

INQUADRAMENTO CLINICO E DIAGNOSTICO DELLA RIDOTTA FERTILITÀ IN PREMENOPAUSA

Giovanni Battista La Sala, Simone Paganelli, Andrea Gallinella,
Francesca Iannotti, Maria Teresa Villani, Cristina Vezzani

Università di Ferrara

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Giovanni Battista La Sala

Viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia (RE) Italy

tel: +39 0522 296464; fax: +39 0522 291959; e-mail: giovanni.lasala@asmn.re.it

ABSTRACT

Women's fertility declines gradually with age. Age more than 40 years, in terms of fertility, is to be considered "advanced childbearing age." This "fertile advanced age" coincides with the period of premenopausal. In industrialized countries the trend is to postpone pregnancy. Despite the successes of medicine have greatly extended the life expectancy of women, the biological ageing does not take account of this social phenomenon. The experience of Medically Assisted Procreation (PMA) has demonstrated that there is also an inverse relationship between women's age and the results of PMA, confirming that the advanced age is "a biological wall" insurmountable for the same PMA. The reduced fertility in premenopausal has a multifactorial etiopathogenesis. Among all the factors, the most important is the ovarian one, both in terms of reduction of ovarian reserve and in terms of decreased quality of oocytes. To date it remains difficult to identify a specific, accurate and sensitive diagnostic test for the determination of the ovarian reserve. The diagnostic evaluation of ovarian reserve is assessed by lab tests and instrumental investigations. Currently, the associated use of baseline FSH dosage and ultrasound measurement of the number of antral follicles represents the investigation more frequently used for the evaluation of ovarian reserve.

Key words: *fertility premenopausal; ovarian*

RIASSUNTO

La fertilità della donna declina gradualmente con l'avanzare dell'età. Un'età superiore o uguale a 40 anni, in termini di fertilità, è da considerarsi "età fertile avanzata". Tale "età fertile avanzata" in termini anagrafici coincide con il periodo della premenopausa. Nei Paesi industrializzati si assiste alla tendenza a posticipare la gravidanza. Nonostante i successi della medicina abbiano notevolmente prolungato le aspettative di vita della donna, l'invecchiamento biologico non tiene conto del suddetto fenomeno sociale. L'esperienza della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) ha dimostrato che esiste una correlazione inversa anche tra l'età della donna e i risultati della PMA, confermando che l'età avanzata della donna rappresenta "un muro biologico" invalicabile per la stessa PMA. La ridotta fertilità in premenopausa ha una eziopatogenesi multifattoriale. Tra tutti i fattori, quello più importante è rappresentato dal fattore ovarico, sia in termini di riduzione della riserva ovarica che di riduzione della qualità ovocitaria. A tutt'oggi rimane difficile identificare un test diagnostico specifico, accurato e sensibile per la determinazione della riserva ovarica. L'inquadramento diagnostico della riserva ovarica avviene mediante indagini laboratoristiche e strumentali. Attualmente, l'impiego associato del dosaggio basale dell'FSH e della misurazione ecografica del numero dei follicoli antrali rappresenta lo strumento più utilizzato per la valutazione della riserva ovarica.

Parole chiave: *fertilità premenopausa; ovaie*

INTRODUZIONE

La fertilità della donna, definita come la capacità di ottenere spontaneamente una gravidanza, declina gradualmente con l'avanzare dell'età della donna stessa. La diminuzione della fertilità comincia all'età di 30 anni, subisce una marcata accelerazione fra i 35 e i 40, aumenta drammaticamente dai 40 in poi mentre dopo i 45 anni diventa quasi nulla la possibilità di gravidanza spontanea (1, 2). Inoltre, l'avanzare dell'età della donna comporta un aumento esponenziale del rischio di abortività spontanea; infatti, l'incidenza di aborto spontaneo all'età di 40

anni è circa del 40%, cioè doppia rispetto a quella osservata in donne di età inferiore o uguale a 30 anni (3).

In termini di fertilità, pertanto, un'età superiore o uguale a 40 anni è da considerarsi "età fertile avanzata". Tale "età fertile avanzata" in termini anagrafici coincide con il periodo della premenopausa.

La premenopausa, infatti, è definita come il periodo che precede la menopausa di circa una decina di anni, periodo compreso mediamente tra i 40 ed i 50 anni di età della donna.

Attualmente, nei Paesi industrializzati si assiste alla tendenza a posticipare la gravidanza per motivi economici, professionali, sociali e personali. Già

nel 1985, Stein (4) in uno studio riportava che il 30-50% delle donne coniugate dopo i 30 anni rimaneva involontariamente senza figli e che ogni anno aggiuntivo di scolarità comportava una dilazione di circa nove mesi della prima gravidanza.

