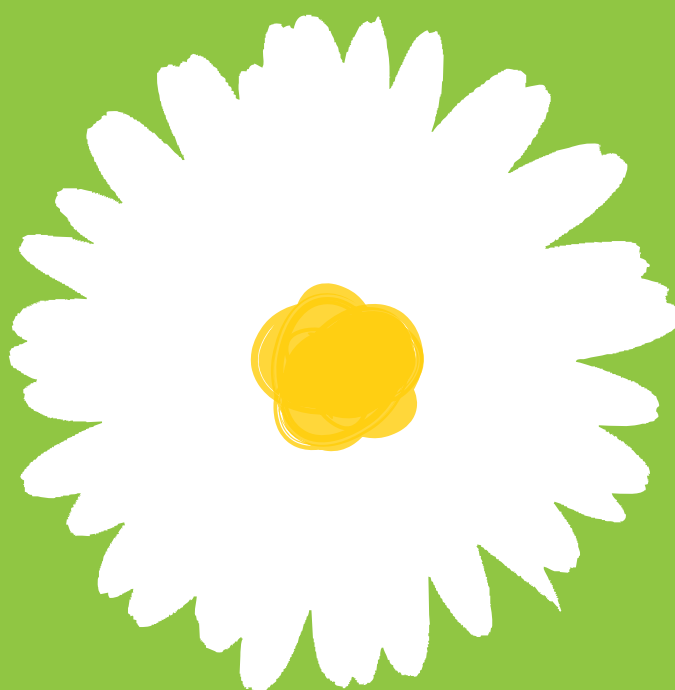




il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie
2025

Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Organo bimestrale di formazione ed informazione della AIGE

Presidente AIGE

Prof. Alessandro D. Genazzani

Editor-in-Chief e responsabile Scientifico del Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Prof. Alessandro D. Genazzani

Co-Editor

Prof. Tommaso Simoncini

Editorial Board

S. Angioni

N. Biglia

V. Bruni

A. Lanzone

S. Lell

C. Nappi

R. E. Nappi

S. Palomba

M. Palumbo

M. Stomati

H. Valensise



Il presente libro è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2025 nel "Bollettino di Ginecologia Endocrinologica", bollettino di aggiornamento e di informazione della AIGE, diffuso gratuitamente tramite newsletter.

ISSN.2038-8489

Responsabile Scientifico

Prof. Alessandro Genazzani

Clinica Ostetrica Ginecologica

Università di Modena e Reggio Emilia

Via del Pozzo 71

41100 MODENA

FAX: (39) 059 42224394

Email: algen@unimo.it



INDICE

1

L'AMH nella PCOS: come interpretarlo?

Federica Barbagallo, Rossella E. Nappi, Aldo E. Calogero

7

Tutela della salute riproduttiva: dalla prevenzione alla preservazione della fertilità

Federica Battista, Federica Innocenti, Marilena Taggi, Valeria Perone

12

Amenorrea ipotalamica funzionale e salute dell'osso: assetto fisiopatologico, diagnostico, terapeutico

Martina Foschi, Veronica Setti, Maria Laura Rusce, Celeste Medaglia, Laura De Riccardis, Laura Sicilia, Christian Battipaglia, Alessandro D Genazzani

20

Indicatori di riserva ovarica: qualità o quantità

Valeria Perone, Marilena Taggi, Federica Battista, Danilo Cimadomo, Filippo Maria Ubaldi, Rossella E. Nappi Alberto Vaiarelli

L'AMH nella PCOS: come interpretarlo?

FEDERICA BARBAGALLO¹, ROSSELLA E. NAPPI^{2,3}, ALDO E. CALOGERO¹

¹DEPARTMENT OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE, UNIVERSITY OF CATANIA, CATANIA, ITALY; ²DEPARTMENT OF CLINICAL, SURGICAL, DIAGNOSTIC AND PEDIATRIC SCIENCES, UNIVERSITY OF PAVIA, PAVIA, ITALY;

³RESEARCH CENTER FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY AND MENOPAUSE, IRCCS SAN MATTEO FOUNDATION, PAVIA, ITALY

ABSTRACT

{ITA} La sindrome dell'ovaio micropolicistico (PCOS) rappresenta il disordine endocrino più comune nelle donne in età fertile. Un accurato inquadramento diagnostico della sindrome risulta imprescindibile non solo per la sua elevata prevalenza, ma soprattutto per le complicanze a lungo termine e per l'impatto sulla qualità della vita della donna in tutte le fasce di età. Tuttavia, la diagnosi della PCOS continua a presentare criticità significative, inclusa la valutazione ecografica della morfologia ovarica policistica (PCOM), la cui rilevazione è soggetta a variabilità legata a protocolli, esperienza dell'operatore, allo strumento utilizzato e alle caratteristiche della paziente. In questo contesto, l'ormone anti-Mülleriano (AMH) emerge quale potenziale biomarcatore alternativo, offrendo un'opportunità per superare le limitazioni dell'ecografia. Le recenti linee guida internazionali basate sull'evidenza riconoscono, per la prima volta, il dosaggio dell'AMH quale criterio diagnostico sostitutivo per la valutazione della PCOM in alternativa all'esame ecografico. Le pazienti affette da PCOS presentano, infatti, livelli di AMH superiori rispetto ai controlli sani, in diretta correlazione con il numero di follicoli per ovaio. Nonostante il suo potenziale diagnostico, l'impiego clinico dell'AMH è però ancora limitato da diverse criticità, tra cui l'assenza di valori soglia universalmente riconosciuti, il kit utilizzato per la misurazione e la complessità della definizione di PCOS, influenzata da molteplici variabili [età, indice di massa corporea (BMI) e terapie ormonali]. In conclusione, l'AMH rappresenta un biomarcatore promettente per la diagnosi di PCOM nelle pazienti con PCOS, ma ulteriori studi sono necessari per definirne meglio il ruolo.

{ENG} Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. An accurate diagnostic assessment of the syndrome is essential not only due to its high prevalence but also because of its long-term complications and impact on women's quality of life across all age groups. However, the diagnosis of PCOS remains challenging, particularly in the evaluation of polycystic ovarian morphology (PCOM) via ultrasound, which is subject to variability related to protocols, operator experience, equipment used, and patient characteristics. In this context, anti-Müllerian hormone (AMH) has emerged as a potential alternative biomarker, offering an opportunity to overcome the limitations of ultrasound imaging. Recent evidence-based international guidelines have, for the first time, recognized AMH measurement as a diagnostic criterion for PCOM, providing an alternative to ultrasound assessment. Women with PCOS typically exhibit higher AMH levels than healthy controls, with a direct correlation to the number of follicles per ovary. However, despite its diagnostic potential, the clinical use of AMH remains limited by several challenges, including the lack of universally accepted cutoff values, variability in assay methods, and the complexity of PCOS diagnosis, which is influenced by multiple factors such as age, body mass index, and hormonal therapies. In conclusion, AMH represents a promising biomarker for PCOM diagnosis in PCOS patients, but further studies are needed to better define its role.

INTRODUZIONE

La sindrome dell'ovaio micropolicistico (PCOS) è la patologia endocrina più frequente tra le donne in età riproduttiva, con una prevalenza stimata tra l'8% e il 13% [1]. Si tratta di una sindrome complessa, in cui genetica, epigenetica e ambiente interagiscono, dando origine a manifestazioni cliniche estremamente eterogenee. Nonostante il nome possa suggerire una patologia esclusivamente ovarica, è ormai chiaro che la PCOS rappresenta un disordine sistemico che può coinvolgere molteplici aspetti della salute: riproduttivi (irregolarità mestruali, infertilità, complicanze ostetriche), dermatologici (irsutismo, acne, acanthosis nigricans), metabolici (insulino-resistenza,

sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2), cardiovascolari e psicosociali (ansia, depressione, disturbi dell'alimentazione). Le manifestazioni cliniche variano non soltanto tra le pazienti, ma anche nella medesima paziente nelle diverse fasi della vita, dall'adolescenza alla menopausa [2].

L'identificazione della PCOS durante l'adolescenza rappresenta una sfida diagnostica complessa, in quanto i criteri attualmente utilizzati si sovrappongono a fenomeni fisiologici tipici della pubertà e dell'età di transizione. In questa fascia d'età, le principali motivazioni che portano le pazienti a consultare uno specialista includono irregolarità mestruali, obesità e segni clinici di iperandrogenismo (acne e irsutismo). Nel periodo

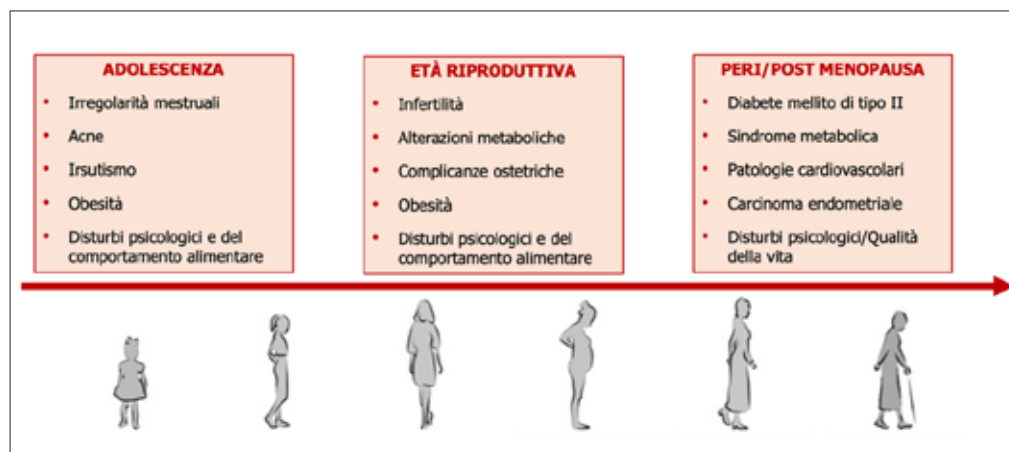


Figura 1. Sintomi della sindrome dell'ovaio micropolicistico nelle diverse età della donna: dall'adolescenza alla menopausa.

dell'età riproduttiva giovane-adulta, il quadro clinico è dominato da alterazioni del ciclo mestruale, anovulazione e difficoltà nel concepimento, frequentemente associate a infertilità. Con il progredire dell'età, si osserva un'evoluzione verso problematiche metaboliche, con un aumento del rischio di diabete mellito, dislipidemia e complicanze cardiovascolari (Figura 1). In questo scenario, una diagnosi precoce e accurata è cruciale per prevenire e gestire le complicanze a lungo termine della PCOS. Tra gli strumenti diagnostici emergenti, l'ormone anti-Mülleriano (AMH) si distingue per il suo potenziale nel migliorare l'identificazione e la stratificazione fenotipica delle pazienti. Questa revisione della letteratura esplora il ruolo dell'AMH nella diagnosi della PCOS, analizzandone l'importanza clinica e le implicazioni future.

DIAGNOSI DELLA PCOS: UN CENNO ALLA STORIA E ALLE SFIDE ATTUALI

La PCOS fu descritta per la prima volta nel 1935 dai ginecologi americani Irving F. Stein e Michael L. Leventhal. Nel loro studio, riportarono una serie di casi in cui le pazienti presentavano ovaie ingrossate con numerose cisti, crescita eccessiva di peli corporei e cicli mestruali irregolari [3]. A quasi novant'anni dalla prima osservazione di Stein e Leventhal, la diagnosi di PCOS rimane controversa, per la complessità e l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e poiché criteri diagnostici ben validati sono ancora limitati. Di conseguenza, le donne di tutto il mondo continuano a sperimentare una scarsa accuratezza ed un ritardo nella diagnosi oltre che una generale insoddisfazione per le cure ricevute.

