sarà in misura pari all'84% di quella attiva. Questo fenomeno si lega senz'altro alla disponibilità di risorse in grado di sostenere l'attuale sistema di welfare, per effetto della crescita della popolazione anziana inattiva e della diminuzione della popolazione in età attiva. Tuttavia, le ultime riforme previdenziali hanno significativamente contribuito a ridurre i costi attesi legati all'invecchiamento della popolazione, consentendo nel lungo periodo di non mettere a rischio la sostenibilità del debito pubblico italiano, come si evince nel Documento di Economia e Finanza del 2015.</p>	<p><i>Le politiche nazionali dei prossimi 30 anni dovranno tenere conto dei fenomeni demografici in atto, per rendere il sistema al contempo sostenibile e garantire equità generazionale</i></p>
<p>3.1 Lo sviluppo momento chiave: Fisiologia della fertilità dall'infanzia all'età adulta Il periodo puberale è il periodo di transizione dall'infanzia all'età adulta in cui si attuano numerose trasformazioni fisiche e psicologiche, che si svolgono sequenzialmente fino al conseguimento della maturazione sessuale e della capacità di procreare. La pubertà è un momento di grande trasformazione per qualsiasi adolescente, anche quando la pubertà segue un corso 'normale'. Ci sono modifiche su quasi tutti gli aspetti della vita e quando poi la pubertà arriva presto o tardi, questo può causare ulteriori difficoltà.</p>	<p><i>La "Buona Salute Riproduttiva" comincia in giovane età</i></p>
<p>3.2 Il maschio ed i suoi spermatozoi: due soggetti da proteggere Il soggetto maschio non riceve, in genere, alcuna attenzione né di tipo educazionale né di tipo preventivo che gli consenta di giungere in modo informato e protetto all'inizio della sua vita sessuale e riproduttiva. Ancor meno, se possibile, vi è coscienza (nei genitori, nei maschi e nelle coppie) che il maschio (e il suo apparato genitale) non sono solo un oggetto di produzione di spermatozoi, ma che questa produzione può essere alterata da fattori ambientali e da tutta una serie di condizioni fisiopatologiche generali e locali. Un programma di informazione e prevenzione su larga scala potrebbe favorire l'informazione ed educare la popolazione maschile sui principali disturbi andrologici e sul ruolo della prevenzione in andrologia a partire da un corretto stile di vita.</p>	<p><i>La fertilità maschile è molto più vulnerabile di quanto non sembri</i></p>

<p>3.3 La donna ed i suoi ovociti: nascono ed invecchiano insieme</p> <p>La regolarità dell'ovulazione deriva dall'ottimo funzionamento e sincronia delle varie ghiandole endocrine che regolano l'attività ovarica. La "finestra fertile" della donna è limitata e particolarmente fragile. La capacità fertile della donna è inoltre fortemente condizionata dall'età della stessa. Gli ovociti infatti vedono ridurre la loro qualità con il progredire dell'età. L'età della donna resta il principale fattore determinante la chance riproduttiva della stessa. L'invecchiamento fisiologicamente si associa ad un'esponenziale riduzione della fecondità della donna. Questo concetto seppur universalmente riconosciuto è poco diffuso nella "popolazione generale" che tende invece a sovrastimare la fertilità della donna e ad assumere la buona ciclicità mestruale come marker di fertilità conservata</p>	<p><i>Il potenziale fertile della donna si riduce fortemente con l'età</i></p>
<p>3.4 Educazione alla sessualità dal bambino all'adolescente</p> <p>Aver cura della propria salute riproduttiva e sessuale fin dall'infanzia è indispensabile per evitare che patologie o comportamenti scorretti e dannosi possano compromettere la fertilità futura. La salute sessuale e riproduttiva è un importante aspetto della crescita e dello sviluppo in particolare in età adolescenziale.</p> <p>Gli adolescenti vanno educati a divenire autonomi e ad avere maggiore responsabilità per la propria salute ed in particolare circa la propria sessualità e funzione riproduttiva. Nella maggior parte dei casi i giovani ricevono le informazioni su sessualità e riproduzione dagli amici, seguiti dai media. La carenza di informazione, in particolare di quella "referenziata" (a vantaggio invece, di un'ampia disponibilità di dati "spazzatura" accessibili sul web), sembra essere una delle maggiori criticità. E' fondamentale anche l'azione educativa della famiglia, che può essere integrata e arricchita dal contributo di esperti e di istituzioni.</p>	<p><i>L'importanza di conoscere e aver cura della propria salute riproduttiva e sessuale fin dall'adolescenza per preservare la propria fertilità</i></p>
<p>4.1 Metabolismo e Riproduzione</p> <p>La funzione ovarica e gli aspetti metabolici dell'organismo sono fortemente correlati. Alterazioni del peso, della dieta, e dell'attività fisica possono modificare ampiamente la capacità ovulatoria e quindi la fertilità della donna</p>	<p><i>La funzione ovarica e gli aspetti metabolici dell'organismo sono fortemente correlati.</i></p>
<p>4.2 I killer invisibili: condizioni ambientali, professionali e iatrogene</p> <p>La relazione tra esposizione a tossici ambientali ed effetti avversi sulla salute è ben noto. Il sistema riproduttivo è particolarmente vulnerabile alle "interferenze" provenienti</p>	<p><i>L'ambiente, lo stile di vita e le abitudini fanno la differenza</i></p>

