

Premessa

Considerazioni generali sulla fertilità e sulla sterilità

Che la nascita di un bambino sia collegata con un evento biologico naturale, l'incontro di un gamete maschile con un gamete femminile all'interno del corpo di una donna, ci appare oggi talmente ovvio che facciamo fatica ad accettare l'idea che questa semplice verità biologica sia stata ignorata da tutti per secoli, sostituita soprattutto da mitologie fantasiose (e solo di tanto in tanto da qualche audace intuizione) e che i segreti della generazione siano stati del tutto svelati solo a partire dalla metà del XIX secolo.

Dunque, non era bastata l'osservazione del comportamento degli animali, né era stato sufficiente lo studio degli uomini castrati e delle donne vergini a scalfire il mistero. Acquisite le informazioni biologiche necessarie per comprendere il meccanismo della generazione, i medici si sono poi inoltrati molto timidamente in un nuovo misterioso sentiero, quello che avrebbe dovuto consentire la comprensione dei meccanismi che portano alla perdita della capacità di procreare. Agli inizi del novecento, la sterilità era considerata un problema quasi esclusivamente femminile, dovuto prevalentemente all'impervietà del canale cervicale o a condizioni che oggi sappiamo essere assolutamente innocue, come la retroversoflessione dell'utero. Uno dei pochissimi interventi utilizzati per favorire la fertilità agli inizi del 900 consisteva nell'inserire un tubetto traforato nel canale cervicale (lasciandolo in situ per 5-7 giorni) al duplice scopo di stimolare un presunto e immaginario centro uterino dell'ovulazione e di aprire agli spermatozoi una porta che si considerava semichiusa. Una seconda possibilità terapeutica veniva attribuita all'azione taumaturgica delle acque termali, sui cui effetti terapeutici a dire il vero nessuno è mai riuscito a dare un giudizio definitivo.

Fin quasi al 1930, il momento dell'ovulazione veniva collocato in tutta prossimità della mestruazione, poco prima o poco dopo. Per gran parte del XX secolo non c'è stata alcuna possibilità di eseguire un dosaggio ormonale affidabile e utile e per molti anni i laboratori sono stati in grado di dosare gonadotropine, estrogeni totali e pregnandiolo solo nelle urine delle 24 ore, con margini di errore sui quali è bene sorvolare: il primo anticorpo capace di dosare il 17β estradiolo nel sangue arrivò in Italia dall'Inghilterra nel 1970.

Dunque la clinica della sterilità è una disciplina che non ha più di 40 anni, una cosa che non si può dimenticare quando se ne esaminano difetti e qualità.

Le definizioni

In tutto il mondo, la sterilità viene definita come l'incapacità di una coppia di concepire dopo aver trascorso un certo periodo di tempo avendo rapporti sessuali con una frequenza considerata normale e senza usare alcun tipo di precauzione anticoncezionale. In questa definizione vedo già un certo numero di problemi.

Questa terminologia non è universale. In Italia, la parola sterilità indica l'incapacità di iniziare una gravidanza o di farla iniziare alla propria compagna. Si usa invece il termine "infertilità" per indicare la incapacità di avere figli vivi e in grado di sopravvivere.

Manca, nella definizione che ho riportato, un riferimento preciso alla durata di questo periodo di tempo e alla giusta frequenza di rapporti e non viene esaminato il significato "prognostico" delle parole che usiamo.

È evidente che a seconda della definizione alla quale si decide di attenersi la frequenza della sterilità in un certo Paese o in un determinato contesto sociale può cambiare notevolmente e se a ciò si aggiunge il fatto che una gran parte dei dati viene derivata da indagini fatte in Paesi finitimi dovremmo tutti usare una certa dose di prudenza quando trattiamo questo aspetto del problema; ad esempio il fatto che in Italia la percentuale di coppie sterili sia pari al 15% di quelle che cercano figli non ha un preciso riferimento bibliografico (fino a pochi anni or sono l'OMS ci assegnava solo uno striminzito 5%) e oltre a ciò non ha subito alcuna variazione da almeno trent'anni, cosa di per sé molto poco credibile.

Il concetto di sterilità è solo raramente assoluto, molto spesso ha valore soltanto relativo. Una donna operata di asportazione dell'utero e delle ovaie è sterile, visto che la ricerca scientifica non è ancor riuscita a costruire oociti a partire dalle cellule staminali e che le sperimentazioni sulla ectogenesi (l'utero artificiale) sono ancora in fase iniziale; la stessa cosa si può dire per un uomo al quale sono stati tolti i testicoli. Ma in un gran numero di casi, il concetto è solo relativo: una donna senza le salpingi può avere un figlio con la fecondazione assistita; nei testicoli di un uomo azoospermico si può trovare qualche spermatozoo che può essere utilizzato per una fecondazione assistita. Di più: un uomo al quale vengono tolti i testicoli e una donna

ovarietomizzata potrebbero aver fatto congelare i propri gameti e debbono perciò essere considerati persone potenzialmente fertili.