Nel corso degli anni sono stati proposti numerosi criteri diagnostici. Nel 1990, il primo tentativo di definire clinicamente la PCOS fu effettuato dal National Institute of Child Health and Human Development (NIH, Bethesda, MD, USA). La PCOS venne definita dalla presenza di segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo e oligo- o anovulazione cronica [4]. Nel 2003, un gruppo di 27 esperti si riunì a Rotterdam, The Netherlands, in una conferenza sponsorizzata dalla European Society of Human Reproduction (ESHRE) e dall'American Society for Reproductive Medicine (ASRM), per produrre una dichiarazione congiunta nota come "criteri di Rotterdam" [1]. Secondo tali criteri, la diagnosi di PCOS è definita dalla presenza di almeno due delle seguenti tre condizioni: oligo-anovulazione, iperandrogenismo e ovaie policistiche (definite come ≥ 12 follicoli di 2-9 mm di diametro e/o volume ovarico

> 10 mL in almeno un ovaio). Questi criteri ampliarono significativamente la prevalenza diagnostica della PCOS rispetto ai criteri del NIH del 1990. Inoltre, i criteri di Rotterdam consentirono la diagnosi di PCOS anche in assenza di iperandrogenismo, che fino ad allora era considerato una caratteristica primaria della sindrome.

Nel 2006, l'Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) perfezionò ulteriormente i criteri, sottolineando che l'iperandrogenismo dovesse essere presente, sotto forma di irsutismo o iperandrogenismo biochimico, e richiese oligo-anovulazione o PCOM per la diagnosi [5]. Nel 2012, il NIH ospitò un workshop metodologico basato sull'evidenza sulla PCOS. Gli esperti riaffermarono i criteri di Rotterdam del 2003, identificando inoltre specifici sottotipi fenotipici all'interno di tali criteri [6]. Tra i criteri sopra citati, i criteri di Rotterdam rimangono i più ampiamente accettati e utilizzati e sono stati riconfermati nelle linee guida internazionali del 2018 per la valutazione e la gestione della PCOS [7]. Attualmente, si consiglia di diagnosticare la PCOS secondo l'algoritmo delle linee guida internazionali del 2023, pubblicate nell'agosto 2023 (Teede et al., 2023). Secondo tale algoritmo, la diagnosi di PCOS richiede la presenza di almeno due dei seguenti criteri:

1. Disfunzione ovulatoria;
2. Iperandrogenismo clinico/biochimico;
3. Morfologia ovarica policistica diagnosticata mediante esame ecografico o livelli elevati di AMH.

Per formulare la diagnosi di PCOS, è sempre necessario escludere altre condizioni con un quadro clinico simile, come patologie tiroidee, iperprolattinemia, iperplasia surrenalica congenita, sindrome di Cushing, tumori androgeno secernenti, ipogonadismo ipogonadotropo, amenorrea legata a basso peso corporeo o intenso esercizio fisico.

Come illustrato nella Figura 2, le linee guida del 2023 propongono un approccio diagnostico progressivo. In presenza di cicli mestruali irregolari associati a iperandrogenismo, non è necessaria una conferma diagnostica tramite valutazione della PCOM [2]. Al contrario, se la paziente presenta solo uno dei due criteri diagnostici - irregolarità mestruali o iperandrogenismo (clinico o biochimico) - la diagnosi dovrà essere confermata attraverso la valutazione della morfologia ovarica policistica. Per la prima volta, rispetto alle precedenti raccomandazioni, questa valutazione potrà avvenire non soltanto mediante esame ecografico, ma anche misurando il livelli sierici di AMH [2].

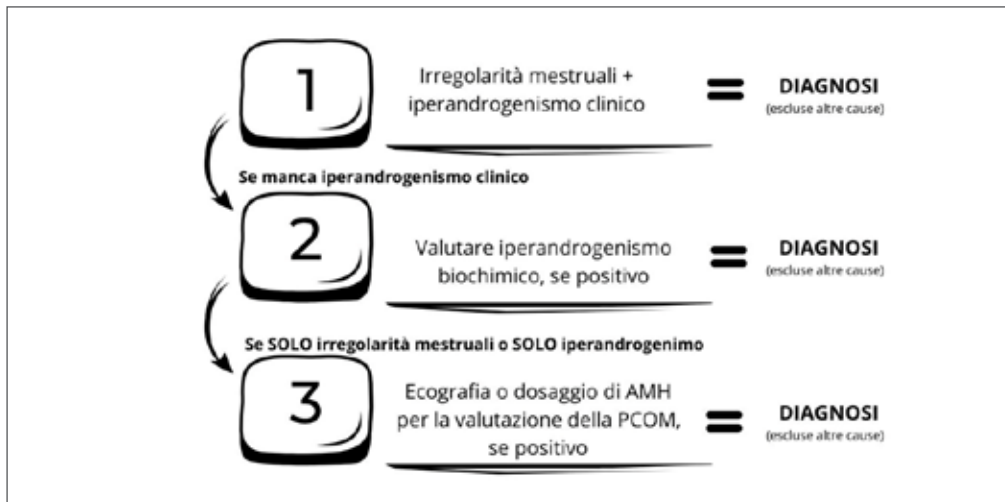


Figura 2. Algoritmo diagnostico per la definizione di sindrome dell'ovaio micropolicistico nelle pazienti adulte secondo le ultime linee guida internazionali basate sull'evidenza pubblicate nel 2023.

DIAGNOSI DELLA MORFOLOGIA OVARICA POLICISTICA

I criteri iniziali per definire la PCOM sono stati proposti da Adams et al. nel 1986 [8]. La Consensus di Rotterdam del 2003 ha definito la PCOM come ≥ 12 follicoli (2-9 mm) e/o volume ovarico (OV) > 10 mL in almeno un ovaio [1]. Le linee guida internazionali del 2018 [7] hanno aggiornato i valori soglia per la definizione di PCOM in relazione alla tecnologia ecografica impiegata, così come confermato nelle più recenti linee guida del 2023 [2].

In particolare, si considera PCOM la presenza di un numero di follicoli per ovaio (FNPO) ≥ 20 in almeno un ovaio quando si utilizza un trasduttore transvaginale con una larghezza di banda ≥ 8 MHz, mentre con trasduttori < 8 MHz il valore soglia per FNPO rimane ≥ 12 . L'OV, invece, anche nelle più recenti linee guida, conserva il cut-off di 10 mL. Nonostante numerose evidenze scientifiche suggeriscano la necessità di una sua revisione, questo cut-off non è mai stato rivisto [9]. Nella pratica clinica, l'identificazione ecografica della PCOM continua a presentare numerose sfide, incluse la variabilità dei protocolli e la dipendenza dall'operatore e dallo strumento utilizzato, così come riportato nella Tabella 1.

Un'importante innovazione introdotta dalle linee guida del 2023 [2] è l'impiego dell'AMH come marcatore della PCOM, proposto come alternativa all'ecografia utero-ovarica. Tuttavia, è importante sottolineare che secondo le ultime linee guida del 2023, né l'AMH né l'ecografia utero-ovarica possono essere utilizzati per la diagnosi di PCOS nelle pazienti con un'età ginecologica inferiore agli otto anni, poiché in questa fase della vita è elevata l'incidenza di ovaie multifollicolari. Di conseguenza, nelle adolescenti la diagnosi può essere posta soltanto quando irregolarità mestruali e iperandrogenismo (clinico e/o biochimico) sono presenti simultaneamente. Se è presente solo uno di questi criteri, sarà necessario rivalutare la diagnosi in un secondo momento, quando sarà possibile considerare anche il parametro ecografico [2].

Nella restante parte di questa rassegna, ci concentreremo sul ruolo dell'AMH nell'ambito di questa complessa sindrome.

ORMONE ANTI-MÜLLERIANO

L'AMH è un ormone glicoproteico appartenente alla famiglia del TGF- β , secreto dalle cellule della granulosa dei follicoli

pre-antrali e dei piccoli follicoli antrali. Fu identificato per la prima volta negli anni '50 da Alfred Jost, che ne descrisse il ruolo nella regressione dei dotti mülleriani durante lo sviluppo embrionale, processo da cui l'ormone prende il nome. Tuttavia, è ormai noto che le sue funzioni si estendono ben oltre le strutture mülleriane, svolgendo funzioni più complesse [Silva et al., 2021].

Il gene AMH è localizzato sul braccio corto del cromosoma 19. L'AMH è prodotto come pro-ormone costituito da due monomeri, uniti mediante ponti disolfuro, che subiscono un clivaggio proteolitico a formare due omodimeri: il primo costituito dalle pro-regioni N-terminali e l'altro dalle regioni mature C-terminali. Questi rimangono legati in maniera non-covalente a formare un complesso circolante di 140 kDa. Il segnale dell'AMH viene trasmesso attraverso due recettori, AMHRI e AMHRII, e coinvolge le proteine della famiglia SMAD (dall'inglese dall'inglese small mother against decapentaplegic). In particolare, l'AMH si lega con elevata affinità al recettore di tipo II (AMHR2) tramite la sua porzione C-terminale, attivando una cascata di segnali intracellulari [10]. Nelle donne, l'AMH svolge un ruolo cruciale nella regolazione della follicologenesi attraverso diversi meccanismi. In primo

Sfida/ Limitazione	Descrizione
Variabilità dei protocolli	Differenze nei protocolli ecografici adottati nei diversi paesi
Dipendenza dall'operatore	L'accuratezza dell'esame ecografico può variare in base all'esperienza e alla competenza dell'operatore
Dipendenza dallo strumento	Con i progressi negli ultrasuoni e nella risoluzione, è stato segnalato un aumento significativo dell'FNPO. Per tale ragione, dal 2018, il cut-off per FNPO è stato adeguato in base alla tecnologia utilizzata
Limitazione dell'ecografia trans-addominale	L'ecografia trans-vaginale non può essere eseguita nelle donne che non hanno esperienze sessuali; l'ecografia trans-addominale presenta però una minore accuratezza diagnostica
Età ginecologica	Le linee guida raccomandano di non utilizzare l'ecografia per la diagnosi di PCOS nelle pazienti con età ginecologica < 8 anni, a causa dell'elevata incidenza di ovaie multifollicolari in questa fase della vita

Tabella 1. Sfide e limitazioni nella diagnosi ecografica della morfologia ovarica policistica.

luogo, inibisce il reclutamento iniziale dei follicoli primari dal pool di follicoli primordiali a riposo. Inoltre, riduce la sensibilità dei follicoli antrali all'FSH durante il reclutamento ciclico [11]. Un ulteriore effetto dell'AMH è la sua capacità di inibire l'attività dell'aromatasi, limitando la conversione del testosterone prodotto dalle cellule della teca in 17β -estradiolo (E2), il quale a sua volta regola negativamente la produzione di AMH [12]. La secrezione di AMH da parte delle cellule della granulosa inizia intorno alla 36^a settimana di gestazione. I suoi livelli sierici aumentano progressivamente fino a raggiungere un picco e un plateau intorno ai 25 anni, per poi diminuire gradualmente fino alla menopausa, quando la sua produzione cessa [13]. Negli ultimi decenni, la misurazione dell'AMH ha assunto un ruolo crescente in numerose applicazioni cliniche. In particolare, è ampiamente utilizzato nella procreazione medicalmente assistita (PMA) per predire la risposta ai trattamenti di stimolazione ovarica e il rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica. Inoltre, viene studiato come possibile indicatore della riserva ovarica, per monitorare l'impatto della chemio- e radioterapia sulla fertilità e come marcatore della PCOM.

LIVELLI ELEVATI DI ORMONE ANTI-MÜLLERIANO NELLE PAZIENTI CON SINDROME DELL'OVAIO MICROPOLICISTICO: QUALE È LA CAUSA?

Le pazienti con PCOS presentano livelli di AMH significativamente più elevati, fino a 2-3 volte superiori rispetto alle donne sane. Diversi studi hanno evidenziato che questo aumento è direttamente correlato al numero di follicoli antrali e pre-antrali [14]. Inoltre, sia i livelli di AMH che l'FNPO tendono a ridursi con l'avanzare dell'età. Queste osservazioni suggeriscono che l'AMH potrebbe essere un indicatore efficace per valutare il numero di follicoli per ovaio.

