

Ανασκόπηση

Η έκκριση της LH κατά την πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση

I.E. Μεσσήνης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατά την πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης για εξωσωματική γονιμοποίηση παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στη σχέση των ωοθηκών με το υποθαλαμο-υποφυσιακό σύστημα. Ο αρνητικός μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορύθμισης ισχυροποιείται, ο δε θετικός μηχανισμός εξασθενεί. Αυτό οφείλεται στην υπερδιέγερση των ωοθηκών και την υπερπαραγωγή οιστρογόνων, αλλά και μη στεροειδών ουσιών, όπως η ανασταλτίνη (inhibin) και ο παράγοντας αμβλύνσεως του κύματος των γοναδοτροφινών (GnSAF). Η έκκριση των γοναδοτροφινών, τόσο η βασική όσο και στη διάρκεια του ενδογενούς γοναδοτροφικού κύματος, ελαττώνεται σημαντικά. Η ελάττωση της βασική έκκρισης της LH παρατηρείται τόσο κατά την ωοθυλακική όσο και κατά την ωχρινική φάση του κύκλου. Η χρήση των GnRH αγωνιστών ή των GnRH ανταγωνιστών, για την πρόληψη του πρόωρου κύματος της LH, είναι επιτυχής σε μεγάλο ποσοστό. Παρ' όλα αυτά, με την χρήση των GnRH ανταγωνιστών παρατηρούνται πρώιμες εκκριτικές αιχμές της LH σε αρκετές περιπτώσεις, η κλινική σημασία των οποίων αναμένεται να διερευνηθεί.

Όροι ευρετηρίου: ωοθυλακική ωρίμανση, LH, FSH, GnRH, παλίνδρομη ρύθμιση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι και οι δύο γοναδοτροφίνες, δηλαδή η FSH και η LH, είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ωρίμανση του ωοθυλακίου. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει αφ' ενός επίδραση στη στεροειδογένεση, σύμφωνα με τη θεωρία των «δύο κυττάρων και δύο γοναδοτροφινών», και αφ' ετέρου δράση στα κοκκώδη κύτταρα.⁽¹⁾ Συγκεκριμένα, η LH επιδρά στα κύτταρα της θήκης μέσω ειδικών υποδοχέων και προκαλεί την παραγωγή των ανδρογόνων, τα οποία στη συνέχεια μεταφέρονται στα κύτταρα της κοκκώδους στοιβάδας, όπου υπό την επίδραση της FSH αρωματοποιούνται σε οιστρογόνα. Η FSH, από την άλλη μεριά, μέσω των ειδικών υποδοχέων της στα κύτταρα της κοκκώδους στοιβάδας, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων αυτών. Στα αρχικά στάδια ανάπτυξης των ωοθυλακίων, υποδοχείς της LH δεν υπάρχουν στα κοκκώδη κύτταρα. Στη συνέχεια όμως και συγκεκριμένα μετά την επιλογή του επικρατούντος ωοθυλακίου, υπό την επίδραση της FSH σχηματίζονται υποδοχείς της LH και στα κοκκώδη κύτταρα, οπότε το ωοθυλάκιο γίνεται ευαίσθητο και στην ορμόνη αυτή. Στις διαδικασίες αυτές συμμετέχουν και διάφοροι τοπικά παραγόμενοι αυξητικοί και άλλοι παράγοντες.^(2,3)

Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Ιατρικό Τμήμα

Αλληλογραφία:
Ιωάννης Μεσσήνης
Παπακυριαζή 22
412 22 Λάρισα
Τηλ.: 2410 552145, 2410 610863
E-mail: messinis@med.uth.gr
Κατατέθηκε: 14/9/2006
Εγκρίθηκε: 17/11/2006

