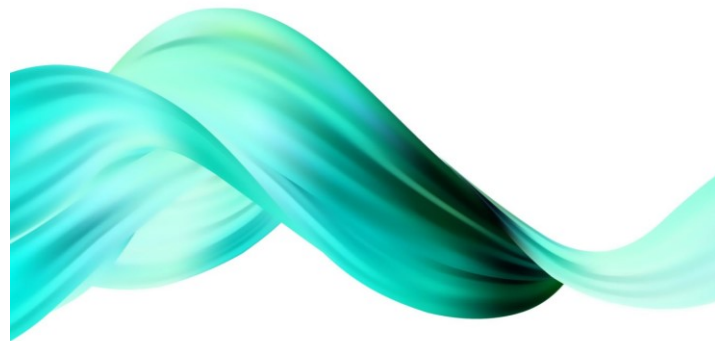

LA QUESTIONE FEMMINILE TRA ETÀ, STILI DI VITA E FERTILITÀ

Dott.ssa Chiara Marra, specialista in ginecologia e ostetricia

CasaMedica - Bergamo

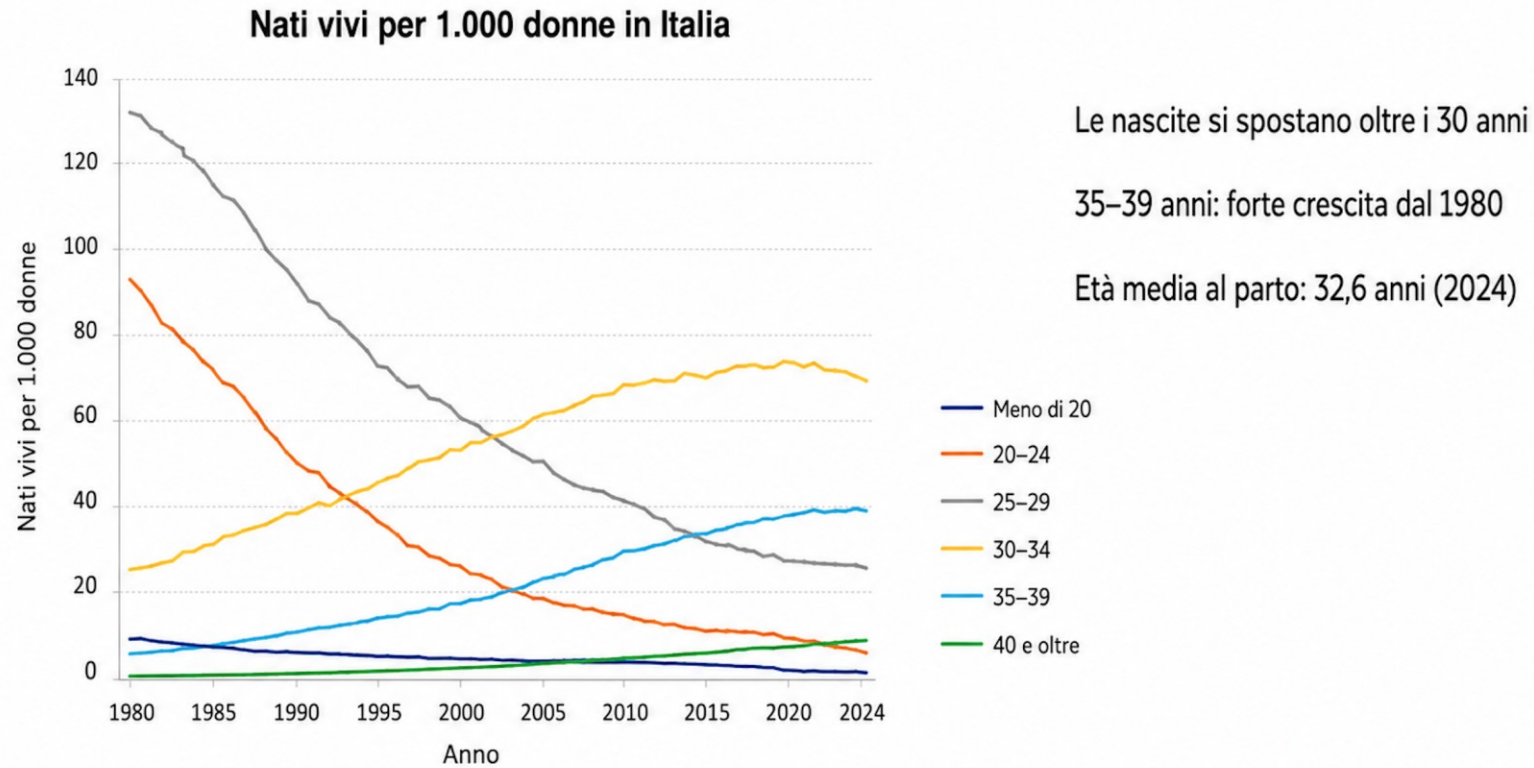


30 maggio 2026 ore 8.30/14.00
Centro Congressi Giovanni XXIII
Viale Papa Giovanni XXIII, 106 - Bergamo