Le cause alla base dell'aumento dell'AMH nella PCOS sono complesse e ancora non del tutto chiare. Diversi meccanismi sono stati proposti, tra cui 1) alterazioni della follicologenesi, 2) disregolazione neuro-endocrina e 3) possibili influenze androgeniche già in epoca prenatale.

L'aumento dei livelli di AMH nelle pazienti con PCOS è in parte attribuibile all'elevato numero di follicoli pre-antrali e follicoli antrali piccoli, principali siti di secrezione dell'ormone. Tuttavia, non si tratta unicamente di una questione quantitativa; studi recenti suggeriscono che nella PCOS si verifichi anche un'alterazione funzionale delle cellule della granulosa, che porta a una sovrapproduzione di AMH [15].

Un aspetto emergente nella patogenesi della PCOS riguarda il ruolo dell'AMH nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Studi recenti hanno dimostrato che il recettore AMHR2 è espresso nei neuroni secernenti GnRH, suggerendo un'interazione diretta tra AMH e il controllo neuroendocrino della riproduzione. Durante la vita fetale, l'AMH sembra svolgere un ruolo chiave nella migrazione dei neuroni GnRH secernenti dal placode olfattorio all'area preottica dell'ipotalamo. La presenza dei recettori AMHR2 nei neuroni GnRH supporta l'ipotesi di un'azione diretta dell'ormone su queste cellule. Studi sperimentali hanno dimostrato che la somministrazione intracerebroventricolare di AMH induce un aumento dell'attività (firing) dei neuroni GnRH, con un conseguente aumento della secrezione pulsatile di LH. Nell'adulto, questo

meccanismo potrebbe contribuire alla disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi tipica della PCOS, caratterizzata da un'elevata frequenza dei picchi di GnRH e da un rapporto alterato tra FSH e LH [10].

Un ulteriore aspetto di grande rilevanza riguarda il possibile ruolo dell'AMH nella programmazione fetale della PCOS. Evidenze cliniche indicano che le madri affette da PCOS mantengono livelli elevati di AMH durante la gravidanza [10]. L'eccesso di AMH in epoca gestazionale può influenzare lo sviluppo fetale attraverso diversi meccanismi:

- » Inibizione dell'aromatasi placentare, con conseguente riduzione della conversione degli androgeni in estrogeni e aumento della biodisponibilità del testosterone.
- » Ambiente iperandrogenico in utero, che altera lo sviluppo neuronale del feto, in particolare modulando la maturazione dei neuroni GnRH secernenti e favorendo un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi in età adulta.

Questi processi potrebbero spiegare la trasmissione intergenerazionale della PCOS e il precoce sviluppo delle anomalie neuroendocrine e metaboliche associate alla sindrome.

Queste evidenze suggeriscono che l'AMH non è solo un biomarcatore utile nella diagnosi di PCOS, ma potrebbe svolgere un ruolo attivo nella patogenesi della sindrome. La comprensione approfondita dei suoi meccanismi d'azione potrebbe aprire nuove prospettive terapeutiche per migliorare la gestione clinica della PCOS.

RUOLO DELL'ORMONE ANTI-MÜLLERIANO NELLA DIAGNOSI DELLA SINDROME DELL'OVAIO MICROPOLICISTICO

Negli ultimi anni, l'AMH è stato ampiamente studiato come possibile marcatore diagnostico per la PCOS e la PCOM. Una recente revisione sistematica e meta-analisi condotta da van der Ham et al. [16] ha messo in evidenza che i livelli di AMH non sono sufficientemente affidabili per una diagnosi definitiva della PCOS, una condizione eterogenea e multifattoriale. Questo studio ha inoltre sottolineato che l'AMH non dovrebbe essere utilizzato come test diagnostico nelle adolescenti, poiché la specificità e l'accuratezza sono limitate in questa fascia di età. Infatti, durante la transizione puberale, la PCOM è una condizione piuttosto comune e l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio è ancora in fase di maturazione [16].

Per quanto riguarda gli adulti, la metanalisi ha incluso sette studi che hanno indagato l'accuratezza diagnostica dei livelli di AMH come marcatore per rilevare la PCOM. La pooled analysis ha mostrato una sensibilità del 79% e una specificità dell'87%, suggerendo che i livelli di AMH possano essere utilizzati come marcatore diagnostico per la PCOM. L'evidenza GRADE, che valuta la qualità dei dati, ha confermato una certezza moderata, in quanto non sono emersi rischi davvero rilevanti di bias, incoerenze o imprecisioni [16]. Sebbene i livelli di AMH non siano considerati un indicatore affidabile per predire la PCOS, questi risultati incoraggiano l'uso dell'AMH come un potenziale marcatore diagnostico per la PCOM, in alternativa all'ecografia utero-ovarica, così come riportato nelle ultime linee guida [2].

Nonostante questi sviluppi, l'impiego dell'AMH nella pratica clinica per la diagnosi della PCOM rimane complesso e pre-

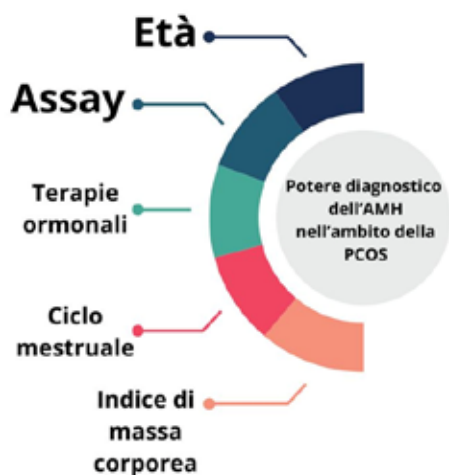


Figura 3. Ormone anti-Mülleriano e sindrome dell'ovaio micropolicistico: fattori che ne influenzano il potere diagnostico.

senta numerose sfide. Una delle principali difficoltà è la mancanza di uno standard internazionale per la misurazione dei suoi livelli sierici. Inoltre, diversi fattori, come età, BMI, terapie ormonali ed etnia, possono influenzare i livelli di AMH, creando una importante variabilità nei risultati e rendendo molto difficile l'identificazione di un singolo cut-off (Figura 3).

L'età è uno dei fattori che maggiormente influenzano i livelli di AMH. È infatti ben noto che i livelli di AMH si riducono con l'aumentare dell'età [17]. Inoltre, l'ampia gamma di kit utilizzati per la misurazione dell'AMH e la presenza di differenti isoforme di questo ormone complicano ulteriormente l'interpretazione dei risultati. Un recente studio condotto da Moolhijzen e colleghi ha analizzato i livelli di AMH in 1.660 pazienti con PCOS, utilizzando tre diversi metodi di dosaggio: il Gen II AMH (Beckman), il PicoAMH (Ansh) e l'Elecsys AMH plus (Roche). I risultati hanno mostrato che i livelli di AMH misurati con l'assay Elecsys AMH plus erano significativamente più bassi rispetto a quelli ottenuti con i kit PicoAMH e Gen II. La causa di questa discrepanza non è ancora chiara, ma si ipotizzano differenze nei metodi di calibrazione e di diluizione dei vari kit. Poiché esiste una scarsa correlazione tra i risultati ottenuti con i diversi assay, i valori di AMH non possono essere convertiti accuratamente da un metodo all'altro, evidenziando la necessità di una standardizzazione delle tecniche di misurazione [18].

Pertanto, tante domande emergono dopo la pubblicazione delle ultime linee guida: "Quale cut-off di AMH dovrebbe essere utilizzato per la diagnosi di PCOM? È noto che l'AMH è elevato in caso di PCOM, ma quanto alto deve essere per essere considerato diagnostico per PCOM?". Le linee guida attuali non propongono un cut-off universale per i livelli di AMH, sebbene ne suggeriscano l'utilizzo nella diagnostica della PCOM in sostituzione all'ecografia utero-ovarica.

Recentemente, uno studio ha proposto l'uso di normogrammi età ed assay-specifici per i valori di AMH, basati su una coorte di 2.725 donne con PCOS di età compresa tra i 20 e

i 40 anni. Lo studio ha utilizzato tre diversi assay per la misurazione dell'AMH [Gen II AMH (Beckman), PicoAMH assay (Ansh) ed Elecsys AMH plus (Roche)]. Gli autori hanno sviluppato normogrammi e tabelle che mostrano i percentili di AMH dal 5° al 95° stratificati per età e kit utilizzato in un'ampia coorte di pazienti con PCOS ben fenotipizzate [19]. Inoltre, gli autori hanno mostrato che i valori soglia di AMH proposti in precedenza in letteratura per la diagnosi di PCOS/PCOM per ogni specifico kit esaminato non identificavano correttamente un numero significativo delle pazienti studiate. Tenendo conto di un singolo valore di AMH per tutte le fasce di età, pur considerando un cut-off assay-specifico, circa un terzo delle pazienti non veniva correttamente identificato utilizzando l'AMH per la diagnosi. Questi risultati mostrano la difficoltà ad identificare un unico valore soglia di AMH per tutte le fasce di età e propongono per la prima volta una soluzione alternativa che tenga conto di due tra i fattori che maggiormente influenzano i valori di AMH, l'età e il kit utilizzato [19]. Alla luce di queste evidenze, gli autori suggeriscono che le ricerche future dovrebbero andare oltre il concetto di un singolo cut-off universale per l'AMH.

CONCLUSIONI

L'identificazione appropriata delle donne con PCOS è fondamentale nella pratica clinica, non soltanto per l'alta prevalenza di questa patologia, ma soprattutto per l'impatto significativo sulla qualità di vita e per le complicanze a lungo termine. Tuttavia, le linee guida recenti evidenziano come la diagnosi di PCOS avvenga spesso in ritardo. Rimangono diverse criticità nella rilevazione della PCOM tramite ecografia la cui rilevazione è soggetta a variabilità legata a protocolli, esperienza dell'operatore, allo strumento utilizzato e alle caratteristiche della paziente.

In questo contesto, l'AMH emerge quale potenziale biomarcatore alternativo, offrendo un'opportunità per superare le limitazioni dell'ecografia. Le recenti linee guida internazionali basate sull'evidenza riconoscono, per la prima volta, il dosaggio dell'AMH quale criterio diagnostico sostitutivo per la valutazione della PCOM in alternativa all'ecografia. Sottolineano invece che l'AMH non può essere considerato come un unico test diagnostico per una diagnosi così complessa e multifattoriale come la PCOS. Tuttavia, nonostante il suo potenziale diagnostico, l'impiego clinico dell'AMH è ancora limitato da diverse criticità, tra cui l'assenza di un valore soglia universalmente riconosciuto e la complessità della sua definizione, influenzata da molteplici variabili (età, kit utilizzato, BMI e terapie ormonali).

