

Zmniejszona rezerwa jajnikowa: przedwczesne starzenie reprodukcyjne czy odmienny wzorzec utraty zdolności rozrodczych?

KATIE ZHANG, MD, LUBNA PAL, MBBS, MRCOG, MS

Menopausal Medicine 2011;19:S6-S8

Okres życia prokreacyjnego kobiety przez długi czas dzielono w nieco uproszczony sposób na przedziały o względnie stałej długości: przedpokwitaniowy, reprodukcyjny i poreprodukcyjny. Od niedawna przedział czasu przed menopauzą zaczęto uznawać za okres niejednorodny.¹ Wczesne zaburzenia/nieregularność cyklu miesięczkowego oraz objawy naczynioruchowe zwiastują przejście do okresu menopauzy, natomiast całkowite zahamowanie miesięczkowania rozpoczyna nowy etap w życiu kobiety, jakim jest menopauza.

Definicja rezerwy jajnikowej i jej zmniejszenie

Rozwój w dziedzinie wspomagania rozrodu oraz zaawansowane metody diagnostyki niepłodnych par przyczyniły się do wzrostu zainteresowania rezerwą jajnikową,² pojęciem odnoszącym się do liczby oraz jakości możliwych jeszcze do uzyskania oocytów. Zmniejszenie rezerwy jajnikowej towarzyszy procesowi postępującego starzenia i może być wykryte za pomocą wielu dostępnych biomarkerów.²

Chociaż istnieją kontrowersje dotyczące definicji zmniejszonej rezerwy jajnikowej (diminished ovarian reserve, DOR), w rzeczywistości stan ten charakteryzuje się niepełną odpowiedzią ilościową jajników na hiperstymulację oraz złą prognozą dla powodzenia terapii niepłodności.³

Przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników lub przedwczesną niewydolność jajników (premature ova-

rian insufficiency, POI) – termin bardziej aktualny i preferowany – oraz menopauzę operacyjną uznaje się za bezwzględny dowód skrócenia okresu rozrodczego, z krótko- i długotrwałymi konsekwencjami.⁴ W ostatnim czasie pojedyncze prace wskazują, że młode kobiety z zespołem DOR są skazane na przyspieszony proces starzenia się układu rozrodczego.⁵

Za zmniejszenie rezerwy jajnikowej odpowiada wiele czynników natury genetycznej (wśród nosicieli premutacji zespołu łamliwego chromosomu X występują biochemiczne wykładniki obecności DOR i duże ryzyko POI), egzogennej (np. palenie tytoniu) oraz jatrogennej (chemio- i radioterapia oraz leczenie operacyjne w obrębie miednicy).⁶ Chociaż sugeruje się związek długotrwałego stresu i możliwego wystąpienia DOR, to zależność przyczynowo-skutkowa w tym przypadku pozostaje niejasna.⁶