Se poi, per stabilire l'esistenza della condizione di "coppia sterile", ci basiamo solo sul numero di cicli mestruali nei quali è stata cercata una gravidanza (cosa che facciamo d'abitudine nel caso di sterilità sine causa) dobbiamo accettare il fatto che una certa percentuale di queste coppie, prova e riprova, un figlio riesce ad averlo spontaneamente. È dunque evidente che abbiamo commesso l'errore di considerare insieme, in prima approssimazione, coppie realmente sterili e coppie semplicemente poco fertili. Un concetto anche questo relativo, perché non tiene conto dell'età della donna. Ecco comunque una nuova parola che dobbiamo utilizzare nel nostro lavoro: ipofertilità.

Per capire cosa significa ipofertilità dobbiamo affidarci alla statistica. Se una coppia fertile vuole sapere in quanto tempo inizierà una gravidanza, per poterle dare una risposta verisimile dobbiamo avere tre informazioni (la sua età, la durata dei suoi cicli mestruali, la frequenza dei suoi rapporti sessuali) con le quali siamo in grado di costruire una curva di Gauss capace di dare una risposta statistica alla loro domanda. La curva di Gauss è una specie di figura campanulare che rappresenta il modo in cui si presentano tutti i dati biologici, dalla distribuzione dell'altezza di una popolazione ai valori normali della glicemia. Il punto più alto della curva ci dice appunto quale è la "norma" di quel dato biologico. Nel nostro caso questo numero ci indica in quale ciclo mestruale si concentra il maggior numero di successi, mentre la fine della curva precisa il termine entro il quale tutte le coppie fertili – con le caratteristiche che ho indicato – iniziano una gravidanza. Questo termine può essere di 3 cicli mestruali in coppie giovanissime e di 12 e più in quelle che giovani non lo sono.

Questa valutazione non è più possibile nei casi di ipofertilità, che si possono in qualche modo assimilare ai casi di sterilità idiopatica (due anni di ricerca di un figlio senza successo; tutti gli esami negativi). Se ne deve concludere che in questi casi le gravidanze possono arrivare, ma in modo fortuito e non prevedibile.

L'età della donna

Nella valutazione della fertilità di una coppia, riveste grande importanza l'età della donna. La ragione di questa importanza è di per sé abbastanza

nota. Anzitutto esiste un motivo biologico, di ordine genetico: la fertilità di una donna è massima nei primi anni della sua vita ginecologica, non appena i suoi cicli naturali diventano regolari e ovulatori: diciamo intorno ai 16-18 anni. Da quel momento inizia un rischio di anomalie genetiche degli oociti, che diventa progressivamente sempre più rilevante, possono comparire alterazioni del DNA, possono verificarsi danni cromosomici, insomma ogni anno che passa aumentano alcuni rischi specifici: quello di produrre feti malconformati (la probabilità di avere un bambino Down è pari a 1:1760 nelle ventenni e a 1:87 nelle quarantenni); quello di abortire (dal 12% di aborti clinici a venti anni si passa al 40% e oltre dopo i 45); quello di produrre oociti che non si fertilizzano o che, se fertilizzati, si arrestano nello sviluppo molto precocemente (e in questi casi, in cui la donna non percepisce l'inizio della gravidanza, si parla di aborti preclinici) o non producono l'embrione (sono le uova anembrionali, o uova trasparenti, che entrano nel conto degli aborti clinici).

Le linee guida dell'American Society for Reproductive Medicine (Fertility and Sterility 2006,86, Suppl4, S248) ricordano le più importanti anomalie degli oociti che sono associate al declino della fertilità dovuto all'invecchiamento: il fuso meiotico esibisce frequentemente anomalie dell'allineamento dei cromosomi e dei microtubuli; si osservano frequenti anomalie di singoli cromatidi e aneuploidie dopo la fertilizzazione. Un impatto negativo notevole dipende dalle varie forme di patologia uterina la cui frequenza aumenta con l'età, come la presenza di polipi e di fibromi.

La seconda ragione che può essere chiamata in causa per giustificare la diminuzione nel tempo della fertilità femminile è certamente connessa con la comparsa di anomalie di tipo meccanico. È infatti per lo meno probabile che il trascorrere degli anni e l'accumulo delle esperienze di vita possa essere causa di forme molto subdole di patologia, capaci di interferire soprattutto con la fertilità tubarica. Via via che gli anni trascorrono, ad esempio, è più facile che una donna si ammali di endometriosi, che compaiano fibromi, che si verifichi un fatto infiammatorio pelvico, che si renda necessario un intervento chirurgico addominale, o un raschiamento, o che si determini una interruzione di gravidanza. Sono tutte cause potenziali di sterilità e di infertilità che giocano un ruolo minore in una ventenne, ma che possono essere rilevanti in una quarantenne.