<p>dall'ambiente in alcuni periodi critici e sensibili dello sviluppo biologico come lo sviluppo intrauterino, l'infanzia e l'adolescenza. Il fumo di sigaretta riduce la fertilità ed aumenta il tempo necessario per ottenere la gravidanza. Spesso le cattive abitudini coesistono. La contemporanea presenza di obesità, sedentarietà, fumo di sigaretta consumo di alcool dimezzano la fertilità di una donna</p>	
<p>4.3 Le malattie sessualmente trasmissibili e la malattia infiammatoria pelvica Le infezioni pelviche, acute o subacute, possono compromettere la fertilità della donna, attraverso un danno della funzione tubarica. Sono in causa alcuni batteri trasmessi per via sessuale. L'uso corretto dei metodi di barriera e il tempestivo impiego dei presidi medici possono prevenire o ridurre, rispettivamente, i danni sulla fertilità femminile L'HIV e le epatiti non sono generalmente associate a ridotta fertilità. Probabilmente la fertilità si riduce nelle forme più severe, in caso di compromissione generale della salute. Le tecniche di PMA ed il trattamento del seme contribuiscono alla riduzione del rischio di trasmissione tra i partners.</p>	<p><i>Il preservativo e comportamenti sessuali responsabili proteggono la tua salute e fertilità</i></p>
<p>4.4 Il fibroma uterino. Una frequente minaccia alla fertilità I fibromi sono la lesione uterina più frequentemente osservata durante il periodo fertile. I miomi possono causare aumento della quantità del flusso mestruale e interferire con la riproduzione. In generale i miomi uterini possono ridurre la fertilità o causare un aumento di abortività. La relazione tuttavia è tutt'altro che lineare e dipende delle dimensioni, del numero e dalla collocazione anatomica dei miomi</p>	
<p>4.5 Endometriosi: infiammazione pelvica ed infertilità L'endometriosi si associa ad infertilità femminile oltre che ad altri sintomi che possono ridurre fortemente la qualità della vita della donna. Il trattamento medico-chirurgico della patologia può essere anche molto complesso. Un rilevante percentuale di donne con tale patologia ricorre all'aiuto medico per il concepimento</p>	<p><i>Alcune patologie ricorrenti, che riducono la fertilità, se tempestivamente diagnosticate e trattate, possono essere curate con successo</i></p>
<p>4.6 Adenomiosi Uterina. Effetti sulla fertilità e sul quadro mestruale Patologia ancora da studiare con attenzione. La relazione tra adenomiosi e subfertilità è dibattuta, ma le più recenti evidenze supportano un'associazione causale, specialmente nelle forme moderate e severe</p>	