Κατά την πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης συμβαίνουν σημαντικές μεταβολές στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες.⁽⁴⁾ Συγκεκριμένα, υπό την επίδραση της εξωγενούς χορηγούμενης FSH, οι ωοθήκες υπερδιεγείρονται, με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή οιστρογόνων, αλλά και διαφόρων μη στεροειδών ουσιών. Έτσι, η έκκριση των γοναδοτροφινών ορμονών από την υπόφυση ελαττώνεται σημαντικά. Αυτό συμβαίνει αφ' ενός λόγω της σημαντικής ενίσχυσης του αρνητικού μηχανισμού παλίνδρομης αλληλορρύθμισης (feedback), αφ' ετέρου λόγω της σημαντικής εξασθένησης του θετικού μηχανισμού και αφορά τόσο στη βασική έκκριση των γοναδοτροφινών όσο και στην έκκριση, που διεγείρεται από τη GnRH. Από τους μη στεροειδείς μηχανισμούς, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει ο «παράγοντας αμβλύνσεως του κύματος των γοναδοτροφινών» (gonadotrophin surge attenuating factor – GnSAF), αλλά και η ανασταλτίνη (inhibin).⁽⁵⁾

ΩΟΘΥΛΑΚΙΚΗ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Έχει διαπιστωθεί ότι, όταν σε φυσιολογικές γυναίκες χορηγείται εξωγενώς FSH, είτε αυτή προέρχεται από ούρα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, είτε παρασκευάζεται με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA, η στάθμη της LH στο αίμα ελαττώνεται σημαντικά.⁽⁶⁾ Η ελάττωση αυτή εμφανίζεται περίπου εντός των πρώτων 12 ωρών από την έναρξη της χορήγησης της FSH και συνεχίζεται για τις επόμενες ημέρες, ενώ παραμένει χαμηλή καθ' όλη τη διάρκεια της πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης. Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα, η στάθμη της οιστραδιόλης στο αίμα ανέρχεται σε υπερφυσιολογικά επίπεδα. Η αύξηση αυτή της οιστραδιόλης θεωρείται υπεύθυνη για την ελάττωση της LH, όπως τουλάχιστον έχει δείξει σε μία μελέτη, κατά την οποία η χορήγηση μίας και μόνης δόσης 450 IU FSH τη 2^η ημέρα του κύκλου σε φυσιολογικές γυναίκες προκάλεσε σημαντική πρόσκαιρη αύξηση της FSH, αλλά και της οιστραδιόλης, για 3 περίπου ημέρες, και ταυτόχρονη σημαντική ελάττωση της LH για το ίδιο χρονικό διάστημα.⁽⁷⁾

Σε μία άλλη μελέτη, χορηγήθηκε σε φυσιολογικές γυναίκες κατά την ωοθυλακική φάση FSH σε έναν κύκλο και κλομιφαίνη σε έναν άλλο κύκλο, με σκοπό την πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση.⁽⁸⁾ Η δόση της FSH ήταν 225 IU ημερησίως και της κλομιφαίνης 150 mg ημερησίως, επί 10 ημέρες. Και στους δύο αυτούς κύκλους, η οιστραδιόλη αυξήθηκε σε υπερφυσιολογικά επίπεδα, τα οποία δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους, αλλά ελάττωση της LH παρατηρήθηκε μόνο στον κύκλο που χορηγήθηκε η FSH. Αντίθετα, στον κύκλο που χορηγήθηκε η κλομιφαίνη, η LH όχι μόνο δεν ελαττώθηκε αλλά αυξήθηκε σημαντικά. Το τελευταίο μπορεί να εξηγηθεί από την αντιοιστρογονική δράση της κλομιφαίνης, η οποία δέσμευσε τους υποδοχείς της οιστραδιόλης και

απέκλεισε τον αρνητικό μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορρύθμισης. Έτσι, η αδυναμία ελάττωσης της LH κατά τη χορήγηση της κλομιφαίνης οφείλεται πιθανώς στην αδυναμία δράσης της οιστραδιόλης, πράγμα που ισχυροποιεί την άποψη ότι η οιστραδιόλη είναι ο κυριότερος παράγοντας, που προκαλεί την ελάττωση της LH κατά την πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση. Επιβεβαίωση των αυξημένων επιπέδων της LH σε κύκλους που χορηγείται κλομιφαίνη, σε σύγκριση με κύκλους που χορηγείται μόνο hMG ή FSH, αποτελούν τα δεδομένα μιας πρόσφατης μελέτης, στην οποία όμως παράλληλα χορηγήθηκε και ένας GnRH ανταγωνιστής.⁽⁹⁾