**GENERARE
FUTURO:
natalità, fertilità
sostegno alla vita**

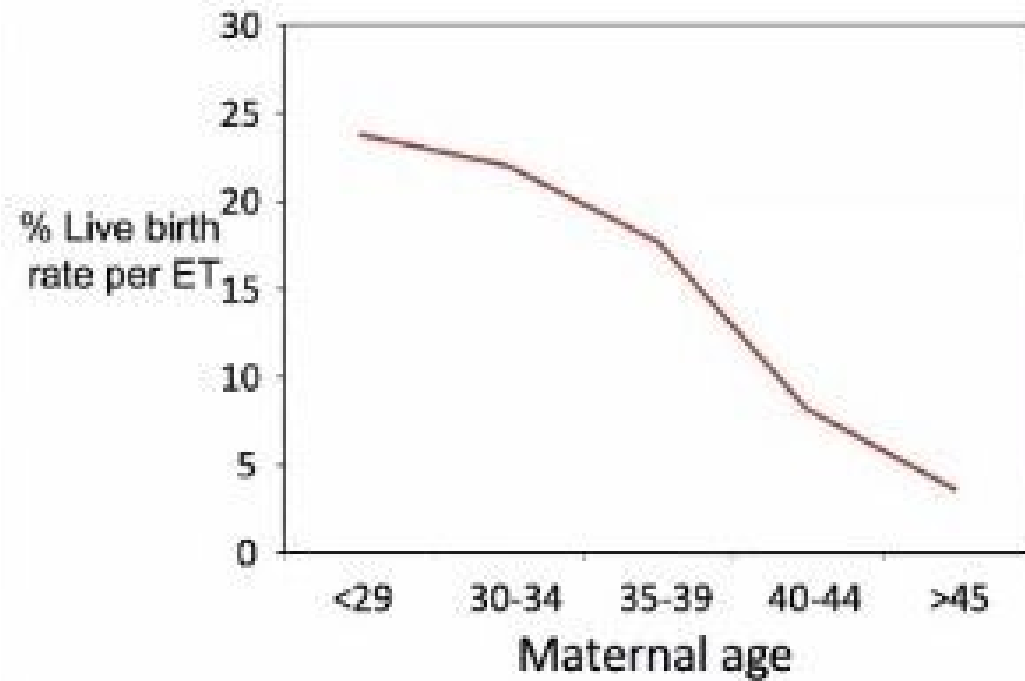


I modelli riproduttivi stanno cambiando

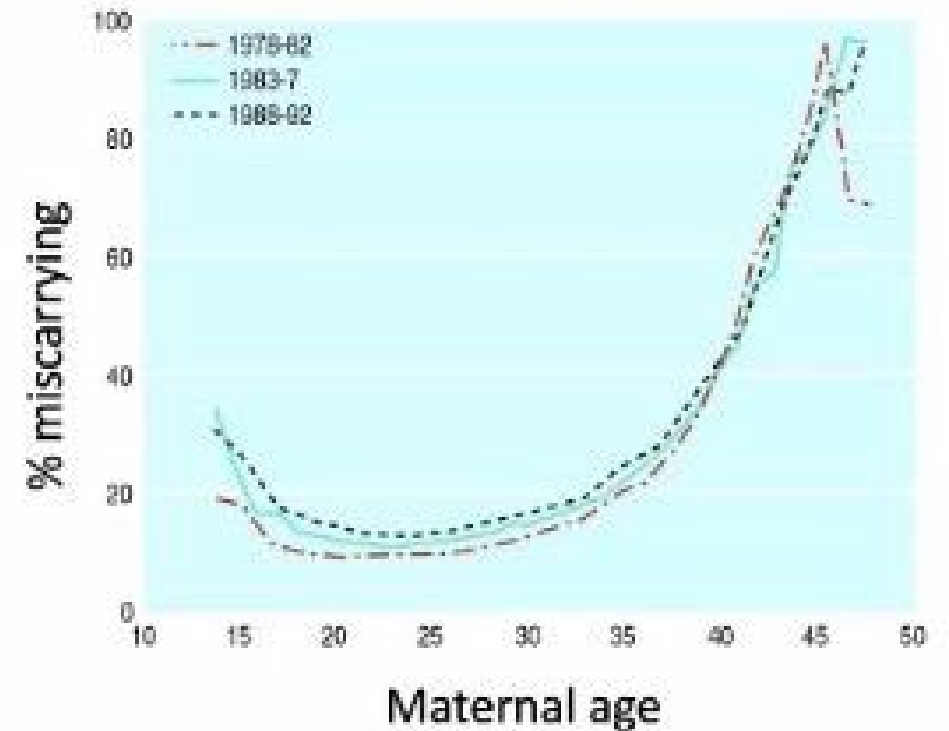


Fonte: ISTAT, Demografia in cifre e Indicatori demografici 2024

LA DURA REALTÀ DELLA BIOLOGIA OVARICA



Templeton et al 1996 Lancet 364; 1402



Nyboe Andersen et al 2000 BMJ 320, 1708

INFERTILITÀ

= non ottenimento di una gravidanza spontanea dopo 12 mesi di rapporti regolari non protetti

1 persona su 6 nei Paesi occidentali (OMS 2023)

Migliori anni per la riproduzione per una donna: 20-30 anni

Fertilità declina gradualmente tra i 30 e i 40 anni, in particolare dopo i 35 anni

A 30 anni: 20% di possibilità di gravidanza per ciclo

A 40 anni: < 5% di possibilità di gravidanza per ciclo

(ASRM)