Per concludere questa parte, può essere utile un dato pubblicato da D.B. Dunson e coll. (D.B. Dunson, B. Colombo, D.D. Baird. Changes with in the

level and duration of fertility in the menstrual cycle. Human Reproduction, 2002, 17, 1399): le probabilità di iniziare una gravidanza sono pari al 30% per ciclo mestruale per le donne di età compresa tra i 27 e i 29 anni e scendono al 15% per quelle di 35-39 anni; con l'ulteriore trascorrere del tempo queste probabilità continuano a diminuire fino a fissarsi su "più di zero, vicino a zero", l'equivalente di una lotteria.

L'età dell'uomo

Il rapporto tra età e fertilità, nell'uomo, segue regole molto diverse. Si dice in genere che, se per valutare la fertilità di una donna bisogna guardare la sua carta d'identità, per considerare quella di un uomo bisogna esaminare il suo spermioγραμμα. Questo è vero solo relativamente, considerato il fatto che anche l'età degli uomini incide sui risultati delle PMA e che dopo i 40 anni peggiorano i risultati delle FIVET (E. de la Rochebrochard, Fertility and Sterility, 2006, 85, 1420).

È vero che anche per gli uomini esiste un declino della fertilità che procede con il trascorrere degli anni, ma è certamente un declino lento, che ha molte eccezioni e che consente ad uomini non più giovani (pensate a Charlie Chaplin) di avere figli in età senile. Il problema, semmai, riguarda il rapporto tra l'età del padre da un lato e patologia genetica e mortalità perinatale dall'altro.

Il ruolo dell'età del padre nei confronti dell'esito delle gravidanze è stato studiato assai meno di quello della madre, ma non è stato completamente ignorato. Esistono dati che risalgono al 1912 e che confermano l'esistenza di una relazione tra età avanzata paterna e acondroplasia, e successivamente la stessa relazione è stata confermata per alcune malattie monogeniche, come l'osteogenesi imperfetta e le sindromi di Apert, Crouzon e Pfeiffer. Secondo i genetisti queste associazioni si spiegano considerando il grande numero di duplicazioni delle cellule germinali: se se ne calcolano 23 per anno, a 50 anni sono diventate 840, il che significa molte possibili mutazioni dovute a errori nella duplicazione e alla ridotta attività degli enzimi di separazione, oltre che a una più lunga esposizione ai fattori mutageni ambientali. Alcune mutazioni possono influenzare tratti monogenici e poligenici e interferire con la salute e la sopravvivenza delle progenie: relazioni di questo tipo possono giustificare il maggior rischio di schizofrenia e di Alzheimer che correrebbero i figli di padri anziani. Il problema non è di piccole

dimensioni: negli ultimi 25 anni c'è stato un aumento del 25% degli uomini di età compresa tra i 35 e i 54 anni che hanno concepito, e la lista di possibili danni fetali (difetti di sviluppo, disordini neurologici, malattie di complessa etiologia, inclusi i tumori dell'infanzia) si è notevolmente allungata. Il numero di spermatozoi con anomalie cromosomiche aumenta in modo significativo con l'aumento dell'età.

Le aneuploidie non sembrano riguardare in modo significativo gli autosomi (come è per la sindrome di Down, ad esempio), ma certamente hanno a che fare con i cromosomi sessuali (si pensi al Klinefelter o alla sindrome di Turner) il cui rischio raddoppierebbe dopo i 50 anni.

La frequenza dei rapporti sessuali

Vediamo adesso il problema della frequenza ottimale dei rapporti sessuali, una frequenza che deve essere considerata tenendo unicamente presente la finalità riproduttiva.

Nella maggior parte dei libri di testo, compaiono ancora i dati di Mac Leod e Gold, pubblicati nel 1953 su *Fertility and Sterility*. Questi dati riguardano 428 coppie e non sono stati corretti per l'età dei partner e la durata del matrimonio, fattori che potrebbero togliere significato alla valutazione statistica (si tenga conto del fatto che dopo 6 mesi la frequenza dei concepimenti non superava il 48%). Ecco i dati, in succinto, calcolati come percentuali di gravidanza entro 6 mesi: meno di un rapporto alla settimana, 17%; 1-2 rapporti 32%; 2-3 rapporti, 46%; 3-4 rapporti 51%; più di quattro rapporti, 83%.

Questi dati, che forse meriterebbero un controllo eseguito con qualche maggiore accuratezza, consentono comunque di trarre alcune conclusioni. Si legge nella letteratura medica, infatti, che la concentrazione di spermatozoi e il volume dell'eiaculato si riducono in caso di emissione giornaliera, cosa che non sembrerebbe compensata da un modesto e non costante miglioramento della motilità. Sembra invece evidente, dai dati di Mac Leod e Gold, che le maggiori probabilità di concepimento corrispondono a una frequenza di rapporti molto elevata (più di quattro settimanali).