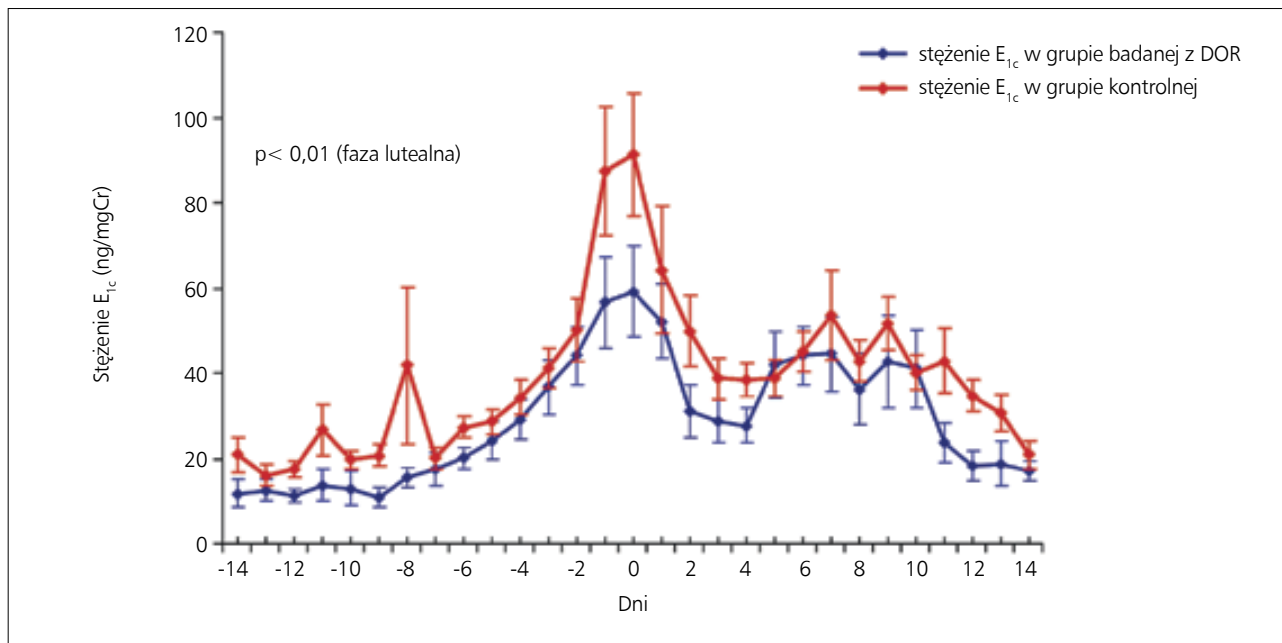
Charakterystyka zmniejszonej rezerwy jajnikowej

Fenotyp DOR jest wyraźnie widoczny u regularnie miesiączkujących kobiet leczonych z powodu niepłodności. Kobiety z nieprawidłową rezerwą jajnikową mają zwiększone stężenia hormonu folikulotropowego (follicle-stimulating hormone, FSH) w surowicy we wczesnej fazie folikularnej cyklu przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia hormonu antymüllerowskiego i inhibiny B oraz zmniejszonej liczbie pęcherzyków antralnych w jajnikach.²

Upośledzenie ilościowej odpowiedzi jajników na próby stymulacji pomimo zastosowania wzrastających dawek gonadotropin egzogennych upoważnia do rozpoznania DOR. Dodatkowym objawem zmniejszonej rezerwy jajnikowej jest również skrócenie fazy folikularnej i zaburzone wydzielanie hormonów przez jajnik (małe stężenia estra-

Katie Zhang, MD, Obstetrician/Gynecologist, Private Practice, Beth Israel Medical Center, New York, New York. Lubna Pal, MBBS, MRCOG, MS, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Science, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.

Dr Zhang nie zgłasza żadnego konfliktu interesów związanego z tym artykułem. Dr Pal zgłasza otrzymywanie honorarium od firmy Advanstar.



RYCINA 1 Stężenie sprzężonego estronu w moczu

Na podstawie stężeń sprzężonego estronu (E_{1c}) badanego w próbkach moczu pobieranych cyklicznie podczas pełnego cyklu miesiączkowego sugeruje się, że zmniejszona rezerwa jajnikowa (DOR) jest stanem „względnej hipoeestrogenizmu”. Różnice między porównywanymi grupami kobiet z DOR i z grupy kontrolnej są statystycznie istotne w fazie lutelialnej cyklu miesiączkowego ($p < 0,01$). Uwaga: Pozycjonowanie cykli względem wyrzutu hormonu luteinizującego (LH) w dniu 0.

Dane uśrednione (standardowy błąd pomiaru).

Przedrukowano za Pal L, et al. Fertil Sterol. 2010;93(4):1074-1079,7 za zgodą Elsevier.

diolu w surowicy i mniejsza liczba pęcherzyków) w konsekwencji podania egzogennych gonadotropin.