Είναι φανερό από τα παραπάνω δεδομένα ότι η πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης αυτή καθ' αυτή ελαττώνει σημαντικά τη βασική έκκριση της LH, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χορήγηση ενός GnRH αγωνιστή ή ανταγωνιστή. Εκτός από την LH, η ενδογενής FSH παρουσιάζει επίσης ελάττωση στην έκκρισή της. Το τελευταίο είναι δύσκολο να διαπιστωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FSH, επειδή τα επίπεδά της στο αίμα αυξάνουν, λόγω της εξωγενώς χορηγούμενης ορμόνης, όμως η μελέτη της κινητικής των ορμονών μετά από διακοπή της χορήγησης της FSH, σε κύκλους με πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση, επιβεβαιώνει την άποψη ότι όχι μόνο η έκκριση της LH, αλλά και η έκκριση της FSH από την υπόφυση ελαττώνεται κατά τη διάρκεια μιας τέτοιας διαδικασίας.⁽¹⁰⁾

Ενδογενές κύμα της LH

Έχει διαπιστωθεί από σειρά μελετών ότι, κατά τη διάρκεια της πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης, το ενδογενές κύμα της LH είναι πιθανόν σε αρκετές περιπτώσεις να μην εμφανισθεί καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.⁽⁵⁾ Αυτό σημαίνει ότι το κύμα αποκλείεται λόγω της πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης αυτής καθ' αυτής. Σε άλλες όμως περιπτώσεις, το κύμα της LH εκδηλώνεται και μπορεί να εμφανίζεται είτε στον κατάλληλο χρόνο, δηλαδή όταν το πρώτο σε μέγεθος ωοθυλάκιο γίνει προ-ωοθυλακιορρηκτικό, ή πρόωρα, δηλαδή πριν την προ-ωοθυλακιορρηκτική φάση. Οι παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η εμφάνιση του ενδογενούς κύματος της LH περιλαμβάνουν το είδος των φαρμακευτικών ουσιών που χορηγούνται για την πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση, καθώς και τη δράση της οιστραδιόλης, αλλά και του GnSAF, στην υπόφυση, οι οποίες θεωρούνται ανταγωνιστικές.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ Έτσι, όταν στο θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνεται η κλομιφαίνη, το κύμα της LH εμφανίζεται σε όλες τις περιπτώσεις και, εάν μεν η κλομιφαίνη χορηγείται μόνη της ή η χορήγηση της ακολουθείται από τη χορήγηση της FSH ή της hMG, το κύμα εμφανίζεται στον κατάλληλο χρόνο ως προς το μέγεθος του προ-ωοθυλακιορρηκτικού ωοθυλακίου. Αντιθέτως, εάν η κλομιφαίνη και η FSH ή η hMG χορηγούνται ταυτόχρονα, το κύμα εμφανίζεται

πρόωρα. Στην περίπτωση που στο θεραπευτικό σχήμα δεν περιλαμβάνεται η κλομιφαίνη αλλά χορηγείται μόνη της η FSH ή η hMG, το κύμα της LH μπορεί να εμφανίζεται ή να αποκλείεται, αλλά σε όσες περιπτώσεις εμφανίζεται είναι πρόωρο.