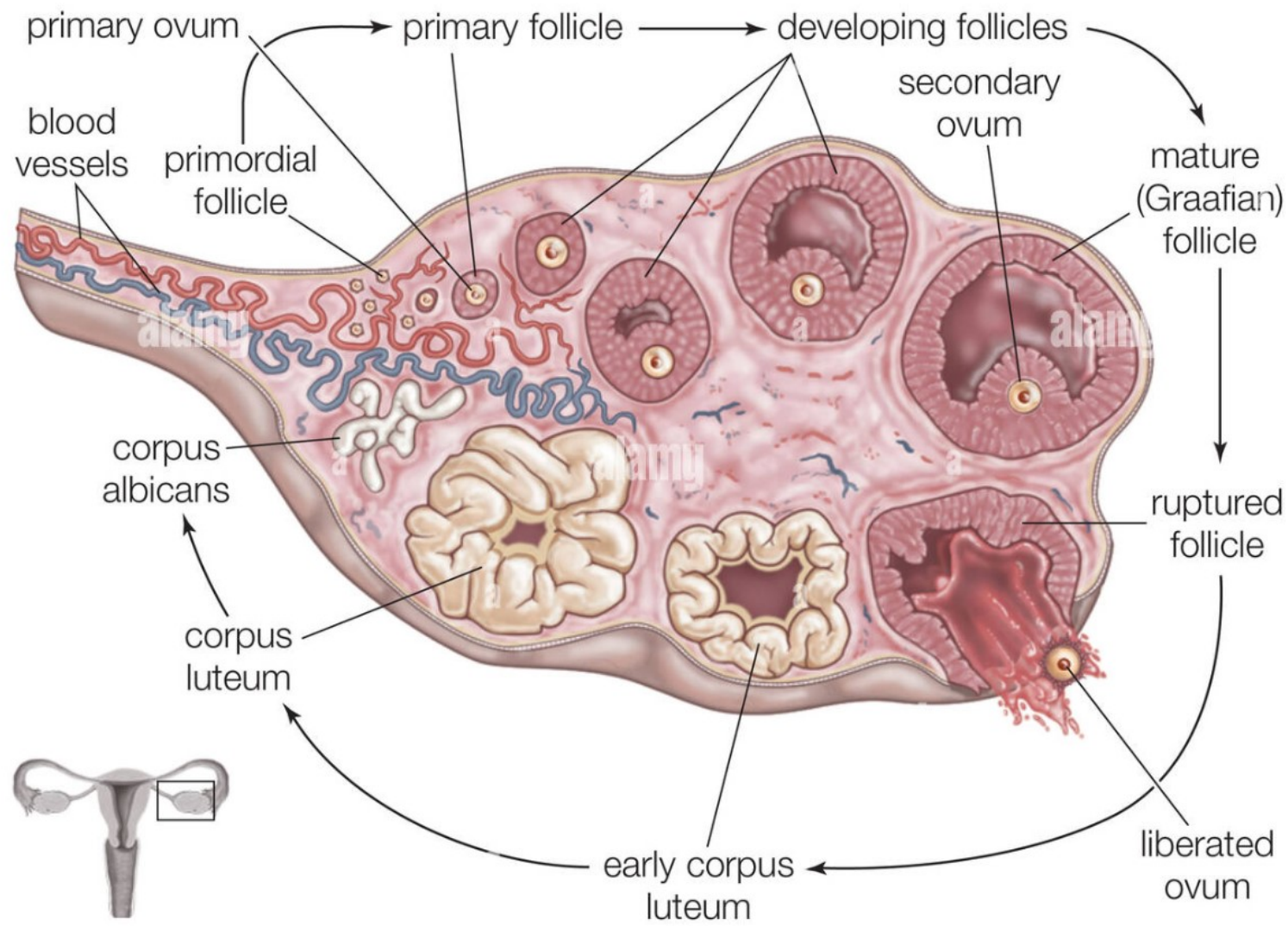
EX OVO OMNIA



The frontispiece of William Harvey's *Exercitationes de generatione animalium*, published in 1651, liberating all living things from an egg bearing the inscription 'ex ovo omnia'. Courtesy of Wellcom London.

IL FOLLICOLO

UNITÀ FUNZIONALE
DELL'OVAIO

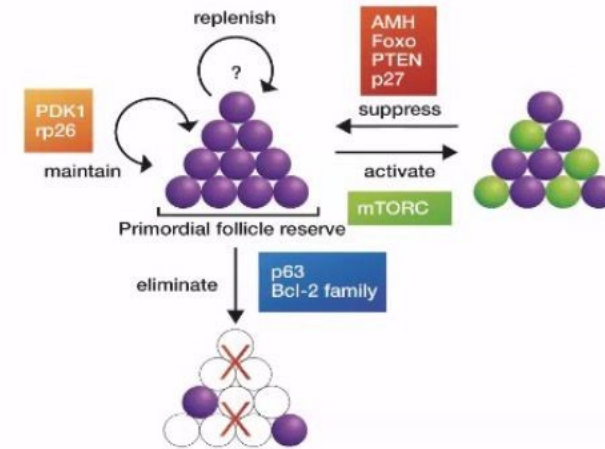
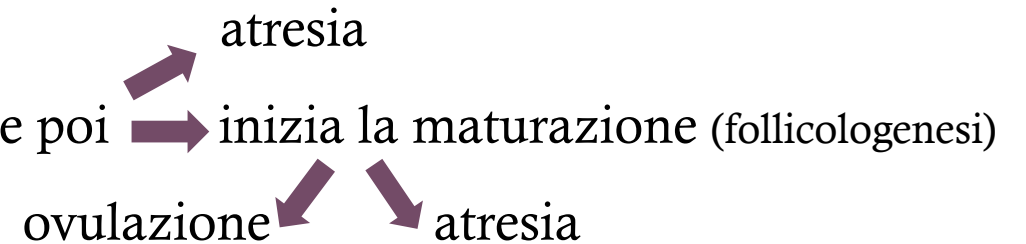


LA RISERVA OVARICA

= numero totale di follicoli immaturi presenti nelle ovaie

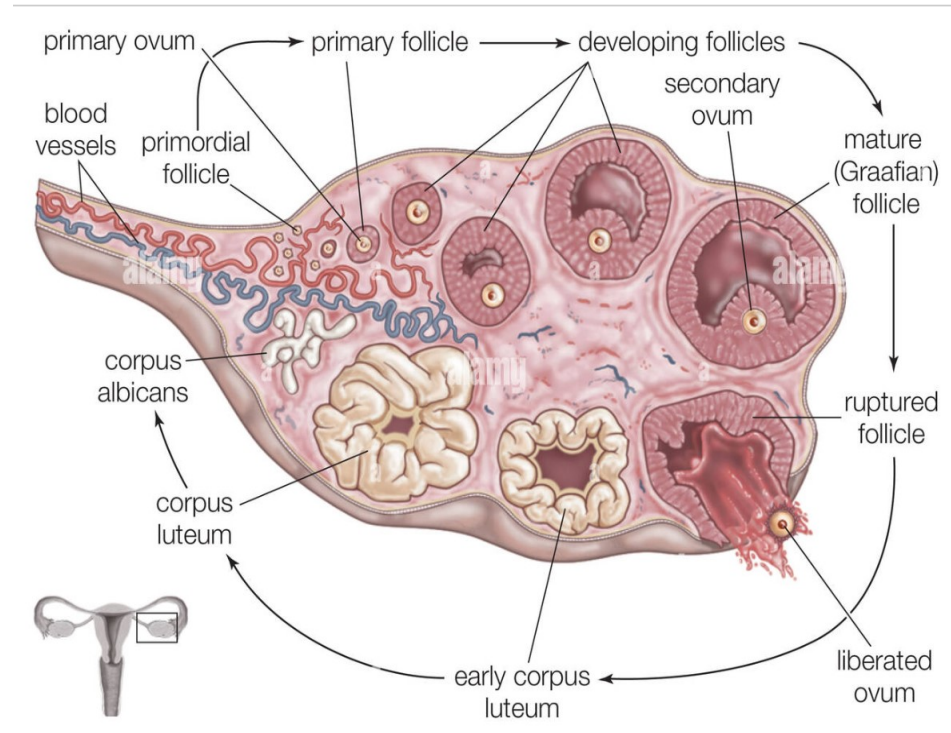
- 7 milioni di follicoli a 20 sg (vita intrauterina)
- 1-2 milioni di follicoli alla nascita
- 300-400.000 follicoli al menarca
- 1000 follicoli alla menopausa