RÓŻNICE HORMONALNE U KOBIET Z ZESPOŁEM DOR VS GRUPA KONTROLNA

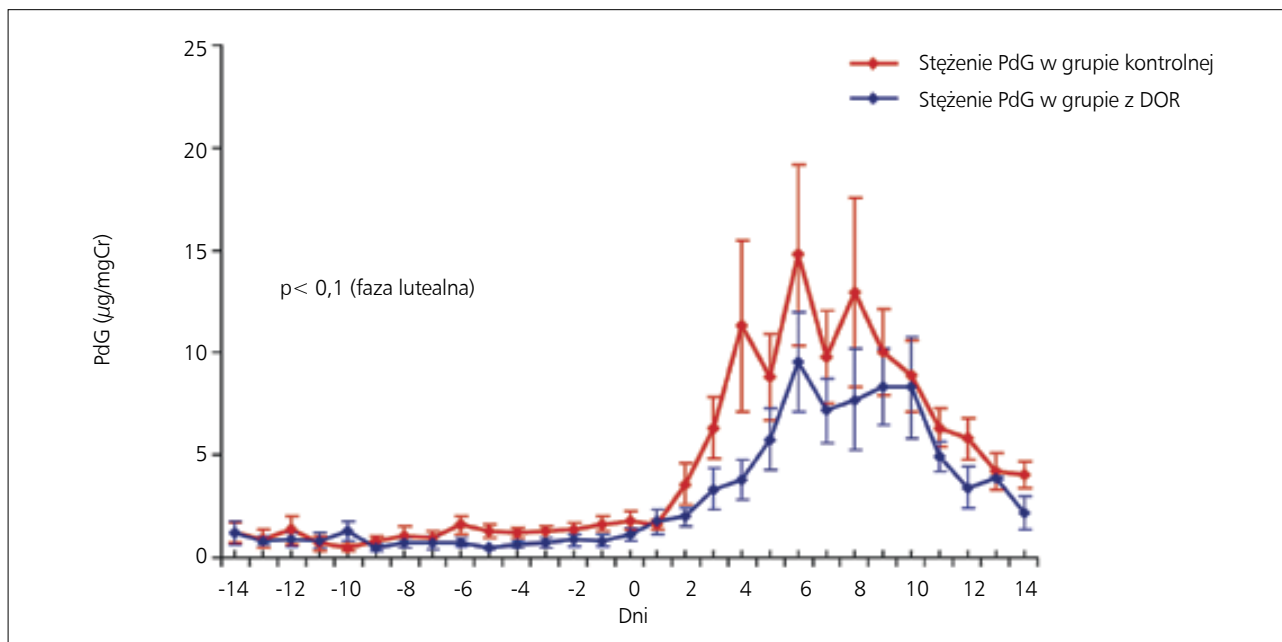
Punktem wyjściowym jest przeprowadzone niedawno przez nasz zespół badanie profilu hormonalnego u niepłodnych kobiet z DOR.⁷ Zbadaliśmy stężenia hormonów płciowych (FSH, hormonu luteinizującego [lutinizujący hormon, LH] oraz metabolitów estrogenu i progesteronu) w dobowej zbiorce moczu podczas naturalnego cyklu miesiączkowego u 8 młodych, niepłodnych kobiet z rozpoznaniem DOR i u 14 zdrowych równoletek stanowiących grupę kontrolną.⁷

U kobiet z DOR w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie stężenia w moczu sprzężonego estronu (E_{1c}) – metabolitu estrogenu oraz 2-glukuronianu pregnanediolu (pregnandiol-di-glucoronide, PdG) – metabolitu progesteronu (ryc. 1 i 2).⁷ Ponadto w badanej grupie stwierdzono spowolnienie wzrostu stężenia LH w porównaniu z grupą kontrolną (ryc. 3).⁷ Wyniki pracy identyfikują zmniejszoną rezerwę jajnikową jako stan względnej hipoeestrogenizmu i niewydolności lutelialnej.

DOR JAKO ODRĘBNA JEDNOSTKA CHOROBY

Udowodniwszy zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej i jajnikowej w przypadku DOR postanowiliśmy zbadać, czy zmniejszenie rezerwy jajnikowej jest w istocie przyspieszonym starzeniem reprodukcyjnym. Jeśli faktycznie tak jest, to wydzielanie hormonów u kobiet z DOR powinno być podobne do obserwowanego u starszych kobiet, u których postępuje starzenie się układu rozrodczego.