Ανεξάρτητα από το εάν το κύμα θα είναι πρόωρο ή θα εμφανισθεί στο χρόνο του ως προς το προ-ωοθυλακιορρηκτικό ωοθυλάκιο, σε όλες τις περιπτώσεις είναι μικρότερο σε μέγεθος και σε εύρος σε σύγκριση με το μεσοκύκλιο γοναδοτροφικό κύμα των φυσιολογικών κύκλων.⁽¹¹⁾ Η ελάττωση αυτή του μεγέθους του κύματος είναι ανεξάρτητη του φαρμακευτικού σχήματος που χορηγείται και εξαρτάται από το βαθμό της υπερδιέγερσης των ωοθηκών και συνεπώς από την παραγόμενη ποσότητα του GnSAF.⁽¹⁵⁾ Η παρουσία ενός τέτοιου κύματος, παρά το μικρό του μέγεθος, συνοδεύεται πάντοτε από αύξηση της προγεστερόνης στο αίμα, δηλαδή από ωχρινοποίηση του ωοθυλακίου, ενώ έχουν παρατηρηθεί κησείς μετά από ωοληψία και εξωσωματική γονιμοποίηση.⁽¹¹⁾ Συνεπώς, η παρουσία ενός μικρού κύματος της LH, κατά την πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση, δεν αποκλείει τη συνέχιση της θεραπείας για εξωσωματική γονιμοποίηση και τον καθορισμό της ωοληψίας σύμφωνα με την έναρξη του κύματος αυτού. Η ανακάλυψή του όμως γίνεται μόνο με τη συχνή λήψη δειγμάτων αίματος από τη γυναίκα, δηλαδή τουλάχιστον ανά 6 ώρες, πράγμα που μπορεί να προκαλεί δυσφορία στην ασθενή, ενώ παράλληλα η ώρα της ωοληψίας είναι μη προβλέψιμη.

Η παρουσία τέτοιων κυμάτων της LH οδήγησε τους ασχολούμενους με τα θέματα της αναπαραγωγής, στη δεκαετία του '80, στη χρησιμοποίηση των GnRH αγωνιστών, προκειμένου να προληφθεί η εκδήλωση ενός τέτοιου κύματος και επομένως ο καθορισμός της ωοληψίας να μπορεί να γίνει σε χρονικές στιγμές που είναι κατάλληλες για τους ιατρούς και την ασθενή. Οι GnRH αγωνιστές έχουν χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό για τουλάχιστον 20 έτη με μεγάλη επιτυχία. Τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει η χρήση και των GnRH ανταγωνιστών, με σκοπό τον αποκλεισμό του ενδογενούς κύματος της LH. Τα δεδομένα όμως σχετικά με τους ανταγωνιστές είναι λιγότερο σαφή σε σύγκριση με τη χρήση των αγωνιστών.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία, οι οποίες δείχνουν ότι οι GnRH ανταγωνιστές ελαττώνουν την ενδογενή έκκριση των γοναδοτροφινών. Οι μελέτες αυτές έχουν γίνει σε ευρωπαϊκό επίπεδο, είναι πολυκεντρικές και αφορούν στη χρησιμοποίηση του GnRH ανταγωνιστή cetrorelix, του ανταγωνιστή granirelix και του ανταγωνιστή iturelix.⁽¹⁶⁻²⁰⁾

Σε όλες τις μελέτες, τα επίπεδα της LH ελαττώθηκαν σημαντικά, κάτι που είναι ιδιαίτερα εμφανές στην ενδιάμεση τιμή. Η παρατήρηση, όμως, σε ατομικό επίπεδο ασθενών ότι η LH μπορεί να εμφανίζει εκκριτικές αιχμές μεγαλύτερες των 10 IU/L, θέτει ερωτηματικά ως προς

την πλήρη αποτελεσματικότητα των ουσιών αυτών.