Il follicolo primordiale resta in uno stato di quiescenza e poi



Kerr, Myers and Anderson 2013, Reproduction, 146, R205

LA FOLLICOLOGENESI



Processo continuo diviso in 2 stadi, dall'attivazione del follicolo primordiale alla rottura del follicolo:

1[^] stadio

- reclutamento iniziale, che inizia 150 gg prima dell'ovulazione
- attivazione dei follicoli primordiali induce modificazioni delle cell della granulosa, in singolo strato (follicolo primario) e poi in strati multipli (follicolo secondario)
- cell granulosa continuano a proliferare (follicolo preantrale) e compaiono cell teca (follicolo antrale)

2[^] stadio

- reclutamento ciclico, dipendente dall'FSH

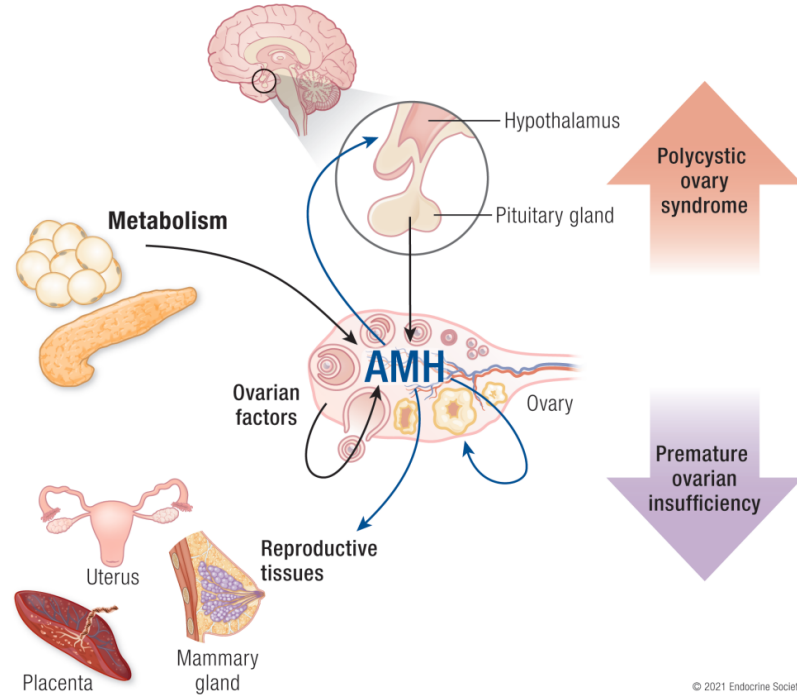
AGING OVARICO

- Declino nella quantità e qualità di follicoli
 - Cambiamenti nella sintesi degli ormoni ovarici, con caduta dei livelli di estrogeni
 - Menopausa = segno clinico della fine della funzione ovarica
-

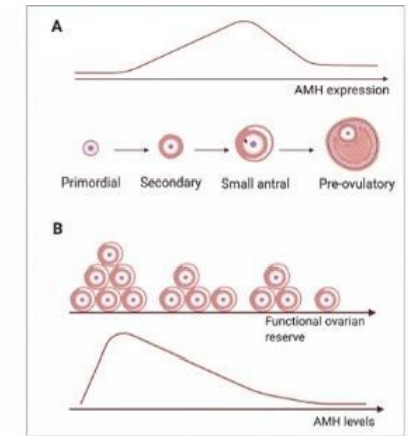
AGING OVARICO - MARKERS

- **Conta dei follicoli antrali (AFC)**
- Inibina A e B
- FSH
- Estradiolo
- **Ormone anti mulleriano (AMH), il più promettente**

AMH = PRODOTTO DALLE CELL DELLA GRANULOSA di follicoli in crescita, dal follicolo primario ai piccoli follicoli antrali



AMH expression and concentration in relation to folliculogenesis and ovarian reserve



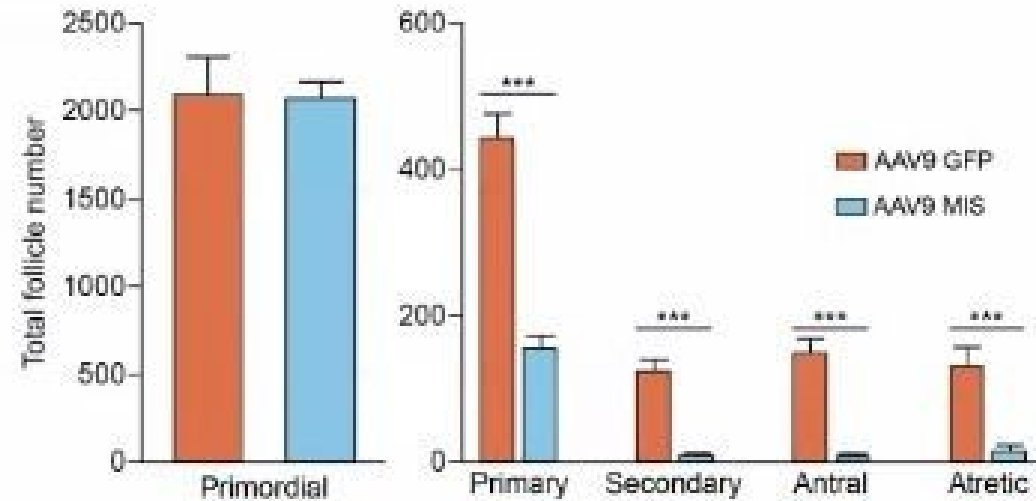
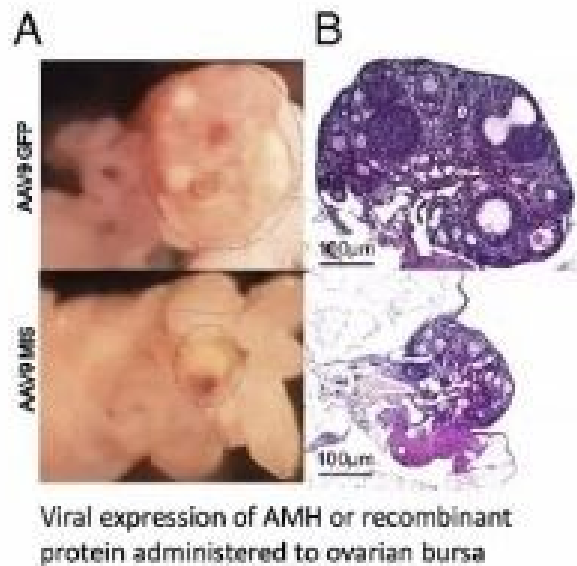
(Moohtuijzen & Visser. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105:3363)