Porównano profile hormonalne młodych, niepłodnych kobiet przed menopauzą (grupa wiekowa 32-37 lat) z DOR, uzyskane z opisanego powyżej badania, z profilami hormonalnymi oznaczonymi w moczu 11 starszych kobiet w okresie okołomenopauzalnym (grupa wiekowa 43-52 lata) stanowiących grupę kontrolną. Zaobserwowano odmienne wyniki oznaczeń hormonów charakteryzujących zdolności rozrodcze: stężenia metabolitów estrogenu w moczu kobiet przed menopauzą z DOR były wyraźnie mniejsze niż w grupie kontrolnej.⁸ Dane te z jednej strony identyfikują DOR jako stan hipoeestrogenizmu, ale z drugiej strony sugerują, że DOR jest odrębną jednostką chorobową w aktualnym rozumieniu procesu starzenia się układu rozrodczego.⁹

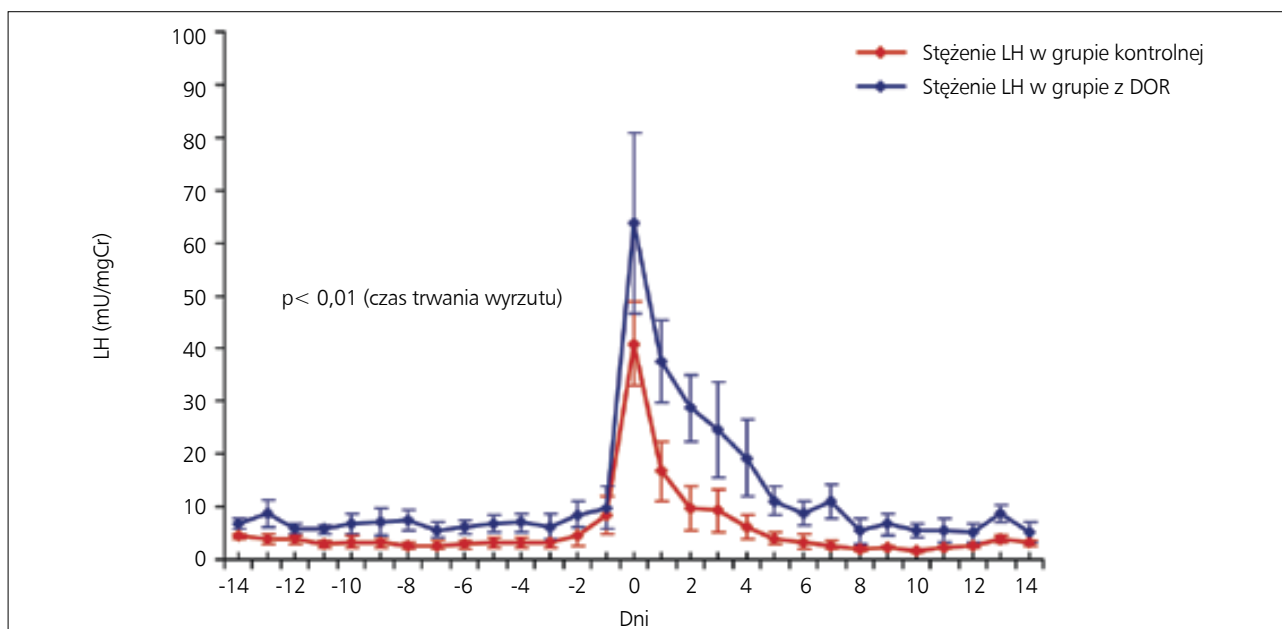


RYCINA 2 Stężenie metabolitów progesteronu PdG w moczu

Dowody na niewydolność lutealną u kobiet przed menopauzą ze zmniejszoną rezerwą jajnikową (DOR) w porównaniu z grupą kontrolną pochodzą z oznaczeń stężeń metabolitów progesteronu PdG w próbkach moczu pobieranych cyklicznie podczas pełnego cyklu miesięczkowego ($p < 0,01$). Uwaga: Pozycjonowanie cykli względem wyrzutu hormonu luteinizującego (LH) w dniu 0.