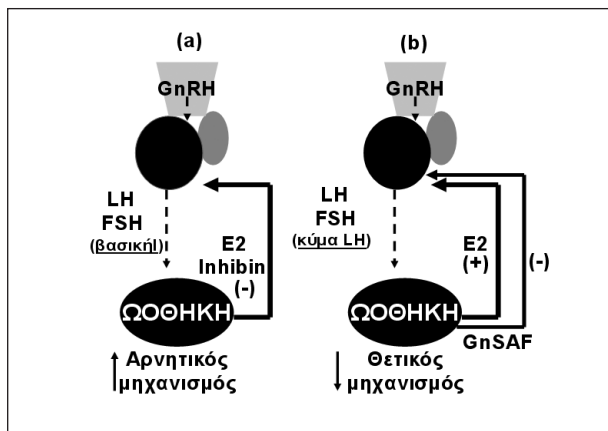
Στις μεγάλες δημοσιευμένες μελέτες, το ποσοστό της εμφάνισης εκκριτικών αιχμών της LH άνω των 10 IU/L δεν υπερβαίνει το 8%, ενώ το ποσοστό ωχρινοποίησης, δηλαδή και τιμών προγεστερόνης στο αίμα άνω του 1 ng/ml, δεν υπερβαίνει το 5%. Τα ποσοστά αυτά θεωρούνται σχετικά χαμηλά. Παρ' όλα αυτά, σε μία μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε η κλομιφαίνη σε συνδυασμό με γοναδοτροφίνες και ο GnRH ανταγωνιστής cetrorelix, στη δοσολογία των 0.25 mg ημερησίως από την 6^η ημέρα της θεραπείας, παρατηρήθηκαν εκκριτικές αιχμές της LH άνω των 10 IU/L και ταυτόχρονη αύξηση της προγεστερόνης άνω του 1 ng/ml, σε ποσοστό περίπου 28%, δηλαδή σε αρκετά υψηλό ποσοστό, που πλησιάζει εκείνο που έχει παρατηρηθεί χωρίς τη χορήγηση του GnRH ανταγωνιστή.⁽²¹⁾ Αν και οι συγγραφείς της εν λόγω μελέτης προσπάθησαν να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα ως αδυναμία του GnRH ανταγωνιστή να δράσει παρουσία της κλομιφαίνης, εντούτοις φαίνεται ότι τα αποτελέσματα μπορεί να είναι παρόμοια ακόμη και όταν δεν χορηγείται η κλομιφαίνη.

Συγκεκριμένα, σε μία πρόσφατη μελέτη από την ομάδα μας,⁽²²⁾ χορηγήθηκε σε δύο ομάδες γυναικών ανασυνδυασμένη FSH από τη δεύτερη ημέρα του κύκλου, ενώ προστέθηκε ο GnRH ανταγωνιστής ganirelix, σε δόση 0.25 mg, από την 7^η ημέρα του κύκλου, δηλαδή την 6^η ημέρα της θεραπείας. Στην πρώτη ομάδα (37 γυναίκες), ο GnRH ανταγωνιστής χορηγήθηκε σε καθημερινή βάση, ενώ στη δεύτερη ομάδα (36 γυναίκες), ο ανταγωνιστής χορηγήθηκε κάθε δεύτερη ημέρα. Οι μέσες τιμές της LH στη διάρκεια της θεραπείας παρουσίασαν μεγάλες διακυμάνσεις, οι οποίες αποδόθηκαν στις εκκριτικές αιχμές της LH. Οι τελευταίες παρατηρήθηκαν σε υψηλό ποσοστό και στις δύο ομάδες. Συγκεκριμένα, αιχμές >10 IU/L παρατηρήθηκαν στην πρώτη ομάδα σε ποσοστό 35.1% και στη δεύτερη ομάδα σε ποσοστό 38.8%. Ωχρινοποίηση με αύξηση και της προγεστερόνης, άνω των 2 ng/ml, παρατηρήθηκε στο 1/3 των περιπτώσεων. Οι εκκριτικές αιχμές της LH παρατηρήθηκαν κατά το 1/3 πριν από την έναρξη της χορήγησης του ανταγωνιστή και κατά τα 2/3 κατά τη διάρκεια της χορήγησης του ανταγωνιστή και στις δύο ομάδες.

Από τη μελέτη αυτή, προκύπτουν δύο ερωτηματικά:

1. Σημαντικό ποσοστό εκκριτικών αιχμών παρατηρούνται πριν από την έναρξη της χορήγησης του ανταγωνιστή και αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι η ευαισθησία της υπόφυσης στη GnRH, η οποία είναι μειωμένη τις πρώτες 5 ημέρες της διέγερσης με FSH, αυξάνει σταδιακά από την 5^η ημέρα του κύκλου και συνεπώς αυτή είναι η χρονική στιγμή κατά την οποία μπορεί ο θετικός μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορρύθμισης να είναι ενεργός και να προκλήσει πρόωρο εκκριτικό κύμα της LH.⁽⁶⁾

2. Η δοσολογία των 0.25 mg ημερησίως φαίνεται να



Σχήμα 1. Αρνητικός και θετικός μηχανισμός παλίνδρομης αλληλορρύθμισης σε γυναίκες με πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση. Ο αρνητικός μηχανισμός ενισχύεται και ο θετικός εξασθενεί.