<p>5.1 Terapie etiologiche dell'infertilità</p> <p>La terapia della sterilità femminile così come quella maschile prevede un primo approccio di cura per il ripristino della fertilità spontanea.</p> <p>Con l'eccezione della condizione di esaurimento funzionale delle ovaie (menopausa precoce), l'anovulazione può essere trattata con successo con farmaci quali il clomifene citrato e le gonadotropine. Le patologie tubariche lievi e moderate sono correggibili chirurgicamente, mentre le forme severe implicano il ricorso alla FIVET, previa asportazione della tuba affetta o sua occlusione per via laparoscopica o isteroscopica. Patologie congenite o acquisite che alterano la cavità uterina (utero settato, polipi, sinechie, miomi sottomucosi) sono correggibili per via isteroscopica, mentre l'asportazione di fibromi extracavitari deve essere valutata individualmente. L'infertilità associata a endometriosi può essere trattata mediante chirurgia o FIVET. Le due soluzioni possono avere applicazioni elettive oppure essere adottate sequenzialmente in base alle caratteristiche del caso e alla preferenza della donna.</p>	<p><i>Le disfunzioni ovulatorie si associano a buona prognosi riproduttiva e possono essere curate con successo.</i></p> <p><i>Le malattie dell'utero e delle tube possono essere curate con successo in un numero limitato di casi.</i></p>
<p>5.2 Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita</p> <p>Nella cura della sterilità femminile, in molte situazioni, le cause non sono rimovibili e la sterilità persiste. Le tecniche di PMA rappresentano in questi casi un'opportunità per procreare i cui risultati, tuttavia, diminuiscono all'aumentare dell'età della donna e quindi non sono in grado di assicurare un successo a tutte le coppie. Anche il fumo, l'obesità e i disturbi alimentari in genere possono influenzare negativamente i risultati della PMA.</p> <p>I risultati dei trattamenti di PMA sono migliori nelle donne che rispondono all'induzione della superovulazione con un numero maggiore di oociti, che consentono tra l'altro la crioconservazione aumentando le possibilità di successo cumulative e riducendo i costi.</p>	<p><i>Le tecniche di PMA rappresentano un'opzione per il trattamento della sterilità, ma non sono in grado di dare un bambino a tutti</i></p> <p><i>Anche per i trattamenti di PMA l'età della donna rappresenta il fattore che più riduce la possibilità di avere un bambino</i></p> <p><i>Dopo i 45 anni la possibilità di avere un bambino con le tecniche di PMA omologa è aneddotica</i></p>
<p>6. La tutela e la conservazione della fertilità nel paziente oncologico</p> <p>I tumori colpiscono anche in giovane età. Interrompendo quindi il progetto di genitorialità. Inoltre i trattamenti anti-tumorali possono avere una più o meno attività tossica sull'ovaio e testicolo. Team di specialisti possono fare il giusto counselling e proporre la giusta tecnica di preservazione della fertilità nei casi specifici</p>	<p><i>I pazienti oncologici possono preservare la propria fertilità, prima di iniziare le terapie</i></p>

BIBLIOGRAFIA

Bibliografia di "Culle vuote": aspetti sociali, professionali, economici ed etici

- Boivin J., Bunting L., Knowledge about infertility risk factors, fertility myths and illusory benefits of healthy habits in young people, in: Human Reproduction Vol.23, No.8 pp. 1858- 1864, Cardiff University-Wales, 2009
- Boivin J., Bunting L, Fulford B., Tsibulsk I., The role of knowledge and perceived susceptibility in intentions to optimize fertility: findings from the International Fertility Decision-Making Study, in: Human Reproduction, Vol.28, No.12 pp. 3253-3262, Cardiff University-Wales, 2013.
- Cislaghi C. La sostenibilità del sistema sanità. In: Livi Bacci M. Salute, sopravvivenza e sostenibilità dei sistemi sanitari: la sfida dell'invecchiamento demografico. 2013, Istituto Stensen: pagg. 33-48
- Comitato per il progetto culturale della Conferenza Episcopale Italiana (a cura di), Il cambiamento demografico. Rapporto-proposta sul futuro dell'Italia, Ed. Laterza, Bari, 2011.
- Daniluk., Koert E., Fertility awareness online: the efficacy of a fertility education website in increasing knowledge and changing fertility beliefs, in: Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1 -11, Cardiff University-Wales, 2014
- Egidi V. Invecchiamento, longevità, salute: nuovi bisogni, nuove opportunità. In: Livi Bacci M. Salute, sopravvivenza e sostenibilità dei sistemi sanitari: la sfida dell'invecchiamento demografico. 2013, Istituto Stensen: pagg. 13-32
- EuroStat, EU28 Population 507.4 million at 1 January 2014. Numbers of births and deaths nearly equal in the EU28 in 2013, Eurostat Press office, 2014
- Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. New England Journal of Medicine 1980;303:130-5
- Istat-Report indicatori demografici, Stime per l'anno 2013, Roma, 2014
- Ministero dell' Economia e delle Finanze - Documento di Economia e Finanza 2015 – Sezione Programmi di Stabilità dell'Italia deliberato dal Consiglio dei Ministri il 10 Aprile 2015
- Tassi di fecondità e natalità ed invecchiamento della popolazione in Italia – Atti del convegno del 12 gennaio 2008 – www.eticaeconomia.it, ultimo accesso 29 aprile 2015 <http://demo.istat.it/>, ultimo accesso 29 aprile 2015
- Ufficio Statistico del Ministero: Età Media al parto nei paesi UE 2003-2012, fonte Eurostat/Demography, Roma, 2012
- Vitullo a., Zezza R., La maternità è un master, RCS, Milano, 2014
- Volpi R., Il sesso spuntato. Il Crepuscolo della riproduzione sessuale in Occidente., Lindau

Bibliografia di Educazione sessuale nella femmina adolescente

- Boswell HB. Normal Pubertal Physiology in Females. In Female Puberty Dietrich JE (ed), Springer, 2014, XIII, 7-30.
- Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Horm Res , 2002;57 Suppl 2:2-14.
- The Society for Adolescent Health and Medicine. Sexual and Reproductive Health Care: A Position Paper of the Society for Adolescent Health and Medicine. J. Adolesc Health, 2014; 54: 491-496.