Le ricerche future dovrebbero probabilmente superare il concetto del singolo cut-off. Un approccio più promettente potrebbe essere quello di sviluppare un punteggio composito per la diagnosi, che prenda in considerazione molteplici fattori, come età, BMI, profilo endocrino, livelli di AMH e altri parametri. Utilizzando algoritmi diagnostici avanzati, sarebbe possibile ottenere una valutazione più accurata e personalizzata della PCOS, riducendo la scarsa accuratezza diagnostica e migliorando il trattamento delle pazienti.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098
2. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 18;108(10):2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463.
3. Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 29-2 (181-191), 1935, doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30642-6.
4. Joham AE, Piltonen T, Lujan ME, Kiconco S, Tay CT. Challenges in diagnosis and understanding of natural history of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Aug;97(2):165-173. doi: 10.1111/cen.14757.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4237-45. doi: 10.1210/jc.2006-0178. Epub 2006 Aug 29
6. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) [Internet] [(accessed on 22 September 2022)]; Off. Dis. Prev. Available online: <https://prevention.nih.gov/research-priorities/research-needs-and-gaps/pathwaysprevention/evidence-based-methodology-workshop-polycystic-ovary-syndromepcos>
7. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. Erratum in: *Hum Reprod.* 2019 Feb 1;34(2):388.
8. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:355-9.
9. van der Ham K, Moolhuijsen LME, Brewer K, Sisk R, Dunaif A, Laven JSE et al. Clustering Identifies Subtypes With Diferent Phenotypic Characteristics in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2024. Nardo LG, Buckett WM, Khullar V. Determination of the best-fitting ultrasound formulaic method for ovarian volume measurement in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:632-3.
10. Silva MSB, Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. *Cell Mol Life Sci.* 2021 Jan;78(1):1-16. doi: 10.1007/s00018-020-03576-x. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32564094; PMCID: PMC7867527
11. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2016 Jul;33(1):15-28. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.04.007.
12. P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3): 941-945.
13. Demirdjian G, Bord S, Lejeune C, Masica R, Rivière D, Nicouveau L, Denizot P, Marquet PY. Performance characteristics of the Access AMH assay for the 62 quantitative determination of anti-Müllerian hormone (AMH) levels on the Access* family of automated immunoassay systems. *Clin Biochem.* 2016 Nov;49(16- 17):1267-1273. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.08.005.
14. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):318-23. doi: 10.1210/jc.2003-030932. PMID: 14715867.
15. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, Mason H. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):240-5. doi: 10.1210/jc.2006-1582. Epub 2006 Oct 24. PMID: 17062765
16. van der Ham K, Laven JSE, Tay CT, Mousa A, Teede H, Louwers YV. Anti-müllerian hormone as a diagnostic biomarker for polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2024 Oct;122(4):727-739. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.05.163. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38944177.
17. Moolhuijsen LME, Louwers YV, Laven JSE, Visser JA. Comparison of 3 Different AMH Assays with AMH Levels and Follicle Count in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9): e3714-e3722. doi: 10.1210/clinem/dgac370.
18. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Roes EM, Peters WH, Hokken-Koelega AC, Fauser BC, Themmen AP, de Jong FH, Schipper I, Laven JS. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4650-5. doi: 10.1210/jc.2012-1440. Epub 2012 Sep 19. PMID: 22993032; PMCID: PMC3683801.
19. Barbagallo F, van der Ham K, Willemsen SP, Louwers YV, Laven JS. Age-related Curves of AMH Using the Gen II, the picoAMH, and the Elecsys Assays in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Sep 16;109(10):2561-2570. doi: 10.1210/clinem/dgae153. PMID: 38486510; PMCID: PMC11403310.

Tutela della salute riproduttiva: dalla prevenzione alla preservazione della fertilità

FEDERICA BATTISTA¹, FEDERICA INNOCENTI¹, MARILENA TAGGI¹, VALERIA PERONE²,
DANILO CIMADOMO¹, FILIPPO MARIA UBALDI¹, ROSSELLA E. NAPPI²⁻³, ALBERTO VAIARELLI¹

¹IVIRMA GLOBAL RESEARCH ALLIANCE, GENERA, CLINICA VALLE GIULIA, ROME, ITALY

²RESEARCH CENTER FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY AND MENOPAUSE, IRCCS S. MATTEO FOUNDATION, ³DEPARTMENT OF CLINICAL, SURGICAL, DIAGNOSTIC AND PAEDIATRIC SCIENCES, UNIVERSITY OF PAVIA, PAVIA, ITALY.

ABSTRACT

{ITA} La salute riproduttiva, come definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, è uno stato di benessere fisico, mentale e sociale in relazione alla funzione riproduttiva. In un contesto di crescente denatalità e aumento dei casi di infertilità, la sua tutela rappresenta una priorità sanitaria. Questo lavoro analizza le principali strategie per preservare la fertilità, partendo dalla prevenzione attraverso l'educazione sessuale, l'adozione di stili di vita salutari e la diagnosi precoce di patologie ginecologiche e andrologiche. Vengono inoltre approfonditi i fattori di rischio ambientali, comportamentali e iatrogeni che compromettono la funzione riproduttiva. Un'attenzione particolare è dedicata alle tecniche di preservazione della fertilità, sia per indicazioni mediche (oncologiche e non), sia per motivazioni sociali (social freezing), con un focus sul ruolo centrale del counseling multidisciplinare e sulla valutazione della riserva ovarica. L'articolo evidenzia l'importanza di una visione integrata e proattiva della salute riproduttiva, in grado di rispondere alle sfide demografiche attuali e di garantire alle future generazioni un accesso consapevole e informato alla genitorialità.

{ENG} Reproductive health, as defined by the World Health Organization, is a state of physical, mental, and social well-being in relation to the reproductive system and its functions. In a context of declining birth rates and increasing infertility, protecting reproductive health is a public health priority. This paper explores key strategies for fertility preservation, starting from prevention through sexual education, healthy lifestyle promotion, and early diagnosis of gynecological and andrological conditions. Environmental, behavioral, and iatrogenic risk factors that may impair fertility are also analyzed. Special attention is given to fertility preservation techniques, both for medical (oncological and non-oncological) and non-medical reasons (social freezing), with a focus on the crucial role of multidisciplinary counseling and ovarian reserve assessment. The article highlights the importance of an integrated and proactive approach to reproductive health, capable of addressing today's demographic challenges and ensuring future generations informed and conscious access to parenthood.

INTRODUZIONE

La salute riproduttiva è un aspetto fondamentale del benessere generale di ogni individuo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la definisce come "uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, e non semplice assenza di malattia, in tutti gli aspetti relativi al sistema riproduttivo e alle sue funzioni e processi". Essa implica la possibilità di vivere una sessualità soddisfacente e sicura, la libertà di decidere se, quando e quanti figli avere, nonché l'accesso a servizi sanitari efficaci per garantire una gravidanza sicura e il successo riproduttivo. [1]

Tuttavia, negli ultimi decenni, si osserva un preoccupante declino dei principali indicatori di salute riproduttiva, sia nella popolazione maschile che in quella femminile. Questo fenomeno si inserisce in un più ampio contesto di crisi demografica e riduzione della natalità, dovuto a molteplici fattori di ordine biologico, ambientale, culturale, sociale ed economico.

L'Italia, in particolare, mostra un calo costante del tasso di natalità, con una progressiva riduzione del numero medio di figli per donna, che nel 2023 è sceso al suo minimo storico con una

media di 1,20 ed un totale di soli 379.000 nuovi nati, secondo i dati ISTAT. [2,3]

Questa tendenza riflette, almeno in parte, un peggioramento della salute riproduttiva individuale e di coppia. In questo contesto, diventa fondamentale promuovere la consapevolezza e l'educazione alla salute riproduttiva, attraverso interventi articolati su più livelli:

- » Prevenzione, mediante educazione alla salute sessuale e riproduttiva, programmi di screening, vaccinazioni (come quella contro l'HPV) e misure volte a prevenire le infezioni sessualmente trasmissibili (IST);
- » Diagnosi precoce, per l'identificazione tempestiva di condizioni che possono compromettere la fertilità, quali l'endometriosi o la sindrome dell'ovaio policistico (PCOs);
- » Preservazione della fertilità, attraverso l'impiego di tecniche di crioconservazione di ovociti, spermatozoi e tessuti gonadici;
- » Accesso alle cure, garantendo la disponibilità di trattamenti per l'infertilità, inclusi i percorsi di procreazione

medicamente assistita (PMA), e riducendo le barriere economiche, sociali e culturali.

L'obiettivo di questa mini review è analizzare in modo integrato e multidimensionale il concetto di salute riproduttiva, soffermandosi sui principali fattori di rischio e sulle possibili azioni di prevenzione e preservazione della fertilità.

INFERTILITÀ: EPIDEMIOLOGIA E IMPATTO SOCIALE

L'infertilità è oggi riconosciuta come una condizione di rilevanza sanitaria e sociale. L'OMS la definisce come l'incapacità di ottenere una gravidanza dopo 12 mesi di rapporti sessuali regolari e non protetti. Secondo stime recenti dell'OMS, nel mondo circa 1 coppia su 6 sperimenta un problema di infertilità nel corso della vita riproduttiva, con una prevalenza globale che si aggira attorno al 17,5%. In Europa, si stima che circa il 15% delle coppie sia infertile, le cause di infertilità maschili e femminili si presentano con frequenza simile e possono coesistere all'interno della stessa coppia. [4,5]

In Italia, i dati raccolti dal Registro Nazionale della PMA (ISS) e dalle indagini ISTAT indicano una crescita costante delle coppie che si rivolgono a centri di procreazione medicalmente assistita, segno non solo di un aumento del problema, ma anche di una maggiore consapevolezza e accesso ai trattamenti. Tuttavia, molti casi di infertilità rimangono ancora non diagnosticati o non trattati, soprattutto a causa di barriere culturali, stigma sociale, disinformazione e difficoltà economiche. L'impatto dell'infertilità si estende ben oltre l'ambito medico, influenzando profondamente la qualità della vita individuale e di coppia. A livello sociale, l'infertilità rappresenta un fattore che contribuisce al calo demografico e richiede risposte istituzionali adeguate in termini di prevenzione, diagnosi precoce e supporto psicologico e terapeutico.

Il riconoscimento dell'infertilità come una patologia a tutti gli effetti, inserita nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) in Italia, rappresenta un passo importante verso una maggiore equità nell'accesso alle cure. Tuttavia, permangono disuguaglianze territoriali e strutturali che limitano le possibilità di trattamento, soprattutto per le persone con minori risorse economiche o residenti in regioni meno servite.

CAUSE PRINCIPALI DI INFERTILITÀ

Le cause dell'infertilità possono essere suddivise in tre principali categorie:

- » Fattori femminili, tra cui: disfunzioni ovulatorie (ad esempio, sindrome dell'ovaio policistico), patologie uterine (come i fibromi), occlusione tubarica, endometriosi ed età materna avanzata.
- » Fattori maschili, quali: alterazioni dei parametri seminali, varicocele, infezioni dell'apparato genitale, anomalie genetiche (ad esempio, microdelezioni del cromosoma Y), e disfunzioni ormonali.
- » Cause combinate o idiopatiche, che rappresentano fino al 30% dei casi di infertilità e comprendono situazioni in cui non è possibile identificare una causa chiara nonostante approfondite indagini diagnostiche.
- » A questi si aggiungono fattori esterni che possono compromettere significativamente la funzione riproduttiva:

- » Fattori ambientali: esposizione a sostanze tossiche quali pesticidi, metalli pesanti e inquinanti atmosferici.
- » Stili di vita: fumo di sigaretta, abuso di alcol, dieta squilibrata e sedentarietà sono associati a un peggioramento della qualità gametica.
- » Fattori iatrogeni: trattamenti medici o chirurgici, in particolare interventi pelvici e terapie oncologiche (chemioterapia, radioterapia), possono danneggiare irreversibilmente la funzione gonadica.

DIFFERENZE DI GENERE NELLA FISIOLOGIA RIPRODUTTIVA

È ampiamente riconosciuto che nella donna la fertilità è fortemente dipendente dall'età cronologica, strettamente correlata al declino della qualità ovocitaria. A differenza dell'uomo, in cui la spermatogenesi inizia con la pubertà e prosegue in modo continuo per tutta la vita, nelle donne lo sviluppo delle cellule germinali è precoce e più articolato. Durante la vita fetale, gli ovogoni proliferano e, intorno alla ventesima settimana di gestazione, iniziano la meiosi, arrestando il processo allo stadio di diplotene della profase I. A questo stadio si trovano all'interno dei follicoli primordiali, la cui popolazione raggiunge circa 7 milioni a 20 settimane di gestazione, per poi ridursi a circa 1 milione alla nascita.