ESSENTIAL POINTS

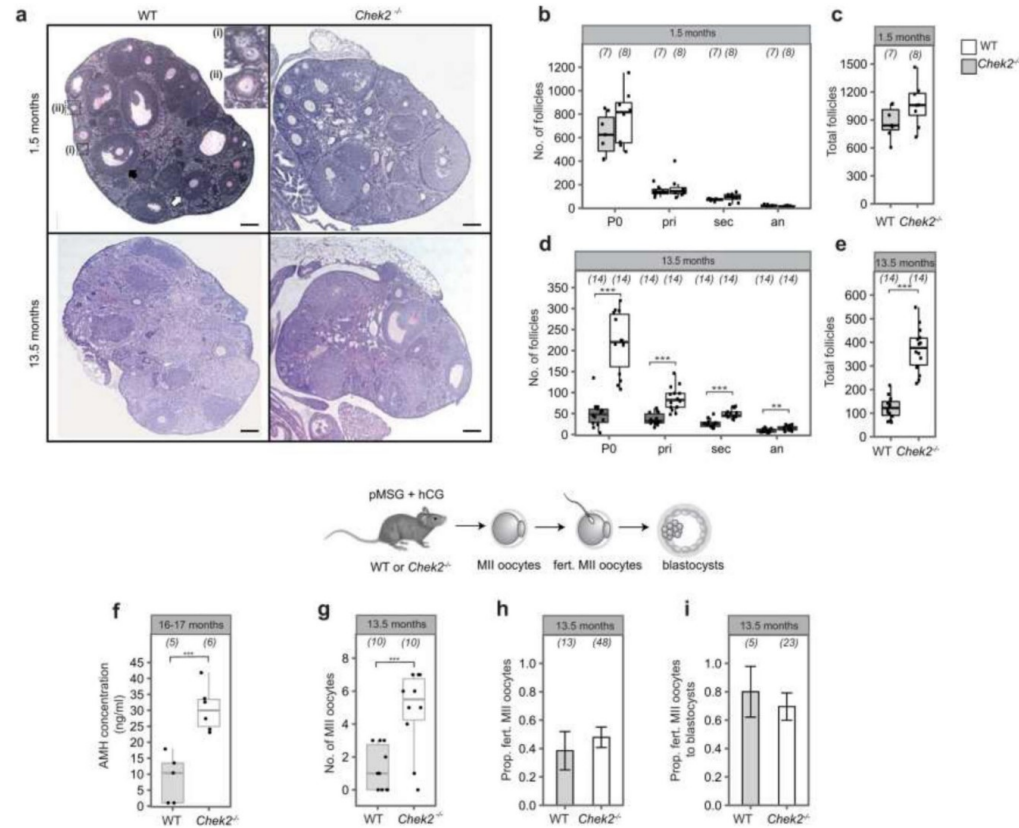
- The anti-Müllerian hormone (AMH) is a member of the TGF- β family mainly expressed by granulosa cells of growing follicles in females.
- The AMH receptor, AMHR2, is expressed in a large number of female reproductive organs.
- BMPs, FSH, LH, and E2 are the main regulators of AMH and AMHR2 in the ovary in normal conditions.
- AMH is an important regulator of the different stages of folliculogenesis.
- Serum AMH is a marker of ovarian reserve and of responsiveness to controlled ovarian stimulation.
- AMH levels are increased in women with polycystic ovary syndrome and it is likely that they are involved in its pathogenesis.

Di Clemente, Endocr Rev 2021

AMH COME TERAPIA: RISULTATI DI AAV9-MIS NELLA QUIESCENZA OVARICA



AGING E CONTROLLO QUALITÀ



Importanza della riparazione del DNA.
Il ruolo di *Chek2*.