Questa tendenza si è trasformata in un vero e proprio fenomeno sociale e ha comportato un aumento del numero di donne in età avanzata, meno fertili, desiderose di prole (5). Nonostante i successi della medicina abbiano notevolmente prolungato le aspettative di vita della donna, l'invecchiamento biologico non tiene conto del suddetto fenomeno sociale.

L'esperienza della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) ha dimostrato che esiste una correlazione inversa anche tra l'età della donna e i risultati della PMA confermando che l'età avanzata della donna rappresenta "un muro biologico" invalicabile per la stessa PMA (6).

Fattori causali della ridotta fertilità in premenopausa.

Le possibili cause del suddetto declino sono i seguenti fattori:

- ✓ Ormonale
- ✓ Uterino
- ✓ Ovarico
- ✓ Genetico
- ✓ Pelvico

Ambientali (fumo, inquinanti, alimentazione, stress,..)

Fattore ormonale. Nel periodo premenopausale si assiste ad una diminuzione dei livelli plasmatici di inibina, ad un aumento dei livelli plasmatici dell'FSH e aumenti saltuari dell'LH. Le variazioni ormonali non sono solo quantitative ma anche qualitative, con una variazione dell'FSH verso isoforme acide che attualmente sono oggetto di ricerca (7, 8). I livelli basali (3° - 4° giorno del ciclo) di 17 β -estradiolo (E2) possono essere normali o superiori a 50 pg/ml.

Studi effettuati in pazienti sottoposte a PMA hanno evidenziato che i valori basali di FSH plasmatico superiori a 20 mUI/mL corrispondono a un drastico decremento della percentuale di gravidanze e che i valori di FSH basale uguale o superiori a 30 mUI/mL si associano a risposta ovarica pressoché nulla (9). I livelli basali di E2 rappresentano, analogamente all'FSH, una variabile indipendente di valutazione della risposta ovarica alla stimolazione in cicli di PMA: donne con elevati valori basali di E2 (>80 pg/mL) ottengono percentuali inferiori di gravidanza e tassi maggiori di cancellazione dei cicli rispetto a donne con valori basali di E2 inferiori (<80 pg/mL) (10).

Inoltre, durante la premenopausa si assiste ad un progressivo e costante calo del Progesterone (P) come conseguenza di una inadeguata funzione luteinica. A conferma di questo dato, studi effettuati su cicli di PMA hanno evidenziato che la somministrazione di gonadotropina corionica umana (hCG) comporta un aumento statisticamente significativo dei valori plasmatici di progesterone nelle donne con età media di 32 anni rispetto alle donne con età media di 40 anni (11).

Fattore uterino. Il fattore uterino è un fattore età-indipendente; nei programmi di PMA con l'impegno di ovociti di donatrici giovani, la capacità di concepire delle donne in età premenopausale è indipendente dal fattore uterino (12).

Fattore ovarico. La perdita progressiva degli ovociti è un processo fisiologico che inizia dalla vita fetale (6-7 milioni di ovociti alla 20ª settimana di gestazione) e subisce una accelerazione dai 37-38 anni (25.000 ovociti) sino alla premenopausa (circa 1000 ovociti). Parallelamente alla deplezione del "pool" ovocitario, si riscontra un aumento della resistenza dei follicoli ovarici all'azione svolta dalle

gonadotropine e un deterioramento della qualità degli ovociti. La PMA ha contribuito notevolmente alla comprensione del ruolo degli ovociti nella riduzione della fertilità correlata all'aumento dell'età: infatti, donne in età avanzata sottoposte a PMA con ovociti di donatrici più giovani hanno ottenuto simili percentuali di successo di donne giovani sottoposte a PMA con i propri ovociti. Questo dimostra che la riduzione della fertilità con l'avanzare dell'età è dovuta principalmente alla riduzione della qualità ovocitaria (13).

Fattore genetico. Con l'aumentare dell'età della donna si assiste ad un aumento dell'incidenza degli errori meiotici (9, 14) e delle aneuploidie (15) dei gameti e degli embrioni. Ciò determina una riduzione della percentuale di impianto (16) e di conseguenza un aumento esponenziale degli aborti dopo i 35 anni (17).

Fattore pelvico. Il "fattore pelvico" inteso come: compromissione tubarica, malformazione uterina, sindrome aderenziale e/o infiammatoria pelvica, endometriosi, fibromi uterini, polipi endometriali, influenza in percentuale eguale donne di età diversa. A parità di "fattore pelvico" ciò che incide sulla fertilità è l'età della donna (IFFS Montreal 2004).

Fattori ambientali. I fattori esterni come fumo, agenti tossici, alimentazione, fattori ambientali, "stress" possono indirettamente influenzare la capacità riproduttiva della donna. In letteratura, tuttavia, non esistono dati che confermino un nesso di causalità diretta tra fertilità femminile in età premenopausale e fattori "esterni" potenzialmente nocivi.