μην είναι επαρκής για να προλάβει τις εκκριτικές αιχμές της LH.

Έτσι, από τα δεδομένα αυτά, προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα: είτε ο GnRH ανταγωνιστής, ως μη αποτελεσματικός, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την πρόκληση της πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης, είτε θα πρέπει η έναρξη της χορήγησής του να μετατεθεί προς τα αριστερά, δηλαδή την 4^η ή 5^η ημέρα του κύκλου και μάλιστα σε αυξημένη δόση, πιθανόν 0.5 mg ημερησίως, αντί 0.25 mg ημερησίως.

Η σημασία της ελάττωσης της στάθμης LH στο αίμα κατά τη διάρκεια της πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης έχει γίνει αντικείμενο μελέτης από διάφορους ερευνητές, τα δεδομένα όμως είναι αντιφατικά. Έτσι, σύμφωνα με μία μελέτη, όταν τα επίπεδα της LH την 8^η ημέρα της διέγερσης ήταν μικρότερα των 0.5 IU/L, το ποσοστό κνήσεως ήταν μεγαλύτερο και το ποσοστό αυτομάτων εκτρώσεων μικρότερο, παρά όταν η LH ήταν >0.5 IU/L.⁽²³⁾ Αντίθετα αποτελέσματα έχουν διαπιστωθεί σε μία άλλη μελέτη, που έλαβε επίσης ως όριο τα 0.5 IU/L την 8^η ημέρα,⁽²⁴⁾ ενώ τα αποτελέσματα μιας τρίτης μελέτης δείχνουν ότι τα επίπεδα της LH δεν μπορούν να προβλέψουν την έκβαση της θεραπείας με εξωσωματική γονιμοποίηση.⁽²⁵⁾ Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση των εργασιών αυτών δεν κατέληξε σε συγκεκριμένο αποτέλεσμα.⁽²⁶⁾ Σε μία πρόσφατη μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε ο GnRH ανταγωνιστής iturelix, διαπιστώθηκε ότι οι μεταβολές της LH δεν μπορούν να υπερβαίνουν ένα ορισμένο όριο κατά τη διάρκεια της χορήγησης του ανταγωνιστή, είτε προς τα κάτω, είτε προς τα άνω, αφού έξω από τα όρια αυτά δεν παρατηρήθηκαν κνήσεις.⁽²⁷⁾ Συνεπώς, η ελάττωση της LH δεν θα πρέπει να είναι κάτω ενός ορισμένου ορίου, ενώ η εξωγενής χορήγηση της

LH για την αύξηση των επιπέδων της LH ενδεχομένως να είναι επιβλαβής για την έκβαση της θεραπείας.