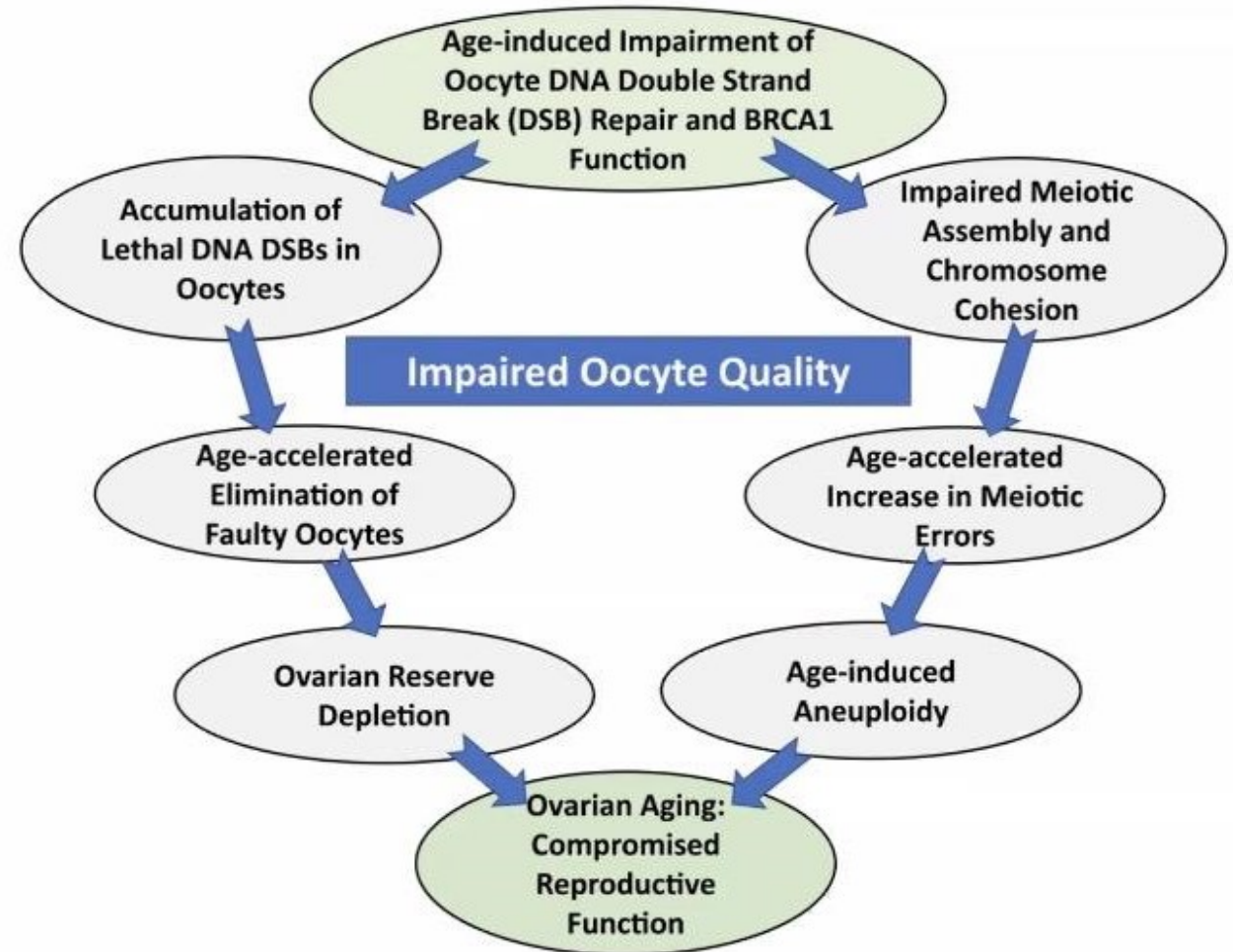
Ruth et al. Nature 2021

Extended Data Figure 9. *Chek2* deletion increases reproductive lifespan in mouse.

AGING OVARICO

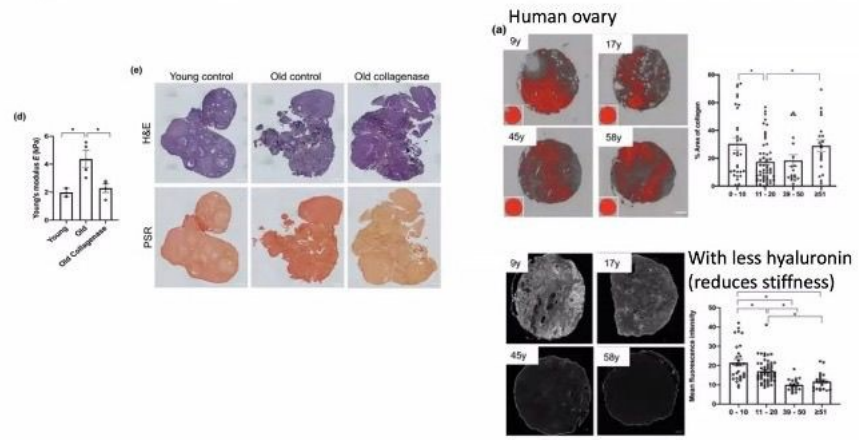
FATTORI:

Genetica è il principale determinante



Turan & Oktay. Hum Reprod Update 2020

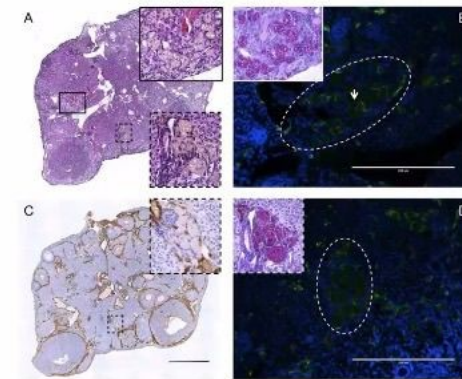
STROMA E AGING OVARICO



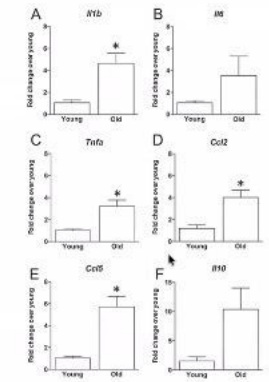
Amargant F 2020, Aging Cell 19, e13250

Con l'aging ovarico aumentano infiammazione e fibrosi/rigidità del tessuto

Multinucleated giant cells in stroma: fused macrophages



Increased inflammatory gene expression



Briley SM et al 2016 Reproduction 152, 2

Metformin Abrogates Age-Associated Ovarian Fibrosis

Curtis W. McCloskey^{1,2}, David P. Cook^{1,2}, Brendan S. Kelly^{1,2}, Feryel Azzi^{3,4}, Christian H. Allen⁵, Amanda Forsyth⁶, Jeremy Upham⁷, Katey J. Rayner⁸, Douglas A. Gray¹, Robert W. Boyd⁷, Sangeeta Murugkar⁵, Bryan Lo^{1,9,10}, Dominique Trudel^{3,4}, Mary K. Senterman^{6,10}, and Barbara C. Vanderhyden^{1,2}



La metformina riduce e previene la fibrosi in modelli preclinici di fibrosi a polmone, rene, fegato, cute e cuore attraverso la soppressione AMPK-mediata della produzione di TGF β

Metformina riduce deposito e riorganizzazione patologica del collagene associati all'età.

Metformina riduce SASP (Senescence Associated Secretory Phenotype, cellule senescenti che secernono Citochine proinfiammatorie, TGF β , fattori fibrotici e molecole pro-senescenza del tessuto circostante)

Analisi retrospettive di donne con DM tipo2 in terapia con metformina (controllo con non-users): users avevano riduzione dell'88% di incidenza di k ovaio (Tseng et al, 2021). La riduzione del rischio di k ovaio nelle donne in terapia con metformina confermato in metanalisi (Shi et al, 2021).

