

# L'ETÀ MASCHILE NON INFLUISCE SULLA PERCENTUALE DI MOTILITÀ DEGLI SPERMATOZOI DOPO LO SCONGELAMENTO E SUI RISULTATI DI LABORATORIO DEI PROGRAMMI TRANSNAZIONALI DI DONAZIONE DI OVOCITI

Catello Scarica<sup>1,2</sup>, Antonio Monaco <sup>1</sup>, Danilo Alunni Fegatelli<sup>2</sup>, Annarita Vestri<sup>2</sup>

*1 New Fertility Group, European Hospital, Centro Medicina della Riproduzione, Roma, Via Portuense 700*

*2 Scuola Specializzazione Statistica Sanitaria e Biometria, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive Sapienza Università di Roma Piazzale Aldo Moro 5, Roma*

## Introduzione

Nei trattamenti di procreazione medicalmente assistita (PMA) gran parte dell'attenzione è tradizionalmente focalizzata sull'età materna. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che anche l'età paterna può influire sull'esito della PMA (Murugesu S., et al., 2022; Setti AS, et al., 2019; Cameron NJ, et al., 2018; Marsidi AM et al., 2021). Tuttavia, l'effetto dell'età paterna è mascherato dal preponderante effetto dell'età materna delle rispettive partners. Questo fattore di infertilità ha un peso maggiore sull'esito della PMA, in quanto con l'età materna avanzata sono maggiori le aneuploidie cromosomiche negli ovociti e quindi negli embrioni (Franasiak JM, et al., 2014). Questa correlazione riduce la visibilità dell'impatto che può avere l'età paterna.

Una coppia impossibilitata ad usare i propri ovociti può effettuare l'ovodonazione. In questi casi, gli ovociti sono donati da donne con età tra 20 e 35 anni, eliminando l'effetto dell'età materna. Questo modello è idoneo a studiare l'effetto dell'età paterna sugli esiti di PMA. In Italia è complesso reperire donatrici in numero adeguato alla crescente richiesta, quindi ci si rivolge a cliniche di infertilità estere. La collaborazione tra due centri di infertilità europei è conosciuta come donazione transnazionale e può avvenire in due modalità: (i) ovociti di donatrice crioconservati e selezionati per una ricevente, inviati al centro italiano, che li insemmina con il seme del partner; (ii) viceversa, il seme congelato in Italia viene inviato al centro PMA estero, che insemmina gli ovociti donati e invia gli embrioni.

## Obiettivi

L'obiettivo del presente studio retrospettivo di coorte è di valutare se l'età paterna influenzi gli esiti di formazione di blastocisti da donazione transnazionale di ovociti, con la spedizione del seme crioconservato. L'obiettivo primario è dimostrare che la percentuale di blastocisti non sia influenzata negativamente dall'età paterna. L'obiettivo secondario è dimostrare che l'età paterna non influenzi i parametri seminali e la motilità dopo lo scongelamento del campione.

## Metodi

Durata dello studio dal Gennaio 2021 al Dicembre 2022 presso la clinica PMA European Hospital NFG di Roma. Le coppie coinvolte sono state sottoposte a crioconservazione del seme, che è stato spedito presso il centro Amnios In vitro Project NFG di Madrid (Spagna). Il giorno del prelievo degli ovociti della donatrice, i campioni di seme del relativo partner maschile sono stati scongelati ed eseguita la tecnica di inseminazione (ICSI) sugli ovociti. Le blastocisti crioconservate sono state spedite al centro ricevente. Il fattore di esclusione è stato l'accesso alle tecniche di doppia donazione, nelle quali entrambi i gameti provengono da donatori. Tutte le variabili considerate sono continue e numeriche. Per valutare l'effetto dell'età paterna sulla percentuale di blastocisti è stata effettuata una generalized linear mixed model, corretta per le caratteristiche dei parametri del liquido seminale (volume, concentrazione degli spermatozoi, motilità totale, motilità di tipo progressivo rapido, progressivo lento ed in situ, morfologia), per indice di massa corporea del paziente

(BMI), per il numero di ovociti inseminati, per il numero di ovociti fecondati e per l'età della donatrice. Le analisi sono state effettuate con R-Studio (Version: 2023.06.0+421).

## **Risultati**

Sono state analizzate 164 coppie che hanno avuto accesso a ovodonazione con seme crioconservato del partner maschile. Sono state ottenute 538 blastocisti. L'età paterna media è stata di  $43.67 \pm 6.5$  (min 26-max 72). È stata ottenuta una percentuale di fecondazione di 82.8% (1076/1298), e di blastocisti del 50.9% (548/1076).