Per quanto riguarda la scelta dei giorni più adatti al concepimento, è ormai noto che esiste una "finestra di fertilità" che inizia tre giorni prima dell'ovulazione e termina il giorno successivo all'ovulazione stessa. Gli oociti possono essere fertilizzati nelle 12 ore successive al loro rilascio

(ma è probabile che solo una parte di questo tempo sia realmente utile) e lo sperma presente nelle salpingi conserva le sue capacità fecondanti per periodi piuttosto lunghi, che possono raggiungere le 72 ore.

Per le persone che cercano figli, la vita sessuale può diventare un vero e proprio problema. Se non vengono consigliate in modo adeguato, molte coppie tendono a dare grande importanza alla quotidianità dei rapporti, imponendosi ritmi che non sempre il marito riesce a reggere e che tendono a trasformare la vita sessuale in un lavoro. Anche l'idea di affidarsi alle indagini ormonali (esiste addirittura un piccolo computer che può essere adattato allo scopo e in farmacia si può acquistare un kit per la determinazione semiquantitativa dell'LH) o a quelle ecografiche è, secondo la maggior parte degli specialisti, da scartare. Il consiglio più saggio che viene offerto è quello di calcolare il periodo fertile tenendo conto del ciclo più lungo e del ciclo più breve osservato nell'anno precedente. Sottraendo 14 giorni a entrambi i cicli si ottiene la data dell'ovulazione più precoce e di quella più tardiva. Un rapporto a giorni alterni tra queste due date è considerato ampiamente sufficiente.

Le posizioni sessuali

Una costante preoccupazione di un gran numero di coppie riguarda la tecnica con la quale portare a termine il rapporto sessuale: non è tanto la posizione in sé che è oggetto di discussione, quanto il comportamento consigliabile una volta concluso il rapporto. Molte donne lamentano di avere perso molto seme (o tutto il seme) appena alzate da letto, altre decidono di restare sdraiate per lunghi periodi di tempo e alcune addirittura scelgono posture particolari, generalmente con il bacino sollevato e le gambe ancora più alte del bacino, appoggiate alla spalliera del letto o al muro.

In realtà qualche libro di testo consiglia alle donne di restare a letto per un po' (in genere si consiglia un quarto d'ora) anche se la razionalità di questo consiglio sfugge. Il seme, una volta depositato in vagina, coagula e se si vuole attendere che il coagulo si dissolva bisogna rinviare ogni modificazione posturale di almeno un'ora. Vengono in mente tutte le donne che sono rimaste gravide (senza assolutamente desiderarlo) malgrado il ricorso ad immediate abluzioni, a irrigazioni vaginali o a tecniche consigliate sin dai tempi più antichi come sternutare, tossire, accovacciarsi e saltare per rimuovere il seme dalla vagina. Che poi il liquido seminale,

prima o poi, debba uscire fuori, è un fenomeno del tutto naturale: non è il liquido seminale che entra in utero e arriva sino alle salpingi, sono gli spermatozoi, dei quali il liquido seminale è solo il vettore. Se si considera poi il fatto che un certo numero di spermatozoi sfugge alla coagulazione e inizia immediatamente a risalire verso le tube, mi viene da pensare che tutte le precauzioni del post coitum siano pressoché inutili e abbiano soprattutto un significato simbolico.

La diminuzione della fertilità nella specie umana

Proviamo adesso a ragionare su un altro problema che sembra affliggere in modo particolare gli epidemiologi e alcuni moralisti: è vero che la fertilità degli uomini e delle donne è in via di costante diminuzione? e se sì, perché?

Il ragionamento non è semplice, perché i dati sulla frequenza della sterilità, un modo indiretto per valutarne le modificazioni nel tempo, sono imprecisi, raccolti malamente e spesso assai poco credibili, e ciò tanto più quanto più vecchie sono le valutazioni.

Il problema è naturalmente diverso per i due sessi. Per le donne, vale anzitutto la scelta di rinviare il momento di pensare alla nascita di un figlio, e sapete che ogni anno che passa l'età della prima gravidanza, almeno nei paesi economicamente più avanzati, si sposta un po' in avanti. Il risultato non può essere che uno, considerato quanto sappiamo a proposito dell'influenza dell'età sulla fertilità femminile: maggiori difficoltà a iniziare una gravidanza, più aborti preclinici, più aborti clinici. Se facciamo riferimento ai centri che curano la sterilità e che conosco meglio, non possiamo non essere impressionati dall'età media delle donne che li frequentano per avere un figlio, 37 anni in una, 38 e qualcosa di più la seconda: ragazze, dal punto di vista sociale, problemi dal punto di vista biologico.