AGING OVARICO – LEZIONI DALLA MENOPAUSA

FATTORI:

Negativi ➡ attività sportiva intensa, fumo, stato socioeconomico basso, bassa educazione, disoccupazione, nulliparità, ovariectomia monolaterale, severo calo ponderale, elevato consumo di grassi polinsaturi, esposizione ad inquinanti ambientali (es. lavoro)

Positivi ➡ attività sportiva leggera, multiparità, prima gravidanza ad età avanzata, uso di contraccettivi orali, BMI più alto, uso moderato di alcol, elevato consumo di frutta e proteine.

E.B. Gold. Obstet Gynecol Clin North Am 2011 / B. Ceylan. J Turk Soc Obstet Gynecol 2015.

LEZIONI DALLA PMA

FATTORI NEGATIVI

- sovrappeso, obesità e sindrome metabolica
- Intake insufficiente di frutta e verdura, cereali e fibre, cibi ricchi di omega3, cibi ricchi in antiossidanti e latticini magri
- Eccessivo intake di formaggi grassi, patate, soia, carni rosse o processate, acidi grassi saturi, zuccheri semplici, caffè, alcol
- Dipendenza da alcol, tabacco e droghe
- Disturbi del sonno e stress

Dupont et al. BMC Pregnancy and Childbirth 2020.

Systematic review and meta-analysis of the impact of preconception lifestyle interventions on fertility, obstetric, fetal, anthropometric and metabolic outcomes in men and women

L. Lan^{1,2}, C.L. Harrison², M. Misso², B. Hill³, H.J. Teede^{1,2}, B.W. Mol⁴, and L.J. Moran^{2,4,*}

Europe PMC Funders Group
Author Manuscript

Lancet. Author manuscript; available in PMC 2018

Published in final edited form as:

Lancet. 2018 May 05; 391(10132): 1853–1864. doi:10

Intervention strategies to improve nutrition and health behaviours before conception

M Barker^{1,2}, SU Dombrowski³, T Colbourn⁴, CHD Fall¹, NM Kriznik⁵, W Lawrence^{1,2}, SA Norris⁶, G Ngaiza⁴, D Patel⁷, J Skordis-Worrall⁴, FF Sniehotta⁸, R Steegers-Theunissen^{9,10}, C Vogel^{1,2}, K Woods Townsend^{11,2}, and J Stephenson⁷

Article

Healthy preconception nutrition and lifestyle using personalized mobile health coaching is associated with enhanced pregnancy chance

Matthijs R van Dijk^a, Maria PH Koster^a, Sten P Willemsen^{a,c}, Nicole A Huijgen^a, Joop SE Laven^b, Régine PM Steegers-Theunissen^{a,d,*}



STILE DI VITA E FERTILITÀ

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

- VITRIFICAZIONE DEGLI OVOCITI – [freeze your own eggs](#)
 - VITRIFICAZIONE DEGLI EMBRIONI
 - VITRIFICAZIONE DEL TESSUTO OVARICO (ASRM lo indica in situazioni dove la stimolazione ovarica è controindicata)
-

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ - STRATEGIE

CARATTERISTICHE:

- Iniziata in presenza di una buona riserva ovarica
 - Mantenuta per un lungo periodo
 - Avere un'azione sui follicoli primordiali, controllando il tasso di attivazione e atresia
 - Sicura in epoca pre concezionale, gravidanza e allattamento.
-

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ - STRATEGIE

- Kulkarni et al (2022) suggerirono l'uso off label di SGLT-2 inibitori, metformina, acarbosio, rapamicina, blu di metilene, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, bloccanti del recettore dell'angiotensina, dasatinib, aspirina, N acetil cisteina. Ma non chiare evidenze in letteratura.
- INIEZIONI DI PLATLET RICH PLASMA (PRP) nelle ovaie (per pazienti con insuff ovarica e bassa riserva ovarica o che si sottopongono a PMA con una prognosi sfavorevole)
- INIEZIONI INTRAOVARICHE DI CELL STAMINALI MESENCHIMALI (da liquido amniotico, endometrio, pelle, cordone ombelicale, midollo osseo, tessuto adiposo) → stimolazione di angiogenesi e proliferazione cellulare, diminuzione di apoptosi, modulazione della funzione delle cellule immunitarie e regolazione dell'espressione genica nell'ovaio

FERTILITÀ E DOLORE PELVICO CRONICO

- Vulvodinia
- Cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa
- Endometriosi
- IBS

TABLE 2. The 2015 Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia (Appendix: Potential Factors Associated With Vulvodynia^a)

- Comorbidities and other pain syndromes (e.g., painful bladder syndrome, fibromyalgia, irritable bowel syndrome, temporomandibular disorder)^b
- Genetics^b
- Hormonal factors (e.g., pharmacologically induced)^b
- Inflammation^b
- Musculoskeletal (e.g., pelvic muscle overactivity, myofascial, biomechanical)^b
- Neurologic mechanisms
 - Central (spine, brain)^b
 - Peripheral: neuroproliferation^b
- Psychosocial factors (e.g., mood, interpersonal, coping, role, sexual function)^b
- Structural defects (e.g., perineal descent)^c

^aThe factors are listed in alphabetical order.

^bLevel of evidence – 2.