- Tinggaard J1, Mieritz MG, Sørensen K, Mouritsen A, Hagen CP, Aksglaede L, Wohlfahrt-veje C, Juul A. The physiology and timing of male puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012, 19:197-203
- Villanueva C1, Argente J. Pathology or normal variant: what constitutes a delay in puberty? *Horm Res Paediatr*. 2014;82(4):213-21.

Bibliografia di Il maschio e i suoi spermatozoi: due soggetti da proteggere

- Isidori A.M., Lenzi A. *Scrotal Ultrasound: Morphological and Functional Atlas*. Accademia Nazionale di Medicina, 2008
- Andrea Lenzi. *Guida allo Studio dell'Andrologia*. Società Editrice Universo, 2012.
- Nieschlag E. et al. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. Springer, 2010.
- Nieschlag E, Lenzi A. The conventional management of male infertility. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013.
- WHO 2010 Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, Fifth Edition, Geneva, Switzerland.
- Wolf-Bernhard Schill et al. *Andrologia Clinica*. Springer Science & Business Media, 2011.
- Wu FC. Et al. European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jul; 93(7):2737-45.

Bibliografia di La donna e i suoi ovociti: nascono ed invecchiano insieme

- Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, Sunde A, Templeton A, Van Steirteghem A, Cohen J, Crosignani PG, Devroey P, Diedrich K, Fauser BC, Fraser L, Glasier A, Liebaers I, Mautone G, Penney G, Tarlatzis B; ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2005;11:261-76.
- Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update*. 2012;18:29-43.
- La Marca A, Argento C, Sighinolfi G, Grisendi V, Carbone M, D'Ippolito G, Arsenio AC, Stabile G, Volpe A Possibilities and limits of ovarian reserve testing in ART. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13:398-408.
- Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update*. 2013;19:67-83.
- Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A; ESHRE Reproduction and Society Task Force

Bibliografia di Metabolismo e riproduzione

- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;
- Speroff L, Fritz MA *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Lippincott Williams e Wilkins, Philadelphia 2005;
- Rondanelli M, Perna S, Faliva M, Monteferrario F, Repaci E, Allieri F. Focus on metabolic and nutritional correlates of polycystic ovary syndrome and update on nutritional management of these critical phenomena *Arch Gynecol Obstet*. 2014
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome. London: RCOG;2003;

- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group; Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2008
- Turner-McGrievy G1, Davidson CR, Billings DL. Dietary intake, eating behaviors, and quality of life in women with polycystic ovary syndrome who are trying to conceive. Hum Fertil (Camb) 2014

Bibliografia di I killer invisibili: condizioni ambientali, professionali, iatrogene e cattive abitudini

- ACOG Committee opinion n 575 "Exposure to toxic environmental agents." Fertility and Sterility Vol 100, N° 4 october 2013.
- Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H. Effects of cigarette smoking on reproduction. Hum Reprod Update. 2011;17:76-95.
- Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. Fertil Steril. 2004 ;81:384-92.
- Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? Hum Reprod Update. 2012;18:525-35.
- R.Sharma et al " Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility" Reproductive Biology and endocrinology 2013, 11:66
- Snijder CA, te Velde E, Roeleveld N, Burdorf A. Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update. 2012;18:284-300.
- Naomi E. Stotland et al "Counseling Patients on Preventing Prenatal Environmental Exposures - A Mixed-Methods Study of Obstetricians" www.plosone.org June 2014 | Volume 9 | Issue 6
- P. Sutton et al "Toxic environmental chemicals: the role of reproductive health professionals in preventing harmful exposures" American Journal of Obstetrics and Gynecology September 2012.
- V.A.Tinney et al "Medical education for obstetricians and gynecologists should incorporate environmental health" American Journal of Obstetrics and Gynecology" Mounth 2014.
- Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. Hum Reprod Update. 2005 ;11:43-57.