Con la pubertà, una quota di follicoli viene attivata ciclicamente in risposta a segnali locali e ormonali (FSH e LH), avviando il processo di maturazione follicolare. Ogni mese, circa 20–50 ovociti primari riprendono la meiosi, completano la prima divisione e diventano ovociti secondari, che iniziano la meiosi II e si arrestano in metafase II, fase in cui avviene l'ovulazione. La meiosi si conclude solo in caso di fecondazione, con la formazione dello zigote [6].

Questo lungo arresto meiotico e il conseguente invecchiamento ovocitario rappresentano fattori critici che compromettono progressivamente la qualità ovocitaria e, di conseguenza, la fertilità femminile.

Durante la vita riproduttiva, una donna ovula in media circa 400 ovociti. Gli ovociti non utilizzati subiscono deplezione per apoptosi follicolare, con una perdita stimata tra 25 e 150 ovociti al giorno. All'aumentare dell'età della donna, si osserva un marcato calo della riserva ovarica, accompagnato da una riduzione dei livelli di ormone antimülleriano (AMH). Fattori genetici o ambientali che riducono il pool follicolare alla nascita o ne accelerano la deplezione possono influenzare significativamente il potenziale riproduttivo femminile.

Nell'uomo, sebbene la spermatogenesi sia un processo continuo, l'invecchiamento riproduttivo è associato a un aumento del danno al DNA spermatico, che può compromettere la qualità embrionale e avere ripercussioni sulla salute della progenie [7]. Inoltre, condizioni croniche come il diabete mellito o l'uso di sostanze anabolizzanti possono alterare gravemente la spermatogenesi e la funzione endocrina testicolare.

Strategie di prevenzione: educazione, stili di vita e screening
Educazione alla salute sessuale e riproduttiva

Un'educazione precoce e basata su evidenze scientifiche in ambito di salute sessuale è fondamentale per prevenire il rischio di compromissione della fertilità. I programmi di educazione sessuale basati su evidenze (evidence-based) sono associati a

una riduzione dei comportamenti sessuali a rischio, a una maggiore consapevolezza contraccettiva e a un miglior utilizzo dei servizi sanitari da parte della popolazione giovanile [8].

È fondamentale introdurre nelle scuole contenuti che trattino aspetti chiave come il ciclo mestruale, la finestra di fertilità, le IST, i rischi associati al rinvio della genitorialità e i limiti biologici intrinseci alle tecniche di PMA.

STILI DI VITA E FERTILITÀ: I FATTORI SU CUI INTERVENIRE

Numerose evidenze scientifiche indicano che lo stile di vita esercita un'influenza rilevante sulla salute riproduttiva. In particolare:

- » Fumo di sigaretta: accelera la deplezione del pool follicolare e compromette la qualità ovocitaria e spermatica [9].
- » Alcol e sostanze stupefacenti: interferiscono con l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e alterano significativamente i parametri seminali.
- » Obesità e sindrome metabolica: sono associate a ipogonadismo, disfunzioni ovulatorie, insulino-resistenza e alterazioni dell'endometrio.
- » Stress cronico: incide negativamente sull'equilibrio ormonale e sulla funzione sessuale.

La promozione di uno stile di vita sano, l'attività fisica regolare e la gestione dello stress, rappresenta una strategia preventiva efficace per il miglioramento della funzione riproduttiva in entrambi i sessi.

Prevenzione delle infezioni sessualmente trasmissibili (IST)

Le IST costituiscono una delle principali cause prevenibili di infertilità, sia femminile (es. infertilità tubarica post-infiammatoria da *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*) che maschile (es. epididimiti post-infettive). Le strategie preventive includono:

- » Educazione sessuale e promozione dell'uso sistematico del preservativo.
- » Programmi di screening regolare nei soggetti sessualmente attivi e a rischio.
- » Diagnosi e trattamento tempestivo dei partner sessuali.
- » Vaccinazione anti-HPV, raccomandata a entrambi i sessi prima dell'inizio dell'attività sessuale [10].

SCREENING E DIAGNOSI PRECOCE

La diagnosi tempestiva di patologie che influenzano la fertilità consente l'attivazione precoce di percorsi clinici dedicati alla preservazione della funzione riproduttiva e alla riduzione delle complicanze a lungo termine. Tra le condizioni da monitorare con particolare attenzione:

- » Varicocele: patologia frequente nell'uomo, diagnosticabile mediante esame clinico ed ecodoppler scrotale, rappresenta una delle principali cause di infertilità maschile.
- » Endometriosi: malattia ginecologica cronica e progressiva, può compromettere la qualità ovocitaria e la riserva ovarica.
- » Sindrome dell'ovaio policistico (PCOs): causa comune di anovulazione cronica, frequentemente associata a insulino-resistenza e disfunzioni metaboliche.

TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ

La preservazione della fertilità include diverse tecniche finalizzate a conservare la capacità riproduttiva in individui a rischio di compromissione gonadica. Le principali opzioni disponibili sono:

- » Crioconservazione di gameti:
 - » Ovociti maturi
 - » Spermatozoi
- » Crioconservazione di tessuti gonadici:
 - » Tessuto ovarico
 - » Tessuto testicolare

La crioconservazione degli ovociti e dei tessuti gonadici richiede protocolli più complessi rispetto al congelamento del liquido seminale, poiché coinvolge trattamenti ormonali per la stimolazione ovarica e/o procedure chirurgiche per il prelievo del tessuto. La tecnica più utilizzata è la vitrificazione, un congelamento ultra-rapido che garantisce elevati tassi di sopravvivenza e mantiene la competenza biologica degli ovociti (>90%) [11].

Il successo della preservazione dipende da fattori chiave come l'età della paziente e il numero di ovociti vitrificati. Con l'avanzare dell'età, infatti, la qualità ovocitaria si riduce progressivamente, a causa dell'aumento di aneuploidie correlate all'età materna e della diminuzione della riserva ovarica, valutata tramite marcatori ormonali (AMH, FSH, LH, estradiolo basale) e parametri ecografici (antral follicle count – AFC) [12]. Per questo motivo, è fondamentale una valutazione precoce per pianificare correttamente il trattamento.

Per ottenere buone possibilità di gravidanza futura, si stima che almeno 10 ovociti dovrebbero essere congelati per avere buone possibilità di gravidanza [13]. È fondamentale chiarire che la vitrificazione di un ovocita non garantisce una gravidanza, poiché è necessario che l'ovocita venga fecondato correttamente, che l'embrione si sviluppi adeguatamente e che avvenga l'impianto uterino; per questo motivo, un counseling dettagliato deve sempre informare sulle reali possibilità e le fasi successive al congelamento.

Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici

Negli ultimi decenni, i progressi nelle strategie diagnostico-terapeutiche oncologiche hanno determinato un significativo aumento della sopravvivenza, rendendo cruciale la qualità della vita a lungo termine, compresa la tutela della funzione riproduttiva. I trattamenti antitumorali, come chemioterapia e radioterapia, sono spesso associati a gonadotossicità, con un rischio concreto di compromissione della riserva ovarica e infertilità iatrogena, specialmente nelle pazienti giovani, in età prepubere o fertile, che desiderano preservare la possibilità di una futura gravidanza.

La preservazione della fertilità (fertility preservation, FP) Fig 1) è oggi una componente imprescindibile del percorso terapeutico per le donne con diagnosi oncologica. Le principali opzioni disponibili comprendono la vitrificazione degli ovociti (per donne post-puberi), la crioconservazione del tessuto ovarico — particolarmente indicata nelle pazienti prepuberi o quando è necessario iniziare rapidamente le terapie oncologiche — e l'uso di analoghi del GnRH per la protezione farma-



Fig 1 - Le indicazioni per la prevenzione della fertilità possono avere fattori ed indicazioni diverse tra loro e vanno valutate in modo specifico.

cologica della funzione gonadica durante la chemioterapia. Nei pazienti maschi, invece, sono disponibili la crioconservazione del liquido seminale o del tessuto testicolare.

L'efficacia di queste tecniche dipende dall'età della paziente, dal tipo di neoplasia e dal timing di avvio del trattamento oncologico. In particolare, l'utilizzo degli agonisti del GnRH si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di insufficienza ovarica prematura (POI), aumentando le probabilità di gravidanze spontanee post-trattamento, senza influenzare negativamente la sopravvivenza oncologica. Per questo motivo, tale strategia viene considerata un valido complemento alle altre tecniche di preservazione. [14]

È fondamentale un approccio multidisciplinare precoce, che coinvolga oncologi, ginecologi esperti in medicina della riproduzione, endocrinologi, genetisti e psicologi, per integrare la preservazione della fertilità nella pianificazione terapeutica. La consulenza deve essere offerta tempestivamente, idealmente subito dopo la diagnosi, per evitare ritardi nei trattamenti oncologici e massimizzare le probabilità di successo.

Le principali società scientifiche internazionali — tra cui l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), la European Society for Medical Oncology (ESMO), l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e la Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) — raccomandano di fornire informazioni chiare e tempestive a tutte le pazienti oncologiche in età riproduttiva sulle opzioni disponibili per la tutela della fertilità.

Questa presa in carico integrata e precoce rappresenta una vera e propria forma di prevenzione della salute riproduttiva, in linea con i principi di una medicina personalizzata, attenta alla qualità della vita e ai desideri riproduttivi delle pazienti sopravvissute al cancro.

Preservazione della fertilità femminile per motivi non medici (social freezing)

La preservazione della fertilità per motivi non medici, nota come "social freezing", rappresenta una scelta sempre più diffusa tra le donne che desiderano posticipare la maternità. Tuttavia, è importante sottolineare che questa procedura non è generalmente coperta dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e può essere effettuata solo in strutture private, con costi signi-

ficativi a carico della paziente.

Questa limitazione di accesso solleva importanti questioni di equità sociale e sanitaria: la possibilità di preservare la fertilità diventa un'opzione riservata principalmente a chi può sostenere economicamente la spesa, escludendo così molte donne che potrebbero trarne beneficio. Ciò implica un potenziale ampliamento delle disuguaglianze nell'accesso alle tecnologie riproduttive e pone un tema etico e politico rilevante sulla necessità di ampliare le coperture pubbliche per garantire a tutte le donne pari opportunità di scelta riproduttiva.

Un approccio più inclusivo potrebbe contribuire a una migliore pianificazione familiare, riducendo l'impatto dell'invecchiamento ovarico sulla fertilità e supportando concretamente il diritto alla genitorialità, indipendentemente dalla condizione economica.

Preservazione della fertilità per motivi medici non oncologici: focus sull'endometriosi

Oltre alle indicazioni oncologiche, la preservazione della fertilità è raccomandata anche in presenza di patologie benigne potenzialmente compromettenti la riserva ovarica. Tra queste, l'endometriosi rappresenta una delle condizioni più rilevanti, per la sua natura cronica e progressiva e per l'impatto diretto sulla funzione ovarica, soprattutto in caso di localizzazione ovarica (endometriomi) o in seguito a chirurgia ovarica ripetuta. [15]

Alla luce di ciò, l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), ha sottolineato l'importanza di considerare la vitrificazione ovocitaria come opzione da proporre alle donne affette da endometriosi, in particolare in giovane età e prima di eventuali interventi chirurgici ovarici. [16] Dal 2024, in Italia, l'accesso alla tecnica di crioconservazione degli ovociti per indicazione medica è stato esteso anche alle pazienti con endometriosi, nell'ambito delle prestazioni garantite dal SSN in alcune Regioni, previa valutazione specialistica [17]. Questa evoluzione normativa riconosce l'endometriosi come una malattia cronica che può compromettere seriamente la fertilità, in linea con un approccio preventivo e personalizzato alla salute riproduttiva.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La tutela della salute riproduttiva rappresenta una sfida prioritaria in un contesto demografico segnato da una crescente denatalità e da un progressivo aumento dell'età alla prima gravidanza. Interventi efficaci di prevenzione, diagnosi precoce e preservazione della fertilità devono essere integrati all'interno dei percorsi di salute pubblica, con l'obiettivo di garantire il diritto alla genitorialità consapevole e sicura.