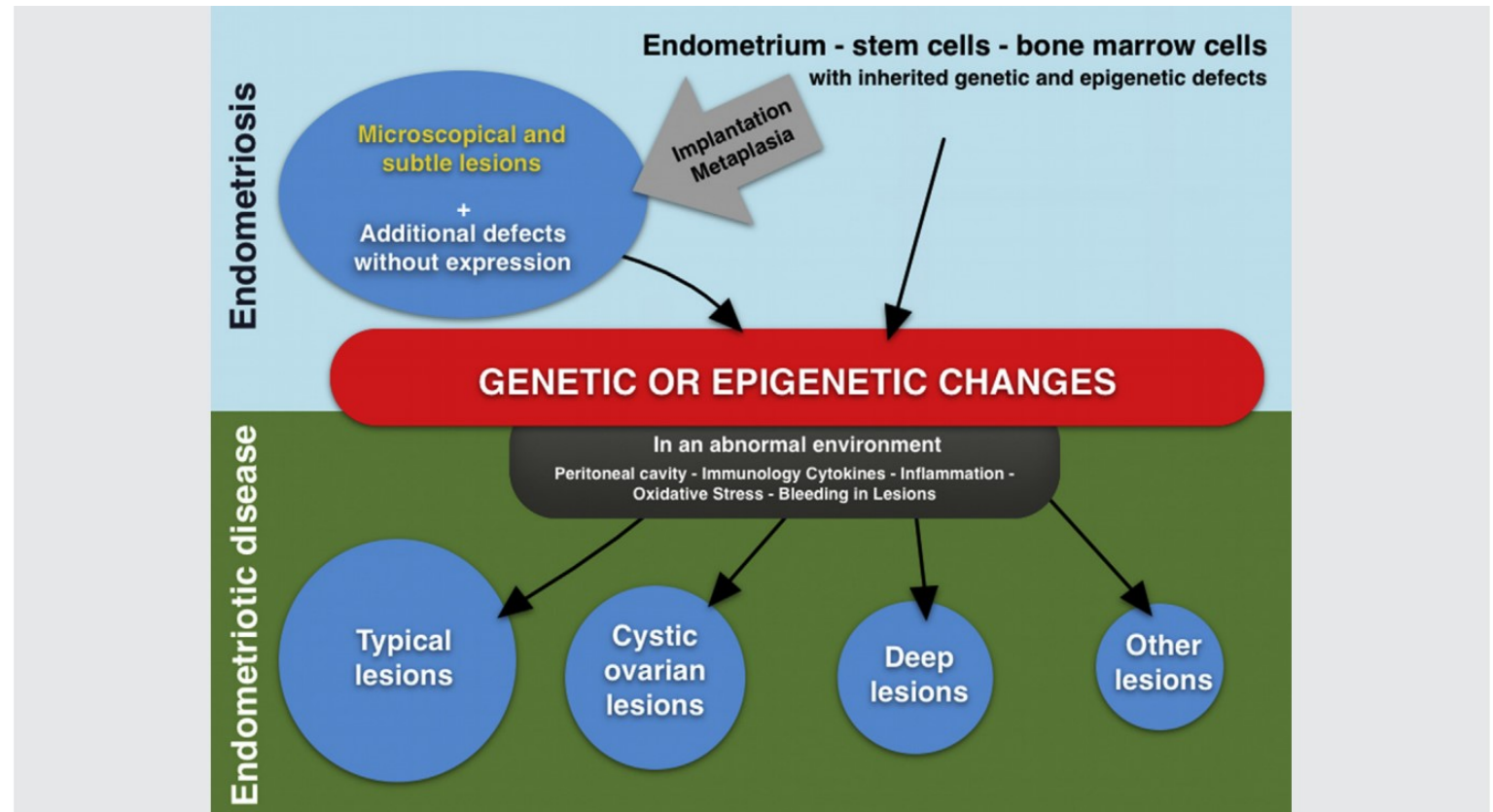
^cLevel of evidence – 3.

Reprint with permission from Bornstein et al.¹

ENDOMETRIOSI E INFERTILITÀ

Endometriosi rilevata fino al 50% delle donne con infertilità (Meuleman 2009)

Donne con endometriosi: infertilità 30% (Roberti Maggiore 2024)



The genetic/epigenetic theory. The original cell can be an endometrial cell, a stem cell, or a bone marrow cell with their inherited genetic and epigenetic defects. These defects, together with additional acquired defects without expression constitute the predisposition. After implantation or metaplasia, defined as stable and transmittable changes, subtle and microscopic lesions occur. Additional genetic or epigenetic changes are required for these cells to change behavior and to progress into typical, cystic, deep, or other lesions.

Koninckx. Pathogenesis of endometriosis. Fertil Steril 2018.

ENDOMETRIOSI E INFERTILITÀ

- Aderenze e anatomia tubo-ovarica distorta
- Dolore – funzione sessuale
- Infiammazione peritoneale >> interazione gameti, fertilizzazione e impianto
- Disfunzione immunitaria (alterata attività NK, diminuita fun. Cell T citotossiche, alterata clearance delle cellule endometriali ectopiche)
- Riserva ovarica ridotta e qualità ovociti ridotta quando presenti endometriomi per danno meccanico e per effetto tossico del contenuto delle cisti (ferro e reactive oxygen species) con stress ossidativo, fibrosi, danno corticale e deplezione follicolare
- Diminuita recettività endometriale

Elizur et al. Arch Gynecol Obstet 2025.

ENDOMETRIOSI E PREVENZIONE

Recommendations (101-102)

Although there is no direct evidence of benefit in preventing endometriosis in the future, women can be advised of aiming for a healthy lifestyle and diet, with reduced alcohol intake and regular physical activity.

⊕⊕○○

The usefulness of hormonal contraceptives for the primary prevention of endometriosis is uncertain.

⊕⊕○○

IBS E INFERTILITÀ

Ricerca limitata per fertilità in pazienti con IBS

IBD maggiori dati: infertilità > per M. di Chron (CD) ma non per RCU.

- AMH declina più rapidamente dopo i 30 anni nelle donne con CD
- CD attivo può ridurre l'interazione ovocita-spermatozoo attraverso l'infiammazione pelvica e le aderenze

FERTILITÀ E DOLORE PELVICO CRONICO

- DIAGNOSI PRECOCE
- INTERVENTO PRECOCE SUI FATTORI INnescANTI
VULVODINIA E CI (ormonale, intestinale, pavimento
pelvico)
- CRICONSERVAZIONE DEGLI OVOCITI

>> PREVENZIONE DELLA FERTILITÀ

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**

chiara.marra@casamedica.it

ENDOMETRIOSIS AND VULVODYNIA

- Central sensitization (Cetera, 2023)
 - Neuroproliferation, around endometriosis epithelium/stroma in the pelvic peritoneum and in the vulvar vestibule (Mwaura, 2023)
 - Peripheral sensitization (Morotti, 2017)
 - Cross sensitization (Malykhina, 2007)
 - Psychosocial Factors (Coxon, 2018)
 - Muscle dysfunction (Fraga, 2021)
-