Bibliografia di La malattia infiammatoria pelvica: un killer subdolo

- 2012 European Guidelines for the Management of Pelvic Inflammatory Disease
- M. S. Abrao, L. Muzii, R. Manara. Anatomical causes of female infertility and their management. International Journal of Gynecology and Obstetrics 123 (2013) S18-S24.
- Global Strategy For The Prevention and Control of Sexually Transmitted Infections: 2006-2015.
- Pelvic inflammatory disease. Ross. Fertil Steril (2014) pg 333-337.
- RCOG Green Top Guideline n 41 may 2012.
- Ross J, Judlin P, Jensen J; International Union against sexually transmitted infections. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS. 2014 ;25:1-7.
-

Bibliografia di Le altre malattie sessualmente trasmissibili

- Bonde U, Joergensen JS, Mogensen O, Lamont RF. The potential role of HPV vaccination in the prevention of infectious complications of pregnancy. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Nov;13(11):1307-16. doi: 10.1586/14760584.2014.944164. Epub 2014 Aug 1.
- Foresta C1, Noventa M, De Toni L, Gizzo S, Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology*. 2014 Oct 1. doi: 10.1111/andr.284
- Sexually transmitted infections in Europe 2012: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexually-transmitted-infections-europe-surveillance-report-2012.pdf>
- Savage EJ, van de Laar MJ, Galloway A, van der Sande M, Hamouda O, Sasse A, et al. Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003–2008. *Euro Surveill*. 2009;14(48):pii=19428.
- A comprehensive approach to HIV/STI prevention in the context of sexual health in the EU/EEA 2013: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/HVI-STI-prevention-comprehensive-approach-in-the-context-of-sexual-health-EU-EEA.pdf>:

Bibliografia di “AIDS, epatiti e fertilita”

- Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *Journal Reprod Immunol* 2013; 100: 20-29.
- Gimenes F, Souza RP, Bento JC, Teixeira JJV et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol* advance online publication 2014.
- Waters L, Gilling-Smith C, Boag F. HIV infection and subfertility. *International Journal of STD & AIDS* 2007; 18: 1-6.
- Dulisoust E, Du A, Costagliola et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod* 2002; 17: 2112-18.
- Vicari E, Arcoria D, Di Mauro C, Noto R, Noto Z, La Vignera S. Sperm output in patients with primary infertility and hepatitis B or C virus; negative influence of HBV infection during concomitant varicocele. *Minerva Med* 2006; 97: 65-77.

Bibliografia di “Il fibroma uterino. Una frequente minaccia alla fertilita”

- Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:357-66.
- Sunkara SK, Khairy M, Al-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010;25:418-29.
- Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Nov 14;11:CD003857.
- Zaima A, Ash A. Fibroid in pregnancy: characteristics, complications, and management. *Postgrad Med J* 2011;87:819-28.
- Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 21;10:CD004638.

Bibliografia di "Endometriosi: infiammazione pelvica cronica e infertilità"

- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:261-75.
- Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2014;348:g1752.
- Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brendes I et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life in women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012;27:1292-9.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:591-8.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-12.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;101:927-35.
- Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:79-88.

Bibliografia di Adenomioidi uterina. Effetti sulla fertilità e sul quadro mestruale

- Benagiano G, Habiba M, Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertil Steril.* 2012;98:572-9.
- Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update* 2012;18:374-92.
- Tomassetti C, Meuleman C, Timmerman D, D'Hooghe T. Adenomyosis and subfertility: evidence of association and causation. *Semin Reprod Med* 2013;31:101-8.
- Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014;29:964-77.
- Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2014;28:704-13.

Bibliografia di PMA: una grande opportunità ma non una panacea universale

- Rooney KL, Domar AD. The impact of lifestyle behaviors on infertility treatment outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014 Jun; 26(3):181-5
- Wyndham N, Marin Figueira PG, Patrizio P. A persistent misperception: assisted reproductive technology can reverse the "aged biological clock". *Fertil Steril.* 2012 May;97(5):1044-7
- Lutterodt MC1, Sørensen KP, Larsen KB, Skouby SO, Andersen CY, Byskov AG. The number of oogonia and somatic cells in the human female embryo and fetus in

- relation to whether or not exposed to maternal cigarette smoking. *Hum Reprod.* 2009 Oct;24(10):2558-66
- Ebbesen SM1, Zachariae R, Mehlsen MY, Thomsen D, Højgaard A, Ottosen L, Petersen T, Ingerslev HJ. Stressful life events are associated with a poor in-vitro fertilization (IVF) outcome: a prospective study. *Hum Reprod.* 2009 Sep;24(9):2173-82
 - Crain DA1, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C, Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ Jr. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril.* 2008 Oct;90(4):911-40

Bibliografia di Terapie dell'infertilità:

- Cfr.: S.M.S. Matthiesen, Y. Frederiksen, H.J. Ingerslev, and R. Zachariae Sress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART);, in: *Human Reproduction*, Vol.26, No.10 pp. 2763–2776, 2011 e cfr:
- H. E. Rockliff1,*; S. L. Lightman, E Rhidian, H. Buchanan2, U. Gordon and K. Vedhara A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in vitro fertilization patients in: *Human Reproduction Update*, Vol.20, No.4 pp. 594–613, 2014
- Boivin 2005 et alii, Giving bad news: it's time to stop", op. cit da La Sala et alii, , "Infertilità umana. Principi e Pratica, EDRA, 2014, Milano, pagg. 202-206).
- Capalbo A, Bono S, Spizzichino L, Biricik A, Baldi M, Colamaria S, Ubaldi FM, Rienzi L, Fiorentino F Sequential comprehensive chromosome analysis on polar bodies, blastomeres and trophoblast: insights into female meiotic errors and chromosomal segregation in the preimplantation window of embryo development. *Hum Reprod.* 2013;28(2):509-18.
- Capalbo A, Treff NR, Cimadomo D, Tao X, Upham K, Ubaldi FM, Rienzi L, Scott RT Jr. Comparison of array comparative genomic hybridization and quantitative real-time PCR-based aneuploidy screening of blastocyst biopsies. *Eur J Hum Genet.* 2014.
- Collins JA , Wrixon W, Janes LB, Wilson EH. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *New England Journal of Medicine* 1983; 309: 1201-1206.
- Clomiphene citrate. *Br Med J.* 1968 10;1(5588):363-4
- Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(3):281-9.
- Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, Selvaggi LE. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET) *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 13;10:26.
- Dreesen J, Destouni A, Kourlaba G, Degn B, Mette WC, Carvalho F, Moutou C, Sengupta S, Dhanjal S, Renwick P, Davies S, Kanavakis E, Harton G, Traeger-Synodinos J. Evaluation of PCR-based preimplantation genetic diagnosis applied to monogenic diseases: a collaborative ESHRE PGD consortium study. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(8):1012-8.

- El-Shawarby S, Margara R, Trew G, Lavery S. A review of complications following transvaginal oocyte retrieval for in-vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb)*. 2004 Jun;7(2):127-33.
- Fatemi HM, Garcia-Velasco J Avoiding ovarian hyperstimulation syndrome with the use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger. *Fertil Steril*. 2015 S0015-0282
- Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, Scott RT Jr The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril*. 2014;101(3):656-663.
- Franasiak JM, Scott RT Jr. Embryonic aneuploidy: overcoming molecular genetics challenges improves outcomes and changes practice patterns. *Trends Mol Med*. 2014;20(9):499-508.
- Franks S. Assessment and management of anovulatory infertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32(3): 639-651.
- Gardner DK, Meseguer M Rubio C, Treff NR. Diagnosis of human preimplantation embryo viability. *Hum Reprod Update* 2015.
- Harper JC, Boelaert K, Geraedts J, Harton G, Kearns WG, Moutou C, Muntjewerff N, Repping S, SenGupta S, Scriven PN, Traeger-Synodinos J, Vesela K, Wilton L, Sermon KD. ESHRE PGD Consortium data collection V: cycles from January to December 2002 with pregnancy follow-up to October 2003. *Hum Reprod*. 2006;21(1):3-21.
- Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chorionic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 729-733.
- Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen AL, Elbaek HO, Papanikolaou EG, Andersen CY. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2511-21.
- Munné S Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy and translocations using array comparative genomic hybridization. *Curr Genomics*. 2012;13(6):463-70.
- Natesan SA, Handyside AH, Thornhill AR, Ottolini CS, Sage K, Summers MC, Konstantinidis M, Wells D, Griffin DK. Live birth after PGD with confirmation by a comprehensive approach (karyomapping) for simultaneous detection of monogenic and chromosomal disorders. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(5):600-5.
- Santoro N. Mechanism of premature ovarian failure. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64 (2): 87-92.
- Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, Hong KH, Scott KL, Taylor D, Tao X, Treff NR. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2013;100(3):697-703.
- Sermon KD, Michiels A, Harton G, Moutou C, Repping S, Scriven PN, SenGupta S, Traeger- Shankaran S. Outcomes from infancy to adulthood after assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2014;101(5):1217-21
- Smith KE, Buyalos RP. The profound impact of patient age on pregnancy outcome after early detection of fetal cardiac activity. *Fertil Steril* 1996;65:35-40

- Stern JE, Brown MB, Luke B, et al. Calculating cumulative live-birth rates from linked cycles of assisted reproductive technology (ART): data from the Massachusetts SART CORS. *Fertil Steril* 2010; 94:1334-40.
- Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011;26:1768-1774.
- Synodinos J, Vesela K, Viville S, Wilton L, Harper JC. ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004. *Hum Reprod*. 2007;22(2):323-36.
- Treff NR, Fedick A, Tao X, Devkota B, Taylor D, Scott RT Jr. Evaluation of targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic diagnosis of monogenic disease. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1377-1384.
- Umranikar A, Parmar D, Davies S, Fountain S. Multiple births following in vitro fertilization treatment: redefining success. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Oct;170(2):299-304
- van Loendersloot LL1, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010. 16(6):577-89.
- Wells D, Fragouli E, Kaur K, MunneJamie Grifo S , Glassner M, Taylor JC, Clinical utilisation of a rapid low-pass whole genome sequencing technique for the diagnosis of aneuploidy in human embryos prior to implantation *J Med Genet* 2014;51:553-562.