Qualche tempo fa Elisabeth Hervey Stephen (*Fertility and Sterility* 2006,86, 516) ha valutato le modificazioni della fertilità delle donne americane che hanno avuto luogo tra il 1882 e il 2002. Lo studio parte da alcuni dati pubblicati dal National Center for Health Statistics, dai quali risulta un progressivo aumento dell'età media delle donne al momento della nascita del primo figlio (21 anni e 4 mesi nel 1970 e 25 anni e 1 mese nel 2002) con un ancor più significativo aumento della percentuale di donne giunte alla prima gravidanza dopo i 30 anni (3,9% nel 1970, 25,1% nel 2002).

Nello stesso periodo, sottolinea lo studio, si è verificato uno straordinario miglioramento dell'educazione scolastica, sia per quanto riguarda gli studi medi superiori che per quanto concerne quelli universitari e l'età media del matrimonio è passata dai 20 ai 25 anni. Il dato più interessante che risulta da questa ricerca riguarda la diminuzione della percentuale di donne sposate che dovevano essere considerate sterili in base ai comuni criteri di valutazione, che tengono conto dell'assenza di gravidanze dopo 12 mesi di rapporti non protetti: queste donne erano il 18,5% nel 1982 e il 7,4% nel 2002, una diminuzione che non poteva essere spiegata dai cambiamenti della composizione della popolazione nel periodo considerato. Questi risultati sono simili a quelli relativi alla Svezia e all'Inghilterra, pubblicati rispettivamente nel 1999 e nel 2000. Si tratta di una tendenza che non ha giustificazioni logiche per quanto riguarda l'Inghilterra, mentre per la Svezia è stata messa in rapporto con la scomparsa di alcune malattie sessualmente trasmesse e in particolare della blenorragia. Una modesta - ma ancora inadeguata - diminuzione della gonorrea si è verificata anche negli Stati Uniti, dove però le infezioni da clamidia sono passate da 50 a 300 casi per 1000 persone, un aumento non facile da interpretare perché potrebbe essere dovuto anche a una maggior diffusione dei test diagnostici e a una più elevata consapevolezza dei rischi connessi con la malattia. È possibile che la diminuzione dei casi di sterilità che si è verificata in Svezia sia in parte merito della migliorata igiene di vita, il che significa soprattutto alimentazione più corretta e rinuncia al fumo. Se si tiene conto di ciò, bisognerebbe concludere che i migliori livelli di educazione ottenuti dagli americani hanno qualcosa a che fare con la minor incidenza dei casi di sterilità. D'altra parte, nessuno degli studi eseguiti su questo argomento lascia immaginare che esistano modificazioni ambientali più favorevoli alla fertilità, che queste modificazioni si siano verificate nel giro di una generazione e che il loro effetto sia stato paradossalmente diverso nei due sessi, visto che sembra dimostrata una progressiva diminuzione della fertilità maschile dovuta proprio a motivi ambientali.

In molti paesi, Stati Uniti inclusi, si è assistito a una diminuzione delle infezioni pelviche, o almeno di quelle registrate dagli ambulatori e dagli ospedali: poiché si tratta di dati ancora molto incerti, l'influenza delle PID (Pelvic Inflammatory Disease o malattia infiammatoria pelvica) sulla fertilità resta un problema aperto. Potrebbe avere influenza su questo risultato, invece, quella che H. Léridon (Popul Engl Sel, 1992,35-54)

chiama la “fretta di concepire”, che spinge molte coppie a richiedere una terapia in buon anticipo rispetto al passato.

Ci sono comunque due cose che resta difficile capire in questo studio. La prima riguarda il fatto che mentre la fertilità delle coppie migliora, la qualità del seme continua a peggiorare. La seconda ha a che fare con l'apparente contraddizione di questi dati con quelli di una indagine statistica parallela che ha segnalato un aumento dei casi di diminuita fertilità spontaneamente denunciati dalle donne. A questo punto diviene realmente impossibile stabilire se il miglioramento della fertilità sia reale o sia invece la conseguenza della “fretta di concepire”, che è causa di un'anticipazione dell'approccio diagnostico e terapeutico.

Per quanto riguarda gli uomini, la diminuzione della fertilità ha cause diverse, maggiormente collegate con l'inquinamento dell'ambiente e con le modificate abitudini di vita. Del resto, che un peggioramento della qualità del seme esista e si manifesti in modo progressivo nel tempo, è stato dimostrato dalla maggior parte di coloro che si sono presi la briga di confrontare gli spermioigrammi eseguiti negli stessi istituti e negli stessi laboratori nell'arco di lunghi periodi di tempo. Può valere per tutte una ricerca pubblicata da J. Lackner (*Fertility and Sterility*, 2005,84,1657) che ha analizzato le indagini spermioologiche eseguite nello stesso istituto di Vienna e ha riscontrato una diminuzione di valori medi del numero di nemespermi, valori che sono passati dai 27 milioni/ml del 1985 ai 4.6 milioni/ml del 2003. Se un uomo mangia carne di animali che sono stati trattati con estrogeni (è un modo illecito per far aumentare il peso di alcuni animali da macello) si caricherà di ormoni femminili e il suo testicolo non ne gioirà. Portare indumenti molto attillati, restare a lungo seduti, fare bagni molto caldi, non giova alla spermatogenesi, visto che il testicolo deve “lavorare” a una temperatura inferiore a quella del corpo e che tutto il complesso sistema muscolare dello scroto ha proprio questo compito, di avvicinare o allontanare le gonadi dal corpo a seconda della temperatura esterna. Recentemente, è stato pubblicato un articolo altrettanto puntuale quanto curioso che riporta i dati relativi al controllo della temperatura scrotale in uomini abituati a non portare mutande e in altri con differenti tipi di indumenti intimi, più o meno attillati. Ma la causa più probabile di diminuzione della fertilità maschile è certamente l'inquinamento ambientale che ci espone tutti agli effetti della più disparate sostanze tossiche.