Nel nostro campione l'età paterna non risulta correlata con nessun parametro del liquido seminale quali volume, concentrazione, motilità totale, motilità progressiva rapida, progressiva lenta, in situ, morfologia.

Sebbene in un modello di regressione lineare multivariata il BMI maschile abbia mostrato una moderata influenza sulla concentrazione degli spermatozoi con motilità rapida progressiva (Adjusted R-squared: 0.2014, coefficient -0.3859,  $p < 0.05$ ), l'età paterna non ha mostrato nessun impatto sulla motilità degli spermatozoi a fresco.

Per valutare l'effetto del congelamento del liquido seminale abbiamo valutato la percentuale di spermatozoi motili dopo lo scongelamento. Quest'ultima non è risultata influenzata dal BMI né dall'età paterna, ma ha mostrato una correlazione con il volume dell'eiaculato (coefficient 2.44435,  $p < 0.001$ ) e con la concentrazione di spermatozoi (coefficient 0.07390,  $p < 0.001$ ).

La generalized linear mixed model costruita per evidenziare l'effetto dell'età paterna sul numero di blastocisti ottenute, corretto per le variabili considerate, non ha evidenziato nessun effetto significativo ( $p > 0.1$ ) (tabella1).

<b>Blastocisti ottenute</b>			
<i>Predictors</i>	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	1.94	-2.89 – 6.77	0.428
eta paterna	0.01	-0.04 – 0.05	0.706
bmi	-0.01	-0.13 – 0.10	0.812
concentrazione	0.00	-0.01 – 0.01	0.686
percent spz motili allo scong	-0.02	-0.04 – 0.01	0.156
ovociti fertilizzati	0.11	-0.03 – 0.25	0.117
motilita totale	-0.00	-0.03 – 0.02	0.759
eta donatrice	0.04	-0.03 – 0.10	0.320
<b>Random Effects</b>			
$\sigma^2$	0.33		
$\tau_{00 \text{ id}}$	1.82		
ICC	0.85		
$N_{\text{id}}$	84		
Observations	267		
Marginal R <sup>2</sup> / Conditional R <sup>2</sup>	0.070 / 0.858		

## Conclusioni

Abbiamo studiato i parametri del liquido seminale di 164 coppie sottoposte a trattamenti di ovodonazione transnazionale con congelamento del liquido seminale del partner maschile. Abbiamo ipotizzato che l'età paterna potesse influenzare i parametri del liquido seminale post scongelamento, e i risultati di ovodonazione in termini di fecondazione e formazione di blastocisti. Dai dati analizzati possiamo concludere che i parametri del liquido seminale e l'età maschile non sono predittivi del numero di ovociti fecondati né del numero di blastocisti ottenuti. È importante sottolineare che la percentuale di spermatozoi mobili progressivi allo scongelamento non è stata influenzata dall'età paterna. Questo ci permette di concludere che indipendentemente dall'età maschile, l'invio di liquido seminale congelato e l'ICSI di ovociti donati rappresentano una valida opzione per queste coppie che necessitano di donazione di ovociti transnazionale.

## Bibliografia

- Cameron NJ, Bhattacharya S, Bhattacharya S, McLernon DJ. Cumulative live birth rates following miscarriage in an initial complete cycle of IVF: a retrospective cohort study of 112 549 women. *Hum Reprod*. 2017 Nov 1;32(11):2287-2297. doi: 10.1093/humrep/dex293. PMID: 29040570.
- 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 Mar;101(3):656-663.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.004. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24355045.
- Marsidi AM, Kipling LM, Kawwass JF, Mehta A. Influence of paternal age on assisted reproductive technology cycles and perinatal outcomes. *Fertil Steril*. 2021 Aug;116(2):380-387. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.033. Epub 2021 Apr 25. PMID: 33910758.
- Murugesu S, Kasaven LS, Petrie A, Vaseekaran A, Jones BP, Bracewell-Milnes T, Barcroft JF, Grewal KJ, Getreu N, Galazis N, Sorbi F, Saso S, Ben-Nagi J. Does advanced paternal age affect outcomes following assisted reproductive technology? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2022 Aug;45(2):283-331. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.03.031. Epub 2022 Apr 10. PMID: 35690546.
- Setti AS, Braga DPAF, Iaconelli Junior A, Borges Junior E. Increasing paternal age and ejaculatory abstinence length negatively influence the intracytoplasmic sperm injection outcomes from egg-sharing donation cycles. *Andrology*. 2020 May;8(3):594-601. doi: 10.1111/andr.12737. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31755657.