Bibliografia di I costi della PMA: uno studio iniziale

- Collins J. An international survey of the health economics of IVF and ICSI. *Hum. Reprod Update* 2002; 8:265-277
- Chambers GM, Sullivan EA, Ishihara O, Chapman MG, Adamson GD. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fertil Steril* 2009;91:2281-2294
- NICE. National Collaborating Centre for Women's Health, Clinical Guideline II, Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. London 2004
- Relazione del Ministro della Salute al Parlamento - Attività anno 2012 centri di procreazione medicalmente assistita

Bibliografia di Infertilità profili giuridici sulla legge n. 40 del 2004, dalla sua entrata in vigore ad oggi:

- R. Villani, La procreazione assistita. La nuova legge 19 febbraio 2004, n. 40, Giappichelli, Torino, 2004.
- F. Santosuosso, La procreazione medicalmente assistita. Commento alla legge 19 febbraio 2004, n. 40, Giuffrè, Milano, 2004.
- M. Dogliotti, A. Figone, Procreazione assistita, fonti, orientamenti, linee di tendenza. Commento alla legge 19 febbraio 2004, n. 40, Biblioteca del diritto di famiglia, Ipsoa, 2004.
- N. Zanon, A. Celotto (a cura di), La procreazione medicalmente assistita. Al margine di una legge controversa, FrancoAngeli, Milano, 2004.

- E. Dolcini, "Embrione, pre-embrione, ootide: nodi interpretativi nella disciplina della procreazione medicalmente assistita", in Rivista italiana di diritto e procedura penale, 2004, p. 458 e ss.
- C. Casonato, E. Camassa (a cura di), La procreazione medicalmente assistita: ombre e luci, Università degli Studi di Trento, 2005.
- M. D'Amico, I diritti contesi, FrancoAngeli, Milano, 2008, p. 38 e ss.
- M. D'Amico, M.P. Costantini, M. Mengarelli, Diritti traditi. La legge 40 cambiata dai cittadini, L'Asino d'Oro, Roma, 2015.

In tema di fecondazione medicalmente assistita di tipo omologo e sulla decisione della Corte costituzionale n. 151 del 2009:

- M. D'Amico, I. Pellizzone (a cura di), I diritti delle coppie infertili il limite dei tre embrioni e la sentenza della Corte costituzionale, FrancoAngeli, Milano, 2010.
- M. Manetti, "Procreazione medicalmente assistita: una political question disinnescata", in Giurisprudenza costituzionale, 2009, p. 1688 e ss.
- C. Tripodina, "La Corte costituzionale, la legge sulla procreazione medicalmente assistita e la 'Costituzione che non vale più la pena difendere'", in Giurisprudenza costituzionale, 2009, p. 1700 e ss.
- E. Dolcini, "Embrioni nel numero "strettamente necessario": il bisturi della Corte costituzionale sulla legge n. 40 del 2004", in Rivista italiana di diritto e procedura penale, 2009, p. 950 e ss.

Sul divieto di fecondazione cd. eterologa e sulla vicenda processuale che ha condotto alla decisione n. 162 del 2014:

- M. D'Amico, B. Liberali (a cura di), Il divieto di donazione dei gameti, Fra Corte costituzionale e Corte Europea dei Diritti dell'Uomo, FrancoAngeli, Milano, 2012.
- M. D'Amico, B. Liberali (a cura di), La legge n. 40 del 2004 di nuovo a giudizio, FrancoAngeli, Milano, 2012.
- Gli scenari futuri del divieto di fecondazione eterologa fra Corte costituzionale, giudici comuni e Corte EDU, Notizie di Politeia, XXIX, 109, 2013.

A commento della sentenza della Corte costituzionale n. 162 del 2014:

- M. D'Amico, M.P. Costantini (a cura di), L'illegittimità costituzionale del divieto della "fecondazione eterologa", FrancoAngeli, Milano, 2014.
- A. Morrone, "Ubi scientia ubi iura", in Consulta Online Studi, 2014.
- A. Ruggeri, "La Consulta apre all'eterologa, ma chiude, dopo averlo preannunziato, al 'dialogo' con la Corte Edu", Forum costituzionale, 2014.
- G. Sorrenti, "Gli effetti del garantismo competitivo: come il sindacato di legittimità costituzionale è tornato al suo giudice naturale (a margine di Corte cost., sent. n. 162/2014)", in Consulta Online Studi, 2014.
- S. Penasa, "Nuove dimensioni della ragionevolezza? La ragionevolezza come parametro della discrezionalità legislativa in ambito medico-scientifico", in Forum costituzionale, 2014.