Igiene di vita

Sono noti a tutti i possibili danni che possono essere determinati dal fumo di sigaretta e dallo stress, perché possono riguardare, anche se in misura diversa, entrambi i sessi.

C'è una enorme quantità di voci bibliografiche dedicata ai potenziali danni del fumo da sigaretta sulla salute riproduttiva della donna. Fumare (e il numero di sigarette da considerare pericoloso potrebbe essere molto più basso di quanto si pensa) è causa di ipofertilità, di aborto, di gravidanza extrauterina, di menopausa precoce, di neoplasia del collo dell'utero. Il fumo di sigarette tende a sopprimere le funzioni immunitarie e esercita un effetto tossico sui follicoli ovarici.

Ci sono poi molti studi dedicati alle modificazioni indotte dal fumo sul tempo medio di attesa di una gravidanza, che evidenziano ritardi significativi, con un rapporto diretto con il numero di sigarette fumate nella giornata (e che lasciano immaginare anche l'esistenza di un danno da fumo passivo). Sono anche state evidenziate modificazioni della motilità tubarica (che potrebbero spiegare il maggior numero di gravidanze extrauterine osservate nelle fumatrici) ed è stato registrato un aumento, in qualche donna, delle infezioni da clamidia. In alcuni studi è stata anche documentata una significativa diminuzione della probabilità di successo della fecondazione in vitro dovuta soprattutto a un ritardo nella divisione mitotica dell'uovo fecondato e a una diminuzione della probabilità di trasferire il numero di embrioni considerato opportuno.

Qualche centro di fecondazione assistita ha anche preso in esame l'effetto del fumo di sigaretta sulla fertilità dei mariti, con risultati molto dubbi. Sembra in realtà che, considerati separatamente, fumo, caffè ed alcool non esercitino effetti significativi sulla qualità dello sperma, effetti che invece risultano dalle esperienze "in vitro". L'associazione tra due di queste cattive abitudini (ad esempio: 20 sigarette e 4 caffè al giorno) peggiora in modo evidente la motilità degli spermatozoi. Non sono invece disponibili dati sulla fertilità degli ex fumatori e delle ex fumatrici.

L'analisi più completa e recente del rapporto tra fumo e riproduzione si deve ancora una volta all'American Society for Reproductive Medicine ed è stata pubblicata su *Fertility and Sterility* (2006,86,S172). La ricerca sottolinea l'alta percentuale di persone in età riproduttiva che fuma sigarette (30% delle donne e 35% degli uomini) e fa notare altresì che, mentre i

rischi di ammalarsi di cancro al polmone sono noti praticamente a tutti, pochissime persone, persino tra i lavoratori ospedalieri, sono a conoscenza degli effetti negativi del tabacco sulla fertilità.

È invece dimostrato che il 13% dei casi di sterilità deve essere attribuito al fumo, che è inoltre responsabile di:

- un'anticipazione dell'età della menopausa di 1-4 anni;
- un significativo aumento degli aborti e delle gravidanze extra-uterine;
- danni della gametogenesi che riguardano sia i cromosomi che il DNA, con un aumento degli oociti diploidi e delle anomalie del fuso meiotico;
- aumento del rischio fetale di trisomia 21 per non-disgiunzione materna;
- danni del DNA nucleare e mitocondiale e alterazioni del citoscheletro dei nemaspermi;
- maggior numero di fallimenti nelle PMA (circa il doppio).

Lo stress

Lo stress fa parte della nostra vita ed è ormai abitudine corrente attribuirgli una parte dei nostri guai quotidiani, dalla stipsi all'insuccesso sessuale. Il problema dello stress, in realtà, è molto complesso e riguarda in modo diverso i maschi e le femmine.