ΩΧΡΙΝΙΚΗ ΦΑΣΗ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Κατά την πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης με FSH, χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση ενός GnRH αγωνιστή ή ανταγωνιστή, έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της LH στο αίμα κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης είναι σημαντικά χαμηλότερα από αυτά σε φυσιολογικούς κύκλους των ίδιων γυναικών.⁽²⁸⁾ Η ελάττωση αυτή της LH συνοδεύεται από σημαντική ελάττωση της προγεστερόνης στο αίμα και από βραχεία ωοθυλακική φάση. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η ωοθυλακική φάση κατά την πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση είναι ανεπαρκής. Η ανεπάρκεια αυτή της ωοθυλακικής φάσης είναι δύσκολο να ερμηνευθεί, ενδεχομένως όμως ρόλο να παίζουν τα υψηλά επίπεδα των οιστρογόνων, τα οποία σε τοπικό επίπεδο μπορεί να δρουν ως ωοθυλακικά.⁽²⁹⁾ Η ελάττωση της LH παρατηρείται όχι μόνο ως αποτέλεσμα ενός μικρού ενδογενούς κύματος της LH, αλλά ακόμη και μετά από τη χορήγηση χοριακής γοναδοτροφίνης και είναι ανεξάρτητη της ταυτόχρονης με την FSH χορήγησης ενός GnRH ανταγωνιστή.⁽³⁰⁾ Η ωοθυλακική φάση είναι ανεπαρκής όχι μόνο μετά τη χορήγηση χοριακής γοναδοτροφίνης, αλλά και μετά τη χορήγηση ανασυνδυασμένης LH ή ενός GnRH αγωνιστή, προκειμένου να γίνει η τελική ωρίμανση του ωοκυττάρου.⁽³¹⁾ Μεταξύ των τριών αυτών ουσιών, τα αποτελέσματα είναι καλύτερα μετά τη χορήγηση χοριακής γοναδοτροφίνης. Είναι εμφανές ότι η ωοθυλακική φάση σε όλες τις περιπτώσεις της πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακικής ωρίμανσης είναι ανεπαρκής και, συνεπώς, θα πρέπει να υποστηρίζεται.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κατά την πολλαπλή ωοθυλακική ωρίμανση, διαταράσσεται η φυσιολογική σχέση των ωοθυλακικών με το υποθαλαμο-υποφυσιακό σύστημα. Η έκκριση των γοναδοτροφινών ελαττώνεται σημαντικά ως αποτέλεσμα της ωοθυλακικής διέγερσης (σχήμα 1), η δε χρήση των GnRH αγωνιστών ή ανταγωνιστών προκαλεί περαιτέρω καταστολή της έκκρισης των γοναδοτροφινών. Οι GnRH ανταγωνιστές φαίνεται να ασκούν σε μικρότερο βαθμό έλεγχο της υποφυσιακής λειτουργίας απ' ό,τι οι αγωνιστές, αφού κατά τη χορήγησή τους εμφανίζονται πρώιμες εκκριτικές αιχμές της LH, η σημασία των οποίων απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Τέλος, η ωοθυλακική φάση είναι ανεπαρκής ανεξάρτητα του θεραπευτικού σχήματος ωοθυλακικής διέγερσης.

Summary

Messinis IE

LH secretion during superovulation induction

Helen Obstet Gynecol 18(4):266-271, 2006

Marked changes in the relationship between the ovaries and the hypothalamic pituitary system take place in women during induction of multiple follicular development for in vitro fertilization. The negative feedback mechanism is augmented, while the positive feedback mechanism is attenuated. This is due to ovarian hyperstimulation and the overproduction of estrogen and various nonsteroidal substances, such as inhibin and gonadotrophin surge attenuating factor (GnSAF). Basal secretion of gonadotrophins as well as the secretion during the endogenous gonadotrophin surge is reduced significantly. The reduction in basal secretion of LH occurs both during the follicular and the luteal phase of the cycle. The use of GnRH agonists or antagonists for the prevention of the premature LH surge is successful in the majority of the patients. Nevertheless, with the use of GnRH antagonists, premature LH peaks occur on several occasions, the clinical importance of which remains to be determined.