Inquadramento diagnostico

Tutta la letteratura degli ultimi 10 anni (oltre 250 articoli indicizzati) è concorde nell'identificare nella riserva ovarica il parametro di riferimento per la valutazione della fertilità della donna in "età fertile avanzata".

La riserva ovarica è rappresentata dal patrimonio ovocitario delle ovaie di una donna; pertanto, il concetto di riserva ovarica è un concetto di "quantità" di patrimonio ovocitario e non di qualità ovocitaria che dipende, come già detto in precedenza, dall'età anagrafica della donna. La riserva ovarica correla, quindi, con la risposta quantitativa che si può ottenere con la stimolazione ovarica ed è uno strumento utile al clinico tanto per il counselling quanto per l'impostazione di un programma terapeutico.

A tutt'oggi, però, rimane difficile identificare un test diagnostico specifico, accurato e sensibile per la determinazione della riserva ovarica (18-22).

L'inquadramento diagnostico della riserva ovarica avviene mediante indagini laboratoristiche e strumentali. Le indagini laboratoristiche comprendono i dosaggi ormonali in condizioni basali e dopo stimolazione.

Indagini laboratoristiche:

1. Dosaggio FSH basale
2. Dosaggio E2 basale
3. Dosaggio Inibina B basale
4. Dosaggio ormone antimulleriano (AMH)
5. Dosaggio E2 e inibina B dopo stimolazione con FSH (metodo EFORT)
6. Dosaggio di E2 e inibina B dopo stimolazione con GnRH-agonista (metodo GAST)
7. Dosaggio di FSH ed E2 dopo stimolazione con clomifene citrato (Test al clomifene citrato)

Inadagini strumentali:

La diagnostica strumentale consiste nella valutazione ecografica del numero dei follicoli antrali e del volume ovarico.

Il dosaggio basale dell'FSH, dell'E₂ e dell'inibina B, nonché il dosaggio di E₂ e di Inibina B dopo stimolazione con FSH (metodo EFORT) e il dosaggio di E₂ e inibina B dopo stimolazione con GnRH-agonista (GAST) sono metodiche semplici in quanto basate su dosaggi laboratoristici immunoradiologici e immunofluorimetrici; esse, tuttavia, hanno scarsa sensibilità e specificità nell'identificazione della reale riserva ovarica.

Tra le indagini laboratoristiche su menzionate, il dosaggio basale dell'FSH rappresenta quella storicamente più studiata e utilizzata nella pratica clinica.

Recenti evidenze della Letteratura confermano che il dosaggio basale dell'FSH non è utile per la valutazione della riserva ovarica se non per valori che superano le 15 mUI/mL. L'esistenza di diverse isoforme dell'FSH e del suo recettore ovarico pone in essere la problematica di quali isoforme siano maggiormente correlabili alla riserva ovarica. L'elaborazione di nuove metodiche specifiche di dosaggio di tali isoforme potrebbe aprire nuove prospettive (22-24).

Il test al Clomifene Citrato permette di verificare la riserva di funzionalità ovarica dosando FSH ed E₂ in 10° giornata del ciclo, dopo somministrazione di 100 mg/die di clomifene citrato dal 5° al 9° giorno del ciclo. Dosaggi di E₂ superiori a 80pg/ml sono predittivi di scarsa riserva ovarica. Tale test, tuttavia, non consente di prognosticare la risposta delle ovaie alle gonadotropine. I dati in letteratura riguardo alla sensibilità e specificità del test sono discordanti (25).

L'ormone anti-Mulleriano (AMH), prodotto dalle cellule della granulosa, ha un effetto inibitorio sul reclutamento dei follicoli primordiali e sulla responsività follicolare all'FSH. Tale ormone non è suscettibile alle variazioni del ciclo ovarico e, pertanto, rappresenta un potenziale marcatore indiretto del "pool" dei follicoli primordiali quiescenti. Il dosaggio del AMH non è ancora eseguibile in tutti i laboratori. In Letteratura, inoltre, sono riportati valori di sensibilità e specificità del test ampiamente variabili (dal 50% all'80%), cosa che, al momento, ne limita l'applicabilità clinica (26-28).

La misurazione ecografia del numero di follicoli antrali e del volume ovarico è un'indagine ormai consolidata nella pratica clinica della medicina della riproduzione. Essa consiste nella valutazione ecografia del numero di follicoli di 2-10 mm di diametro al 1°-4° giorno del ciclo e del volume ovarico secondo la formula degli ellissoidi ($L \times W \times D \times \pi/6$). Questa metodica, pur se soggetta a ampia variabilità operatore dipendente, rappresenta attualmente l'alternativa più valida al dosaggio dell'FSH basale (18, 23, 29).