Anzitutto, che cosa effettivamente rappresenti, per ciascuno di noi, una fonte di stress, va valutato con molta circospezione. Lo stress è in qualche modo, un insulto, e l'effetto di un insulto dipende in gran parte dalla sensibilità di chi lo subisce. Esistono persone che sono capaci di metabolizzare gli insulti più sanguinosi e altre che passano notti insonni per una parola anche soltanto ambigua. Se poi ci limitiamo a considerare gli effetti dello stress sulla fisiologia sessuale e riproduttiva, dobbiamo inserire una ulteriore variabile, che è quella della maturazione funzionale degli organi. Prendiamo ad esempio l'effetto dello stress sull'ipotalamo. Nelle giovani donne - ed è difficile definire, in questo contesto, cosa significhi giovane: diciamo nelle donne che hanno meno di 25 anni - stress che valutiamo pragmaticamente poco importanti possono avere effetti di notevole portata sino ad indurre blocchi funzionali dell'ovulazione (le anovularietà e le amenorree croniche ipotalamiche) che possono avere anche lunga durata. Stiamo parlando di eventi apparentemente banali: un litigio in famiglia, un insuccesso scolastico, un fidanzato infedele. Stress apparentemente modesti, ma che si esercitano su ipotalami ancora non

strutturati, funzionalmente immaturi (la parola medica è: meiofragici). Più tardi, raggiunta la piena capacità funzionale, l'ipotalamo non sembra più tanto sensibile a stress di questa portata e, per fare esempi di amenorrea ipotalamica in donne che hanno superato i 30 anni, si deve pensare o ai lutti "veri" o addirittura a una tragedia (un esempio spesso evocato è quello delle donne ebreie nei campi di sterminio nazisti).

Comunque le amenorree ipotalamiche sono numerose e pagano un notevole prezzo alle difficoltà che incontra l'ipotalamo quando deve riprendere un'attività funzionale, attività che viene invece sospesa con grande facilità. Così molte amenorree ipotalamiche possono essere ancora presenti nel momento in cui la coppia ha deciso di cercare un figlio, anche se lo stress che le ha determinate è ormai solo un vago ricordo. Del tutto diverse sono le amenorree ipotalamiche da calo ponderale che, se sono "pure" (cioè se non sono associate a problemi psicologici), regrediscono nello stesso momento in cui viene riguadagnato il peso perduto.

Le amenorree ipotalamiche non fanno generalmente danni né alla salute né alla fertilità, anche perché sono molto raramente contrassegnate da una carenza di estrogeni così spiccata da creare qualche problema di tipo menopausale.

Indurre un'ovulazione, in questi casi, è molto semplice e la fertilità viene ripristinata quasi sempre con successo. Resta il problema del possibile effetto sulla fertilità dei problemi psicologici e affettivi che sono sorti in conseguenza dello stress. In altri termini, ci troviamo di fronte ad un annoso problema: c'è un ruolo per una sterilità psicogena? L'opinione generale è che per essere causa di sterilità lo stress deve indurre una anovulatorietà e quindi, quasi inevitabilmente (stiamo parlando di anovulatorietà sistematiche) una amenorrea.

La prevenzione

I principi fondamentali della prevenzione della sterilità li potete già trovare sparsi in questo libro, soprattutto nei capitoli che riguardano l'igiene di vita e la necessità di affrontare con tempestività tutte le forme di patologia dell'apparato genitale maschile e femminile e le endocrinopatie che possono essere connesse con la fisiopatologia riproduttiva fino dal loro primo insorgere.

Gran parte delle sterilità femminili sono meccaniche e la loro origine ha a che fare soprattutto con tre elementi: le infezioni pelviche; l'endometriosi;

gli interventi chirurgici sull'addome. Sono tutte cause di patologia che possono essere evitate o i cui effetti possono essere significativamente ridotti se considerati con un minimo di attenzione, di competenza e di buon senso.

Le infezioni pelviche della donna sono generalmente subdole, tanto che la maggior parte delle pazienti sterili non le riferisce nell'anamnesi. Poiché la maggior parte di queste infezioni prende origine da flogosi vaginali non trattate con tempestività, è necessario richiamare l'attenzione delle donne e dei loro medici sulla necessità di prendere in giusta considerazione i segnali di vaginite, tenendo conto del fatto che una semplice xantorrea può essere l'unico segnale di una infezione da clamidia, e che da essa può derivare una sterilità permanente. Ne deriva la necessità di modificare comportamenti usualmente disattenti e superficiali in un gran numero di circostanze: le madri debbono imparare a come prendersi cura delle loro figlie, sin da quando sono molto piccole e non sono in grado di provvedere da sole alla propria pulizia personale; Le ragazze debbono comprendere quali rischi si celano dietro a una vita sessuale sregolata e imprudente; i medici debbono apprendere il valore della tempestività nel consigliare un intervento chirurgico (ad esempio per appendicite) o nel dare inizio a una cura antibiotica (sempre per fare qualche esempio, per una cistite o per qualsiasi segnale concreto di flogosi annessiale). Non deve essere tollerata la superficialità con la quale vengono scelti alcuni mezzi anticoncezionali, come ad esempio l'inserimento di devices intra-uterini, che sono potenzialmente una causa di sterilità meccanica nelle nullipare e che, per prudenza, dovrebbero essere consigliati solo alle donne che hanno deciso di non volere altri figli.