La conoscenza dei fattori che influenzano negativamente la fertilità — come le infezioni, le patologie croniche, gli stili di vita e le terapie gonadotossiche — è fondamentale per promuovere scelte informate e tempestive, sia a livello individuale che sociale. Parallelamente, l'evoluzione delle tecniche di crioconservazione e l'ampliamento delle indicazioni per la preservazione della fertilità hanno aperto nuove possibilità di intervento personalizzato, sia in ambito medico che sociale.

Tuttavia, restano aperte importanti sfide: la necessità di garantire equità di accesso alle tecnologie di preservazione, la definizione di linee guida condivise su scala nazionale e interna-

zionale, l'integrazione dei servizi di oncofertilità nei percorsi oncologici e il rafforzamento della rete tra centri clinici, laboratori e servizi territoriali. Inoltre, è auspicabile un maggiore investimento in campagne di informazione e sensibilizzazione rivolte alla popolazione generale, in particolare ai giovani, affinché la salute riproduttiva venga percepita come parte integrante del benessere globale della persona. Le prospettive future includono lo sviluppo di nuove tecno-

logie per la maturazione in vitro dei gameti, il miglioramento delle strategie di selezione degli ovociti e degli embrioni, e la possibilità di espandere le opzioni di preservazione della fertilità anche a pazienti pediatrici o con patologie rare. In questo scenario, l'approccio multidisciplinare e la formazione continua degli operatori sanitari rappresentano elementi chiave per una medicina riproduttiva sempre più personalizzata, inclusiva ed efficace.

{BIBLIOGRAFIA}

1. World Health Organization (WHO). Reproductive Health Strategy to Accelerate Progress towards the Attainment of International Development Goals and Targets. WHO, 2004.
2. ISTAT. Natalità e fecondità della popolazione residente. Roma: Istituto Nazionale di Statistica, 2024.
3. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects 2022. New York: United Nations, 2022.
4. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Annual report 2022: ART in Europe. Hum Reprod Open. 2023; hoac012.
5. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century, Marcia C. Inhorn e Pasquale Patrizio. Human Reproduction Update, Volume 21, Numero 4, Luglio-Agosto 2015, Pagine 411-426
6. Wallace, W. H. B. & Kelsey, T. W. Human ovarian reserve from conception to the menopause. PLoS One 5, (2010).
7. Mazzilli, R., et al.(2023). Male infertility: lifestyle, environmental exposures, and the impact of paternal age. Journal of Endocrinological Investigation, 46(1), 15-24.
8. UNESCO (2018) International technical guidance on sexuality education. UNESCO Publishing.
9. Klonoff-Cohen, H (2005). Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. Human Reproduction Update, 11(2), 179-203.
10. Garland, S. M., et al.(2016) Human papillomavirus vaccination: the population impact and continuing challenges. Journal of Clinical Virology, 76, S1-S6.
11. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. Fertil Steril. 2016 Mar 1 [cited 2024 Oct 16];105(3):755-764.e8.
12. Gruhn JR, Zielinska AP, Shukla V, Blanshard R, Capalbo A, Cimadomo D, et al. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. Science (1979) [Internet]. 2019 Sep 27 [cited 2025 May 26];365(6460):1466-9.
13. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldi FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? Curr Opin Obstet Gynecol [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 May 31];30(3):155-62.
14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril. 2019;112(6):1022-1033. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.09.013
15. Somigliana E, Garcia-Velasco JA, Marcellin L, et al. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? Hum Reprod. 2020;35(8):1625-1632. doi:10.1093/humrep/deaa090
16. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Endometriosis: guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod Open. 2022;2022(2):hoac009. doi:10.1093/hropen/hoac009.
17. Ministero della Salute. Aggiornamento LEA 2024: inserimento della crioconservazione ovocitaria per endometriosi nei livelli essenziali di assistenza

Amenorrea ipotalamica funzionale e salute dell'osso: assetto fisiopatologico, diagnostico, terapeutico

MARTINA FOSCHI, VERONICA SETTI, MARIA LAURA RUSCE, CELESTE MEDAGLIA, LAURA DE RICCARDIS,
LAURA SICILIA, CHRISTIAN BATTIPAGLIA, ALESSANDRO D GENAZZANI

CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} L'amenorrea ipotalamica funzionale (FHA) è una forma di anovulazione secondaria alla soppressione reversibile dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, non dovuta a cause organiche o strutturali. Tale condizione è indotta da uno squilibrio tra apporto calorico e dispendio energetico, stress psicofisico o esercizio fisico intenso, che determinano una ridotta secrezione pulsatile di GnRH ed uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo. La conseguenza è uno stato di ipoestrogenismo che, in concomitanza delle alterazioni degli assi tiroideo, surrenalico e metabolico, tipici della FHA, determina effetti negativi sulla densità minerale ossea e sulla microarchitettura scheletrica, aumentando il rischio di osteoporosi precoce e fratture. La diagnosi precoce con DEXA e marcatori del turnover osseo (osteocalcina e CTX) è cruciale per prevenire danni irreversibili. Il trattamento si basa sul ripristino del bilancio energetico, il supporto psicologico e la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni transdermici e progesterone ciclico. Un approccio multidisciplinare è fondamentale per ripristinare la funzione mestruale e proteggere la salute ossea a lungo termine.

{ENG} Functional hypothalamic amenorrhea (FHA) is a form of anovulation secondary to reversible suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, not due to organic or structural causes. This condition is induced by an imbalance between caloric intake and energy expenditure, psychophysical stress, or intense exercise, resulting in impaired pulsatile secretion of GnRH and a state of hypogonadotropic hypogonadism. The consequence is a state of hypoestrogenism that occurs together with thyroid, adrenal, and metabolic axes impairments, typical of FHA, results in adverse effects on bone mineral density and skeletal microarchitecture, increasing the risk of early osteopenia/osteoporosis and fractures. Early diagnosis with DEXA and bone turnover markers (osteocalcin and CTX) evaluation is crucial to prevent irreversible damage. Treatment is based on recovery of energy balance, psychological support and hormone replacement therapy with transdermal estrogen and cyclic progesterone. A multidisciplinary approach is essential to restore menstrual function and protect long-term bone health.

INTRODUZIONE

Per amenorrea ipotalamica funzionale si intende una amenorrea correlata alla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio e non associata ad alterazioni organiche [1]. L'amenorrea ipotalamica funzionale (FHA) è responsabile in circa il 3 % delle amenorree primarie, ovvero l'assenza della comparsa del menarca dopo i 15 anni o entro i tre anni dalla comparsa di telarca [2,3] e dal 25 al 35 % delle amenorree secondarie, ossia la cessazione del ciclo mestruale precedentemente regolare per almeno tre mesi, oppure l'assenza di mestruazioni precedentemente irregolari per sei mesi [4,5]. In genere le cause di amenorrea possono derivare da disturbi alimentari, allenamento eccessivo o stress psico-fisico. In aggiunta a questi fattori si è riscontrata la presenza di una predisposizione genetica e possibili ricombinazioni epigenetiche che predispongono all'amenorrea ipotalamica funzionale [6,7].

L'amenorrea ipotalamica è una condizione relativamente comune nelle donne che soffrono di anoressia nervosa e in quelle che praticano attività sportiva ad alto livello, con una prevalenza stimata fino al 60% nelle atlete, soprattutto in

quelle impegnate in discipline che enfatizzano la resistenza e un basso indice di massa corporea. In questo contesto, l'amenorrea rappresenta una risposta adattativa alla deprivazione energetica cronica, indotta da uno squilibrio tra l'apporto calorico e il dispendio energetico associato all'allenamento intensivo.

Dal punto di vista endocrinologico, l'assenza di ciclo mestruale è determinata da alterazioni nella secrezione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che determina uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo funzionale, caratterizzato da bassi livelli sierici di LH e ormone follicolo-stimolante (FSH). Questo deficit ormonale compromette la follicologenesi completa, ostacolando l'ovulazione, il rilascio di steroidi ovarici, in primis l'estradiolo, e, di conseguenza, il regolare funzionamento del ciclo mestruale [8,9]. L'amenorrea, in particolare l'amenorrea ipotalamica funzionale, è una condizione che può avere un impatto significativo sulla salute della donna, in particolare sulla salute ossea. Questa condizione è frequentemente associata a una carenza di estrogeni, nota per i suoi effetti negativi sulla densità minerale ossea e

sulla microarchitettura dello scheletro. Inoltre, l'ipoestrogenemia ha ripercussioni sfavorevoli anche sul sistema cardiovascolare, sulla funzione sessuale, sul sistema nervoso centrale e sul benessere psicologico.

METABOLISMO DELL'OSSO E IPOESTROGENISMO

Tra le principali conseguenze dell'amenorrea ipotalamica funzionale emerge con particolare rilievo la compromissione della salute ossea, con quadri dall'osteopenia fino anche all'osteoporosi. Tale condizione è il risultato di una complessa interazione tra fattori endocrini e metabolici, tra cui l'ipoestrogenismo rappresenta l'elemento centrale. La carenza di estrogeni, caratteristica della FHA, altera profondamente il normale equilibrio tra i processi di formazione e riassorbimento osseo. Gli estrogeni esercitano un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'integrità dello scheletro: inibiscono l'attività degli osteoclasti, responsabili della degradazione della matrice ossea, e stimolano quella degli osteoblasti, deputati alla formazione di nuovo tessuto. In assenza di un'adeguata produzione estrogenica, questo bilancio si sposta verso un incremento del riassorbimento, con conseguente perdita di densità minerale ossea.

Tale alterazione risulta particolarmente critica nelle giovani donne, che si trovano nella fase di acquisizione della massa ossea, un processo che si completa entro il terzo decennio di vita. Come osservato da Heaney [10], il mancato raggiungimento del picco di massa ossea in questa finestra critica rappresenta un importante fattore di rischio per osteoporosi e fratture in età adulta. Studi dimostrano che nei soggetti con FHA, rispetto alle donne normopeso, valutati per stadio puberale di Tanner, si riscontrano valori ridotti sia nei marcatori di formazione ossea (tra cui osteocalcina e fosfatasi alcalina ossea) sia nei marcatori di riassorbimento (come il telopeptide carbossiterminale del collagene di tipo I (CTX), la deossipiridinolina urinaria e il N-telopeptide urinario). Questo quadro indica un turnover osseo globalmente rallentato, che compromette la crescita scheletrica e il consolidamento della massa ossea massima, aumentando il rischio di danni a lungo termine [11,12].

Oltre alla deprivazione estrogenica, la FHA è spesso associata a un marcato deficit energetico e a una riduzione della massa magra, condizioni che contribuiscono a una resistenza epatica all'ormone della crescita (GH) e a una conseguente riduzione dei livelli di IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1). L'IGF-1 è un mediatore anabolico cruciale per la sintesi della matrice ossea e l'attività osteoblastica, in sinergia con il GH. Nelle pazienti affette da FHA, i livelli sierici di IGF-1 risultano significativamente ridotti, con effetti negativi evidenti anche sui marcatori del turnover osseo, come l'osteocalcina [13]. Da quanto detto la FHA costituisce pertanto un importante fattore di rischio per lo sviluppo di osteopenia e, nei casi più severi, di osteoporosi precoce. L'insorgenza della disfunzione mestruale durante l'adolescenza amplifica ulteriormente il rischio di fragilità scheletrica, fratture da stress e alterazioni a lungo termine della salute ossea [14].