CONCLUSIONI

Attualmente, l'impiego associato del dosaggio basale dell'FSH e della misurazione ecografia del numero dei follicoli antrali rappresentano gli strumenti più utilizzati per la valutazione della riserva ovarica.

La fertilità "naturale" delle donne in premenopausa è molto bassa.

Nelle donne in premenopausa con sterilità involontaria, tutte le terapie, compresa la PMA, hanno una scarsissima efficacia terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 8: 89, 1957.
2. Office of population censuses and surveys. *Abortion Statistics 1990 Series AB n. 17 e n. 19*. London: HM. Stationery OFFICE 1991.
3. Pescetto et al, *Ginecologia ed Ostetricia*, ed 2001, Società Editrice Universo, Roma.
4. Stein ZA. A woman's age: childbearing and child rearing. *Am J Epidemiol* 1985; 121(3): 327-42.
5. Ruman J, Klein J, Sauer MV. Understanding the effects of age on female infertility. *Minerva Ginecol* 2003; Apr 55(2): 117-27.
6. La Sala GB, Villani MT, Nicoli A, Valli B, Iannotti F, Blickstein I. The effect of legislation on outcomes of assisted reproduction technology: lessons from the 2004 Italian law. *Fertil Steril* 2007 Aug 4 [Epub ahead of print].
7. Ulloa-Aguirre A, Midgley AR Jr, Beitins IZ, Padmanabhan V. Follicle-stimulating isohormones: characterization and physiological relevance. *Endocr Rev* 1995 Dec; 16(6): 765-87.
8. Yding Andersen C. Effect of FSH and its different isoforms on maturation of oocytes from pre-ovulatory follicles. *Reprod Biomed Online* 2002; Nov-Dec 5(3): 232-9.
9. Macas E, Floersheim Y, Hotz E, Imthurn B, Keller PJ, Walt H. Abnormal chromosome arrangements in human oocytes. *Hum Reprod* 1990; 5: 703-7.
10. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995; Dec 64(6): 1136-40.
11. Pellicer A, Mari M, de los Santos MJ, Simón C, Remohí J, Tarín JJ. Effects of aging on the human ovary: the secretion of immunoreactive alpha-inhibin and progesterone. *Fertil Steril* 1994; 61(4): 663-8.
12. Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT Jr, Garrisi GJ, Hofmann GE. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 1994; Jan 61(1): 97-101.
13. Keiln J, Sauer MV. Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 2001; Sep 185(3): 758-70.
14. Plachot M, Veigu A, Montagut J, Grouchy J, Calderon C, Lepretre S et al. Are clinical and biological IVF parameters correlated with chromosomal disorders early life: a multicentric study. *Hum Reprod* 1988; 3: 6627-35.
15. Munne S, Alikani M, Tomkin G, Grifo S, Cohen J. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995; 64: 382-91.
16. Tarlatzis BC, Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann NY Acad Sci.* 2003 Nov; 997: 93-104.
17. Sauer MV. The impact of age in reproductive potential: lessons learned from oocyte donation. *Maturitas* 1998; 30: 221-5.
18. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2007 Oct 6 [Epub ahead of print].
19. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, Bouckaert PX, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW. Predictive value and clinical impact of Basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; Jun 92(6): 2163-8.
20. Bowen S, Norian J, Santoro N, Pal L. Simple tools for assessment of ovarian reserve (OR): individual ovarian dimensions are reliable predictors of OR. *Fertil Steril* 2007; Aug 88(2): 390-5.
21. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007; Sep 88(3): 539-46.
22. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; Nov-Dec 12(6): 685-718.
23. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; Feb 77(2): 328-36.
24. Fábregues F, Balasch J, Creus M, Carmona F, Puerto B, Quintó L, Casamitjana R, Vanrell JA. Ovarian reserve test with human menopausal gonadotropin as a predictor of in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet* 2000 Jan;17(1): 13-9.
25. Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT Jr, Garrisi GJ, Hofmann GE. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 1994; Jan 61(1): 97-101.
26. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; Jan 131(1): 1-9.
27. Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, Carmona F, Vanrell JA, Balasch J. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Hum Reprod* 2005; Apr 20(4): 915-22.
28. La Marca A, Malmusi S, Giulini S, Tamaro LF, Orvieto R, Levratti P, Volpe A. Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum Reprod* 2004; Dec 19(12): 2738-41.
29. Scheffer M, Szabo S, Gragani A, Van Nes EH, Rinaldi S, Kautsky N, Norberg J, Roijackers RM, Franken RJ. Floating plant dominance as a stable state. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; Apr 1; 100(7): 4040-5.