Gli interventi chirurgici, anche quelli eseguiti da mani esperte, possono essere causa di complicazioni aderenziali, causa notoria di diminuzione della fertilità e, talora, di vera e propria sterilità. Ciò è ancora più vero per gli interventi eseguiti sul bacino e sull'apparato genitale, che dovrebbero essere eseguiti solo dopo che se ne è potuta dimostrare la necessità. È purtroppo ben noto ai medici che un gran numero di interventi chirurgici sulle ovaie vengono fatti senza una vera indicazione e che molte cisti ovariche dono in realtà grossi follicoli persistenti destinati a scomparire da soli, se soltanto si concede loro un po' di tempo. Dovrebbe essere anche ormai chiaro a tutti che la maggior parte delle indicazioni chirurgiche della ginecologia consente un approccio laparoscopico, il che significa, tra le altre cose, una minor frequenza di complicazioni e di sindromi aderenziali e una maggior attenzione e cautela nella manipolazione dei visceri.

L'endometriosi oltre ad essere una malattia molto frequente, è spesso responsabile di una diminuzione della fertilità, non sempre chiaramente rapportabile con la gravità e l'estensione della malattia. Esistono numerosi studi che documentano come questa malattia venga diagnosticata, nella maggior parte dei casi, con un ritardo che non esito a definire colpevole: i medici non tengono nel conto dovuto la sintomatologia dolorosa, che è molto spesso confusa con quella della dismenorrea essenziale, e non cercano, nel corso delle visite ginecologiche, i segni del coinvolgimento dei ligamenti utero-sacrali che è dimostrabile in quasi il cinquanta per cento dei casi. Se la comparsa di un dolore ginecologico (legato al periodo mestruale o presente in certi momenti della vita sessuale) si eseguissero alcuni semplici esami di laboratorio (come la determinazione del Ca 125) e si esplorasse il Douglas con maggiore attenzione, molte ragazze sarebbero avviate alle laparoscopie diagnostiche con anni di anticipo e con indubbi vantaggi per la salute e per la conservazione della fertilità.

Ci sono Paesi, soprattutto Paesi poveri, nei quali l'igiene di vita e l'assistenza medica sono pressoché inesistenti, nei quali assume particolare rilievo la sterilità secondaria, quella che compare dopo una gravidanza e che generalmente trova ragione di essere nella gravidanza che l'ha preceduta: i dati dell'OMS relativi ad alcune Nazioni africane sono addirittura poco credibili.

Che le gravidanze, e soprattutto gli aborti e le gravidanze che si concludono con interventi ostetrici, siano causa di sterilità, lo si è sempre saputo. Nelle popolazioni che non usano mezzi anticoncezionali il numero di gravidanze non è mai quello che potrebbe essere perché a un certo momento la fertilità si spegne e ben poche famiglie riescono ad avere più di 10-12 figli. Del resto la situazione post-abortiva o comunque puerperale di ogni donna è in verità un invito alla flogosi pelvica: sangue e magari residui della gravidanza (ottimo pabulum per i germi) in utero; canale cervicale ampiamente pervio e privo di muco; nessun ostacolo alla risalita dei germi in vagina. Le flogosi pelviche che ne conseguono, spesso asintomatiche o oligosintomatiche, possono aggredire le salpingi per colonizzazione progressiva della mucosa e danneggiarle: la conseguenza più probabile è la conglutinazione delle fimbrie, che, insieme ai possibili danni dell'endosalpinge, rappresenta una causa frequente di ipofertilità.

La prevenzione della fertilità maschile dovrebbe iniziare subito dopo la nascita, con il riconoscimento dei casi di ritenzione dei testicoli da avviare

il più presto possibile alla chirurgia. È poi fondamentale insistere con le famiglie perché la tutela della salute sessuale degli adolescenti venga affidata a un andrologo, che dovrebbe diventare, per i giovani maschi, una figura di riferimento altrettanto essenziale quanto lo sono i ginecologi per le giovani donne. In questo modo si potrebbe evitare, ad esempio, il mancato riconoscimento di un grandissimo numero di varicoceli, che oggi vengono diagnosticati prevalentemente negli uomini che eseguono accertamenti per una sterilità di coppia. Per il resto, molta della prevenzione della sterilità e della ipofertilità maschile ha a che fare con l'apprendimento delle regole di igiene delle quali ho già più volte trattato: essere a conoscenza dei danni che possono essere esercitati sul testicolo dal calore, dalla mancanza di moto, dall'assunzione di certi cibi, è fondamentale per evitare di andare incontro a brutte sorprese. E naturalmente uomini e donne dovrebbero avere le idee molto chiare sui danni procurati alla fertilità dall'alcool, dal fumo, dagli alimenti nervini, dalle droghe e dal fumo.