In tema di diagnosi genetica pre-impianto e a commento della sentenza della Corte europea dei diritti dell'uomo, *Costa e Pavan c. Italia*:

- M. D'Amico, "La legge italiana e la diagnosi delle malattie genetiche", in G. Ragni (coordinato da), *Diagnosi genetica pre-fecondazione sul primo globulo polare dell'ovocita*, Editeam, 2011, p. 1 e ss.
- B. Liberali, "La diagnosi genetica preimpianto fra interpretazioni costituzionalmente conformi, disapplicazione della legge n. 40 del 2004, diretta esecuzione delle decisioni della Corte europea dei diritti dell'uomo e questioni di legittimità costituzionale", in *Rivista AIC*, n. 2 del 2014.
- C. Nardocci, "La Corte di Strasburgo riporta a coerenza l'ordinamento italiano, fra procreazione artificiale e interruzione volontaria di gravidanza. Riflessioni a margine di *Costa e Pavan c. Italia*", in *Rivista AIC*, n. 1 del 2013.

Bibliografia di "La tutela e la conservazione della fertilità nel paziente oncologico"

- AIOM 2013. Linee guida di preservazione di infertilità nei pazienti oncologici. Edizione 2013
- Fabbri R, Primavera MR, Marsella T, Porcu E, Venturoli S, Flamigni C. Ovarian tissue cryopreservation. *Assisted Reproduction Reviews*, 8 (4), 1-5, 1998.
- I numeri del cancro in Italia 2014. AIRTUM. Intermedia Editore giugno 2014
- Lange S, Tait D, Matthews M. Oncofertility: an emerging discipline in obstetrics and gynecology *Obstet Gynecol Surv*. 2013;68:582-93.
- Longhi A, Porcu E, Petracchi S, Versari M, Conticini L, Bacci G. Reproductive functions in female patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for localized osteosarcoma of the extremity. *Cancer*. Nov 1; 89 (9), 1961-1965, 2000.
- E Porcu, F Fabbri, L Notarangelo, C Zacà, FL Dallari, S Grassi, L Cipriani, Fertility preservation with oocyte storage in borderline ovarian tumor. *British Gynaecological Cancer Society*, London 5th-6 th July 2012
- E Porcu, F Fabbri, L Notarangelo, C Zacà, FL Dallari, S Grassi, L Cipriani, - Oocyte freezing for fertility preservation in breast cancer patients. *British Gynaecological Cancer Society*, London 5th-6 th July 2012
- Porcu E. Freezing Of Oocytes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 11, 297-300, 1999.
- Porcu E, Fabbri R, Damiano G, Fratto R, Giunchi S, Venturoli S. Oocytes cryopreservation in oncological patients. *European Journal of Obstetrics and Gynecology, and Reproductive Biology*, 113S, 14-16, 2004.
- Porcu E, Venturoli S, Damiano G, Ciotti PM, Notarangelo L, Paradisi S, Moscarini M, Ambrosini G - Healthy twins delivered after oocyte cryopreservation and bilateral ovariectomy for ovarian cancer. *Reprod Biomed Online*. 2008 Aug;17(2):265-7.
- Porcu E, Bazzocchi A, Notarangelo L, Paradisi R, Landolfo C, Venturoli S. Human oocyte cryopreservation in infertility and oncology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Dec;15(6):529-35.
- Porcu E, Notarangelo L, Fabbri F, Damiano G, Zacà C, Cipriani L. - Fifteen years of fertility preservation with oocyte storage, *Fertil Steril*, Vol 98, 3, pag. 70, 2012
- Porcu E, Bazzocchi A, Damiano G, Zacà C, Dall'ò F, Venturoli S. - Change the way you do ivf: oocyte cryopreservation is as efficient as embryo cryopreservation. *Fertil Steril*, Vol 100, 3, pag. 178, 2013

- Revelli A, Porcu E, Levi Setti P.E. Delle Piane L, Merlo D.F., Anserini P. - Is Letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor positive breast cancer? *Gynecol Endocrinol* 2013 29(11):993-996.
- Stein DM, Victorson DE, Choy JT, Waimey KE, Pearman TP, Smith K, Dreyfuss J, Kinahan KE, Sadhwani D, Woodruff TK, Brannigan RE. Preservation Preferences and Perspectives Among Adult Male Survivors of Pediatric Cancer and Their Parents. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2014 1;3:75-82.
- Trèves R, Grynberg M, Parco S, Finet A, Poulain M, Fanchin R. - Female fertility preservation in cancer patients: an instrumental tool for the envisioning a postdisease life. *Future Oncol*. 2014 May;10(6):969-74