RISCHI INDOTTI DALL'IPOESTROGENISMO

A livello cardiovascolare gli estrogeni esercitano un effetto protettivo, contribuendo in particolare alla vasodilatazione e al

mantenimento dell'equilibrio funzionale dell'endotelio vascolare [15]. Essi agiscono anche riducendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), limitando l'ossidazione delle LDL (lipoproteine a bassa densità) e inibendo la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, meccanismi considerati protettivi nei confronti dell'aterosclerosi. La funzione vascolare è inoltre modulata da vari ormoni neuroendocrini, tra cui l'adiponectina e il cortisolo, che risultano disregolati nelle donne con amenorrea ipotalamica funzionale e possono contribuire a una maggiore vulnerabilità a disfunzioni vascolari [16].

Sebbene l'amenorrea costituisca il segno clinico più tipico della amenorrea ipotalamica funzionale, molte pazienti giungono all'attenzione clinica solo in seguito a problemi di fertilità. I livelli di ormone antimülleriano (AMH), frequentemente normali o lievemente elevati, indicano una riserva ovarica conservata e suggeriscono che l'infertilità in questi casi sia potenzialmente reversibile. La terapia con GnRH pulsatile si è rivelata una strategia efficace per ristabilire l'ovulazione e migliorare le probabilità di concepimento. Tuttavia, anche in caso di gravidanza, le pazienti con FHA possono presentare maggiore suscettibilità a complicanze ostetriche, in parte legate a condizioni nutrizionali inadeguate, comportamenti alimentari disfunzionali, basso peso corporeo o alterazioni vascolari associate alla carenza estrogenica. Un ulteriore effetto, seppur meno comune, dell'ipoestrogenismo in queste pazienti è rappresentato da secchezza vaginale e dispareunia. Tali sintomi, quando presenti, tendono a regredire spontaneamente con il ripristino dell'equilibrio energetico e la normalizzazione dei livelli di estrogeni.

La funzionalità neuroendocrina nella FHA è fortemente compromessa e coinvolge ben oltre l'asse riproduttivo. Oltre all'inibizione della secrezione pulsatile del GnRH, che determina anovulazione e ipoestrogenismo, si osserva una complessa disregolazione degli assi tiroideo e surrenalico, con riduzione di T3, leptina, insulina e IGF-1, e aumento di cortisolo, grelina e beta-endorfine. In particolare, la riduzione della kisspeptina, neuropeptide ipotalamico sensibile allo stress e allo stato nutrizionale, rappresenta un nodo centrale nella soppressione dell'attività riproduttiva [17] Fig. 1).

Sul piano neurologico, l'ipoestrogenismo influisce sulla plasticità sinaptica, in particolare in aree cerebrali come l'ippocampo e la corteccia, con possibili conseguenze cognitive. Inoltre, la modulazione estrogenica su neurotrasmettitori come sero-

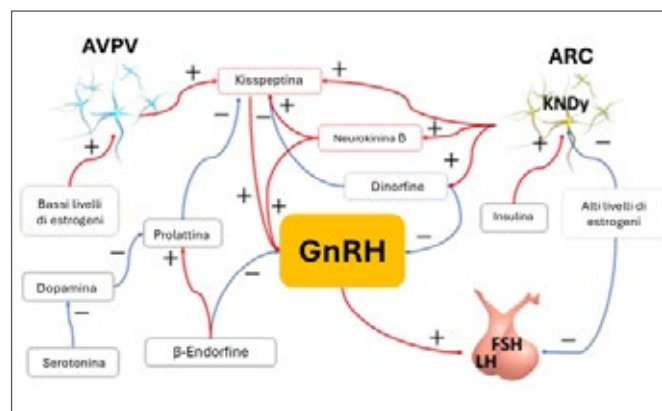


Figura 1 - Interconnessioni tra i neuroni secernenti kisspeptina e la secrezione di GnRH che regolano il rilascio di gonadotropine

tonina e dopamina contribuisce all'aumentata prevalenza di ansia e depressione nelle pazienti con FHA. La relazione tra FHA e disagio psicologico è bidirezionale: lo stress e i disturbi dell'umore possono sia essere causa che conseguenza della disregolazione neuroendocrina, aggravando il quadro clinico e la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio [20].

IMPATTO DELL'AMENORREA SULLA DENSITÀ OSSEA

L'effetto dell'ipoestrogenismo

Come già detto le donne con amenorrea ipotalamica mostrano spesso una densità minerale ossea ridotta, in particolare nel tessuto osseo trabecolare [18]. Studi hanno dimostrato che la densità spinale è significativamente inferiore nelle donne amenorriche rispetto a quelle con cicli mestruali normali [18,38]. Inoltre, la perdita ossea è più pronunciata nei primi anni dopo l'inizio dell'amenorrea [18].

Come già evidenziato, la carenza di estrogeni rappresenta un determinante fondamentale nella compromissione del metabolismo osseo e svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'equilibrio tra formazione e riassorbimento scheletrico. Gli estrogeni, infatti, esercitano un'azione anabolica sul tessuto osseo attraverso la stimolazione degli osteoblasti, cellule deputate alla sintesi della matrice ossea. Questo effetto è mediato, in parte, dall'induzione della produzione di importanti fattori di crescita, quali il fattore di crescita trasformante beta (TGF- β), l'IGF-1 e la proteina morfogenetica ossea 6 (BMP6) [36].

In condizioni di ipoestrogenismo, come accade nella FHA, si osserva una significativa soppressione della formazione ossea indotta dall'apoptosi degli osteoblasti e della conseguente riduzione della sintesi di tali fattori di crescita osteoinduttivi [37]. Contestualmente, l'assenza di estrogeni favorisce l'attivazione degli osteoclasti, ovvero le cellule responsabili del riassorbimento osseo, attraverso meccanismi molecolari ben definiti. Tra questi, si segnala la ridotta espressione del gene dell'osteoprotegerina (OPG), una glicoproteina che in condizioni fisiologiche agisce come "decoy receptor" per il RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand), impedendo così la maturazione degli osteoclasti. La diminuzione dell'OPG, associata a un incremento della produzione di RANKL, del fattore stimolante le colonie macrofagiche (M-CSF), dell'interleuchina-1 (IL-1), dell'interleuchina-6 (IL-6) e del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), determina una marcata attivazione osteoclastica e un ulteriore deterioramento della microarchitettura ossea [14].

L'età di insorgenza della carenza estrogenica riveste un ruolo cruciale, poiché la sua comparsa durante l'adolescenza, fase critica per l'acquisizione della massa ossea, compromette il raggiungimento del picco di massa ossea (PBM). Questa condizione espone le pazienti a un doppio svantaggio: un livello subottimale di massa ossea in giovane età e una successiva agevolazione alla perdita accelerata in età adulta, aggravando il rischio di osteopenia e osteoporosi. [30]. L'amenorrea ipotalamica funzionale quindi insorta in giovane età rappresenta una condizione clinica ad alto impatto sulla salute scheletrica. In tale contesto, la riduzione persistente dei livelli estrogenici determina non solo un calo significativo della densità minerale ossea (BMD) ma anche un deterioramento della qualità ossea. Infatti, la fragilità ossea osservata in queste pazienti non è at-

tribuibile unicamente alla riduzione della BMD, ma coinvolge anche alterazioni qualitative dell'osso, tra cui la compromissione della microarchitettura trabecolare, la geometria, il turnover osseo, il grado di mineralizzazione, l'accumulo di microdanni e la qualità della matrice collagene. Il Trabecular Bone Score (TBS), ottenuto da immagini DEXA della colonna lombare, rappresenta uno strumento utile per una valutazione indiretta della microarchitettura trabecolare. In uno studio condotto su adolescenti con anoressia nervosa e amenorrea, l'11% presentava una microarchitettura ossea gravemente degradata e il 33% parzialmente degradata, nonostante valori di BMD talvolta non francamente patologici [23]. Strumenti di analisi più avanzati, come la Finite Element Analysis (FEA) applicata a immagini da tomografia computerizzata quantitativa (QCT), offrono una stima della resistenza meccanica dell'osso, valutando parametri come il carico di rottura e la rigidità in funzione della distribuzione della massa ossea e delle proprietà biomeccaniche della matrice. Nelle pazienti con anoressia nervosa, le stime FEA effettuate a livello del polso risultano significativamente inferiori rispetto ai controlli sani, anche dopo aggiustamento per la BMD areale del radio distale. Questi risultati suggeriscono che la riduzione del numero di trabecole sia un elemento chiave nella compromissione della resistenza ossea, contribuendo fino al 57% della variabilità osservata nei parametri meccanici [24].

Sebbene l'ipoestrogenismo rappresenti un fattore centrale nella perdita di massa ossea, non è l'unico elemento coinvolto e i suoi effetti possono variare in base alla sede scheletrica. In particolare, è stata evidenziata una riduzione significativa della BMD a livello della colonna vertebrale, dell'anca e del radio nelle donne affette da anoressia nervosa, mentre nelle donne normopeso con amenorrea ipotalamica la riduzione risultava limitata alla sola colonna vertebrale. Allo stesso modo, le atlete con amenorrea mostrano valori di BMD significativamente ridotti a livello vertebrale rispetto alle loro controparti eumenorriche, mentre i valori a livello femorale tendono a essere sovrapponibili [20,35]. Queste osservazioni suggeriscono che l'ipoestrogenismo colpisca in misura maggiore l'osso trabecolare, predominante nella colonna vertebrale, mentre altri fattori, tra cui l'indice di massa corporea, la massa magra e il carico meccanico derivante dall'attività fisica, influenzano prevalentemente l'osso corticale, come quello dell'anca [20]. La salute ossea nelle donne affette da amenorrea ipotalamica funzionale risulta gravemente compromessa a causa di un complesso intreccio di alterazioni endocrine che coinvolgono il metabolismo, gli ormoni tiroidei e surrenalici.

FATTORI E MECCANISMI CONTRIBUTIVI

Ormoni tiroidei

L'ipotiroidismo funzionale indotto dalla FHA è una delle componenti più rilevanti. In assenza di un'alterazione del TSH, si osservano concentrazioni ridotte di triiodotironina (T3, Low T3 Syndrome) e tiroxina (T4), che riflettono un adattamento metabolico all'energia ridotta disponibile [42]. Questa condizione, tuttavia, ha conseguenze negative sul turnover osseo: la carenza di ormoni tiroidei riduce fino al 50% la formazione ossea e del 40% il riassorbimento, con una perdita netta di massa scheletrica. [33].

Cortisolo

Accanto a questo quadro si inserisce la disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che comporta un aumento del cortisolo circolante. Uno studio condotto su 79 donne (19 con FHA, 30 con anoressia nervosa e 30 controlli eumenorroidici) ha evidenziato una correlazione inversa tra i livelli urinari di cortisolo libero e l'osteocalcina, marcatore della formazione ossea, confermando il ruolo diretto dell'ipercortisolemia nella perdita di densità minerale ossea ($p = 0,03$) [25]. L'eccesso di cortisolo interferisce ulteriormente con il metabolismo scheletrico in vari modi: riduce l'attività degli osteoblasti, inibisce l'assorbimento intestinale del calcio e induce una maggiore secrezione dell'ormone paratiroideo, alterando l'omeostasi minerale. Inoltre, il cortisolo elevato può compromettere l'efficacia della vitamina D e alterare la regolazione ormonale sistemica, inclusi gli ormoni tiroidei e paratiroidi, aggravando così ulteriormente la compromissione ossea [26,32].

Leptina

Un ulteriore contributo negativo deriva dallo stato di ipoleptinemia, ormone prodotto dagli adipociti, frequentemente presente nella FHA.

La leptina svolge un ruolo complesso nel metabolismo osseo, agendo sia a livello ipotalamico, sia a livello periferico, sulle cellule del comparto osteo-metabolico. A livello centrale, la leptina modula il tono simpatico, che svolge un'azione inibitoria sull'attività osteoblastica e stimolante su quella osteoclastica, contribuendo così al rimodellamento osseo. A livello periferico, invece, l'ormone promuove direttamente la proliferazione e l'attività degli osteoblasti e inibisce la differenziazione degli adipociti midollari, favorendo la deposizione ossea [46,47].