Dane uśrednione (standardowy błąd pomiaru).

Przedrukowano za Pal L, et al. Fertil Sterol. 2010;93(4):1074-1079,7 za zgodą Elsevier.



RYCINA 3 Stężenie hormonu luteinizującego w moczu

Na podstawie oznaczeń stężeń hormonu luteinizującego w próbkach moczu pobieranych cyklicznie podczas pełnego cyklu miesięczkowego obserwowano znaczne i przedłużone wydzielanie LH u kobiet ze zmniejszoną rezerwą jajnikową (DOR) w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice między obiema grupami są statystycznym wskaźnikiem czasu trwania wyrzutu LH ($p < 0,01$). Uwaga: Pozycjonowanie cykli względem wyrzutu hormonu luteinizującego (LH) w dniu 0.

Dane uśrednione (standardowy błąd pomiaru).

Przedrukowano za Pal L, et al. Fertil Sterol. 2010;93(4):1074-1079,7 za zgodą Elsevier.

Odległe konsekwencje zdrowotne DOR

Poza niepowodzeniem rozrodu, którego doświadczają kobiety ze zmniejszoną rezerwą jajnikową, hipoeestrogenizm obserwowany w przebiegu DOR może prowadzić do takich przewlekłych chorób, jak osteoporoza i choroba wieńcowa (coronary vascular disease, CVD), które towarzyszą niedoborom estrogenu i są często obserwowane u kobiet po menopauzie. W istocie zaburzenia rezerwy jajnikowej uznaje się za czynnik ryzyka małej masy kostnej¹⁰ i zastępczy wskaźnik ryzyka CVD.^{11,12}

Podsumowując, dostępne dane identyfikują DOR jako stan odrębny od procesu starzenia. Względny hipoeestrogenizm u pozornie zdrowych, młodych kobiet może być odpowiedzialny za późniejsze komplikacje zdrowotne, a jego ilościowa ocena i leczenie prewencyjne zminimalizuje ciężkość przyszłych chorób.

Menopausal Medicine, Vol. 19, No. 3, May 2011, p. S6. Diminished ovarian reserve: Accelerated reproductive senescence or a distinct paradigm in reproductive aging? Reproduced with permission.

PIŚMIENICTWO

- Hale GE, Zhao X, Hughes CL, et al. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3060-3067.
- Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve: reliability and utility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(4):271-276.
- Karande VC. Managing and predicting low response to standard in vitro fertilization therapy: a review of the options. *Treat Endocrinol.* 2003;2(4):257-272.
- Kodaman PH. Early menopause: primary ovarian insufficiency and surgical menopause. *Semin Reprod Med.* 2010;28(5):360-369.
- Lawson R, El-Toukhy T, Kassab A, et al. Poor response to ovulation induction is a stronger predictor of early menopause than elevated basal FSH: a life table analysis. *Hum Reprod.* 2003;18(3):527-533.
- Pal L, Bevilacqua K, Santoro NF. Chronic psychosocial stressors are detrimental to ovarian reserve: a study of infertile women. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 2010;31(3):130-139.
- Pal L, Zhang K, Zeitlian G, Santoro N. Characterizing the reproductive hormone milieu in infertile women with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1074-1079.
- Zhang K, Zeitlian G, Adel G, et al. Enhanced hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen in premenopausal women with diminished ovarian reserve compared to older perimenopausal controls. *Menopause.* In press.
- Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril.* 2001;76(5):874-878.
- Pal L, Bevilacqua K, Zeitlian G, et al. Implications of diminished ovarian reserve (DOR) extend well beyond reproductive concerns. *Menopause.* 2008;15(6):1086-1094.
- Pal L, Hailpern SM. Cardiodeleterious implications of declining premenopausal ovarian reserve. *Menopausal Med.* 2009;17(3):S11-S12.
- Chu MC, Rath KM, Huie J, Taylor HS. Elevated basal FSH in normally cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum Reprod.* 2003;18(8):1570-1573.