Key words: ova maturation, LH, FSH, GnRH, feedback.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hillier SG. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179:39-46.
- Erickson GF, Shimasaki S. The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors. *Fertil Steril* 2001; 76:943-9.
- Spicer LJ. Proteolytic degradation of insulin-like growth factor binding proteins by ovarian follicles: a control mechanism for selection of dominant follicles. *Biol Reprod* 2004; 70:1223-30.
- Messinis IE, Templeton AA. The endocrine consequences of multiple folliculogenesis. *J Reprod Fertil Suppl* 1988; 36:27-37.
- Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Hum Reprod Update* 2006 (in press).
- Messinis IE, Milingos S, Zikopoulos K, Hasiotis G, Seferiadis K, Lolis D. Luteinizing hormone response to gonadotrophin-releasing hormone in normal women undergoing ovulation induction with urinary or recombinant follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998; 13:2415-20.
- Messinis IE, Lolis D, Zikopoulos K, Tsalalina E, Seferiadis K, Templeton AA. Effect of an increase in FSH on the production of gonadotrophin-surge-attenuating factor in women. *J Reprod Fertil* 1994; 101:689-95.
- Messinis IE, Templeton AA. Pituitary response to exogenous LHRH in superovulated women. *J Reprod Fertil* 1989; 87:633-9.
- Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Effect of clomiphene citrate on follicular and luteal phase luteinizing hormone concentrations in in vitro fertilization cycles stimulated with gonadotropins and gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 2002; 77:733-7.
- Messinis IE, Templeton AA. Endocrine and follicle characteristics of cycles with and without endogenous luteinizing hormone surges during superovulation induction with pulsatile follicle-stimulating hormone. *Hum Reprod* 1987a; 2:11-6.
- Messinis IE, Templeton A, Baird DT. Endogenous luteinizing hormone surge during superovulation induction with sequential use of clomiphene citrate and pulsatile human menopausal gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:1076-80.
- Messinis IE, Templeton A, Baird DT. Endogenous luteinizing hormone surge in women during induction of multiple follicular development with pulsatile follicle stimulating hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 24:193-201.
- Templeton A, Messinis IE, Baird DT. Characteristics of ovarian follicles in spontaneous and stimulated cycles in which there was an endogenous luteinizing hormone surge. *Fertil Steril* 1986; 46:1113-7.
- Glazier A, Thatcher SS, Wickings EJ, Hillier SG, Baird DT. Superovulation with exogenous gonadotropins does not inhibit the luteinizing hormone surge. *Fertil Steril* 1988; 49:81-5.
- Messinis IE, Templeton A. The effect of pulsatile follicle stimulating hormone on the endogenous luteinizing hormone surge in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25:633-40.
- Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod* 2000; 15:526-31.
- Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000; 15:1015-20.
- Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *The European Orgalutran Study Group. Hum Reprod* 2000; 15:1490-8.
- The European and Middle East Orgalutran Study

- Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001; 16:644-51.
20. Huirne JA, van Loenen AC, Schats R, McDonnell J, Hompes PG, Schoemaker J et al. Dose-finding study of daily gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist for the prevention of premature luteinizing hormone surges in IVF/ICSI patients: antide and hormone levels. *Hum Reprod* 2004; 19:2206-15.
 21. Engel JB, Ludwig M, Felberbaum R, Albano C, Devroey P, Diedrich K. Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins: a suitable approach to 'friendly IVF'? *Hum Reprod* 2002; 17:2022-6.
 22. Messinis IE, Loutradis D, Domali E, Kotsovassilis CP, Papastergiopoulou L, Kallitsaris A et al. Alternate day and daily administration of GnRH antagonist may prevent premature luteinization to a similar extent during FSH treatment. *Hum Reprod* 2005; 20:3192-7.
 23. Kolibianakis EM, Zikopoulos K, Schiettecatte J, Smitz J, Tournaye H, Camus M et al. Profound LH suppression after GnRH antagonist administration is associated with a significantly higher ongoing pregnancy rate in IVF. *Hum Reprod* 2004; 19:2490-6.
 24. Westergaard LG, Laursen SB, Andersen CY. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 2000; 15:1003-8.
 25. Penarrubia J, Fabregues F, Creus M, Manau D, Casamitjana R, Guimera M et al. LH serum levels during ovarian stimulation as predictors of ovarian response and assisted reproduction outcome in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod* 2003; 18:2689-97.
 26. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis B, Papanikolaou E, Devroey P. Are endogenous LH levels during ovarian stimulation for IVF using GnRH analogues associated with the probability of ongoing pregnancy? A systematic review. *Hum Reprod Update* 2006; 12:3-12.
 27. Huirne JA, van Loenen AC, Schats R, McDonnell J, Hompes PG, Schoemaker J et al. Dose-finding study of daily GnRH antagonist for the prevention of premature LH surges in IVF/ICSI patients: optimal changes in LH and progesterone for clinical pregnancy. *Hum Reprod* 2005; 20:359-67.
 28. Messinis IE, Templeton AA. Disparate effects of endogenous and exogenous oestradiol on luteal phase function in women. *J Reprod Fertil* 1987b; 79:549-54.
 29. Messinis IE, Templeton A, Baird DT. Luteal phase after ovarian hyperstimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:345-50.
 30. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Comparison of LH concentrations in the early and mid-luteal phase in IVF cycles after treatment with HMG alone or in association with the GnRH antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 2001; 16:663-7.
 31. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4186-92.