Numerosi studi hanno documentato livelli di leptina significativamente ridotti nelle donne con amenorrea ipotalamica funzionale rispetto alle coetanee sane, in relazione diretta con la riduzione della massa grassa corporea [44]. Questa condizione si associa a una riduzione della densità minerale ossea (BMD), in particolare a livello della colonna lombare e del femore, con un aumento del rischio di osteopenia e osteoporosi già in giovane età [31,50]. L'ipoleptinemia contribuisce a tale compromissione attraverso vari meccanismi: soppressione dell'attività osteoblastica, incremento dell'attività osteoclastica, ridotta regolazione del sistema RANK/RANKL/OPG. Studi sperimentali condotti con somministrazione di leptina ricombinante umana (metreleptina) hanno mostrato in pazienti con FHA la ripresa dell'ovulazione, la normalizzazione dei livelli di ormone luteinizzante (LH) e follicolo-stimolante (FSH), un aumento dei marcatori biochimici di formazione ossea, come l'osteocalcina [50] e dopo 6–12 mesi di trattamento si è osservato un incremento della massa ossea a livello vertebrale [50].

Tuttavia, la somministrazione di leptina deve essere attentamente bilanciata per evitare effetti collaterali, in particolare la perdita di peso ulteriore, controindicata in pazienti già sottopeso.

Ormoni intestinali (ghrelina, GIP, GLP 1, GLP 2, PYY)

Alcuni studi hanno, inoltre, evidenziato il ruolo degli ormoni intestinali, in particolare ghrelina, peptide YY (PYY) e incretine come GLP-1, GLP-2 e GIP, nelle alterazioni del metabolismo osseo osservate nelle amenorree ipotalamiche funzionali. Da un lato i livelli di ghrelina, ormone oreogigeno secreto dal-

lo stomaco, elevati nelle donne con FHA, agiscono sia stimolando la secrezione di GH sia direttamente promuovendo la proliferazione e differenziazione degli osteoblasti, grazie alla presenza del recettore GHS-R sul tessuto osseo [51,52].

Al contrario, il peptide YY, un ormone oreogigeno prodotto dalle cellule L dell'intestino che tende ad essere elevato in stati di restrizione energetica, interferisce negativamente con la formazione ossea tramite recettori Y1, come dimostrato in modelli animali ed in ragazze amenorroidiche, in cui concentrazioni aumentate di PYY si associano a riduzione di marcatori di formazione ossea e di BMD [53,54].

Le incretine GLP-1, GLP-2 e GIP, che normalmente sono rilasciate in risposta ai pasti, esercitano effetti antirassorbitivi ed in parte anabolici sull'osso. In condizioni di energia insufficiente, come nella FHA, il loro rilascio post-prandiale è attenuato, contribuendo a un bilancio di rimodellamento osseo in senso sfavorevole [55].

GH e IGF-1

La resistenza al GH e il ridotto IGF 1 caratteristici delle pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale, infine, non solo limitano la formazione ossea diretta, ma riducono anche l'azione anabolica della leptina periferica e alterano l'equilibrio tra osteoblastogenesi e adipogenesi del midollo osseo [48,49]. Nel loro insieme tutte le alterazioni endocrine e metaboliche fin qui discusse contribuiscono in modo sinergico alla compromissione della salute scheletrica (Tabella 1).

DIAGNOSI CLINICO-STRUMENTALE DELLA SALUTE OSSEA

Densitometria ossea (DEXA)

La densitometria ossea (DEXA) rappresenta il gold standard per la valutazione della densità minerale ossea (BMD) ed è raccomandata per tutte le pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale protratta oltre 6 mesi [21].

Le sedi di valutazione della DEXA includono la colonna lombare (L1–L4), sensibile ai cambiamenti ormonali, ed il collo femorale, utile per valutare il rischio di fratture a lungo termine. Per la valutazione della densitometria ossea alle donne in età premenopausale non si utilizzano i T-score bensì i Z-score, che confrontano la densità ossea rispetto a soggetti della stessa età e sesso. Uno Z-score ≤ -2.0 è considerato "al di sotto del range atteso per l'età" ed è indicativo di una possibile compromissione della salute ossea, specialmente se associato a fattori come amenorrea protratta, basso peso corporeo e pregresse fratture [36].

Sebbene la DEXA sia una metodica consolidata, essa non è in grado di cogliere alterazioni precoci del turnover osseo, per cui deve essere sempre integrata da un contesto clinico-anamnestico completo e, quando possibile, affiancata da marcatori biochimici del rimodellamento osseo.

Marcatori biochimici del rimodellamento osseo: osteocalcina e CTX

I marcatori ossei sono strumenti utili per valutare dinamicamente il bilancio tra formazione e riassorbimento osseo. Sebbene il loro impiego non sia di routine nella pratica clinica ginecologica, questi possono essere impiegati in caso di FHA protratta, per individuare alterazioni subcliniche della salute ossea.

Meccanismo contributivo	Meccanismo Specifico	Effetto sull'osso
Ipoestrogenismo	↓ OPG, ↑ RANKL, TNF- α , IL-1, IL-6, M-CSF	↓ BMD, ↑ riassorbimento osseo
Ipotiroidismo Funzionale (Low T3 Syndrome)	↓ T3 e T4	↓ ↓ formazione ossea ↓ riassorbimento osseo
Ipercortisolemia	↑ cortisolo circolante → ↑ PTH, ↓ assorbimento Ca	↓ formazione ossea,
Ipoleptinemia	↓ leptina centrale e periferica → ↓ regolazione sistema RANKL/OPG	↓ formazione ossea, ↑ riassorbimento osseo
Ghrelin Elevata	↑ GH e osteoblasti	↑ formazione ossea
Aumento Peptide YY (PYY)	Azione anoressigena e inibente osteoblasti	↓ formazione ossea
Riduzione incretine (GLP-1, GLP-2, GIP)	↓ Azione antiriassorbitiva	↓ formazione ossea, ↑ riassorbimento
↓ IGF1- GH Resistenza	↓ IGF1 e ↓ sensibilità a GH	↓ formazione ossea

Tabella 1 - Meccanismi alla base dell'impatto negativo sul metabolismo dell'osso nelle pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale.

Osteocalcina

L'osteocalcina è una proteina prodotta dagli osteoblasti ed è considerata un marcatore della formazione ossea. Nelle pazienti con FHA i livelli possono essere ridotti, coerentemente con un'attività osteoblastica depressa legata al deficit nutrizionale ed estrogenico [41].

CTX (C-terminal telopeptide of type I collagen)

Il CTX è un marcatore del riassorbimento osseo, rilasciato nel circolo durante la degradazione del collagene di tipo I, il principale costituente della matrice ossea. Nelle pazienti con FHA, i livelli di CTX sono frequentemente aumentati, indicando un catabolismo osseo accelerato dovuto alla carenza estrogenica [28]. I livelli di questo telopeptide, sensibile ai cambiamenti ormonali, sono utili per rilevare alterazioni precoci del metabolismo osseo, anche prima che si abbia una variazione nella BMD e per monitorare la risposta a terapie ormonali.

Il dosaggio combinato di CTX e osteocalcina consente di ottenere un quadro complessivo del turnover osseo: un aumento di CTX con osteocalcina bassa suggerisce un bilancio negativo del rimodellamento scheletrico, tipico della FHA non trattata.

Impiego clinico combinato dei marcatori biochimici e della DEXA.

La combinazione tra la DEXA e i marcatori biochimici può fornire una valutazione più completa del rischio osseo in pazienti giovani, in particolare quando:

- » La BMD è ai limiti inferiori della norma ma il quadro clinico è preoccupante.
- » Si sospetta un deterioramento scheletrico rapido non ancora evidente alla DEXA.
- » Si vuole monitorare precocemente la risposta a modifiche nutrizionali o a terapie ormonali.

In conclusione, sebbene la DEXA rimanga lo strumento cardine, l'impiego mirato di marcatori del turnover osseo come osteocalcina e CTX può rappresentare un valido complemento diagnostico, soprattutto in pazienti a rischio elevato o in fase adolescenziale, in cui l'intervento precoce può determinare una sostanziale differenza nella futura salute scheletrica.

Trattamento non farmacologico

Il trattamento non farmacologico rappresenta la prima linea terapeutica per la gestione dell'amenorrea ipotalamica funzionale e delle sue complicanze ossee. Poiché la FHA è una condizione conseguente ad uno squilibrio tra apporto e dispendio energetico, stress psicofisico e disregolazione neuroendocrina, la strategia terapeutica iniziale deve mirare alla correzione delle cause che ne sono alla base.

Nella gestione della FHA e delle sue complicanze ossee è auspicabile un approccio multidisciplinare, che coinvolga ginecologi, endocrinologi, nutrizionisti, psicologi. L'obiettivo è non solo la ripresa del ciclo mestruale, ma anche la prevenzione a lungo termine della perdita ossea, della disfunzione neuroendocrina cronica e delle implicazioni psicosociali associate.

Numerosi studi dimostrano che il ripristino dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e il recupero della ciclicità mestruale dipendono principalmente dal ripristino dell'adeguato bilancio energetico, ottenuto attraverso l'aumento dell'apporto calorico giornaliero e/o la riduzione dell'attività fisica. L'obiettivo è quello di raggiungere un livello minimo di massa grassa sufficiente a supportare una normale attività riproduttiva e ormonale (generalmente superiore 22% di grasso corporeo, con una variabilità interindividuale) [21,31]. Studi come il trial RE-FUEL hanno, tuttavia, dimostrato che un aumento dell'apporto energetico può non essere sufficiente a migliorare la densità minerale ossea in un periodo di 12 mesi [45].

Nel caso di atlete o donne molto attive, è cruciale riconsiderare i livelli di attività fisica, riducendo gli allenamenti di resistenza ad alta intensità e promuovendo una maggiore attenzione al recupero e al sonno. L'obiettivo non è solo la riduzione del dispendio energetico, ma anche la diminuzione dello stress fisico cronico, uno dei principali fattori inibenti della secrezione di GnRH.

La componente psicologica ha anch'essa un ruolo chiave nella genesi e nel mantenimento della FHA. Spesso le pazienti presentano elevati livelli di stress percepito e talvolta disturbi alimentari veri e propri. In questi casi, l'intervento psicoterapeutico, in particolare la terapia cognitivo-comportamentale, si è dimostrato efficace nel favorire la ripresa dell'ovulazione,

Tipo di Terapia	Intervento	Effetto
Non farmacologica	Aumento apporto calorico + riduzione attività fisica + psicoterapia	↓ stress, ripristino ciclicità mestruale, miglioramento BMD
Calcio e Vitamina D	Ca ≥ 1200 mg/die, Vit D 600–1000 UI/die	Prevenzione carenze. Supporto metabolismo osseo
Estrogeni Transdermici + Progesterone ciclico	Cerotto 100 µg 17β-estradiolo 2/settimana + Progesterone orale 12 gg/mese	↑ BMD vertebrale e femorale (2–4% in 12 mesi)
GnRH pulsatile	Somministrazione sottocutanea pulsatile	Ripristino ovulazione, miglioramento BMD
Teriparatide	Somministrazione sottocutanea 1/die	↑ BMD fino al 13% in 2 anni

Tabella 2 - riepilogativa delle misure terapeutiche indicate per la preservazione della salute ossea in pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale.

migliorare l'immagine corporea e ridurre i pensieri disfunzionali relativi al controllo del peso e alla performance [19]. Uno studio prospettico randomizzato ha dimostrato che le donne trattate con terapia cognitivo comportamentale avevano una probabilità cinque volte maggiore di ripristino del ciclo mestruale rispetto al gruppo non trattato. Se questi trattamenti, dopo 6-12 mesi di amenorrea, non riescono a ripristinare la ciclicità mestruale, è necessario integrare delle terapie ormonali di supporto, soprattutto per evitare il danno osseo legato all'ipoestrogenismo.

TRATTAMENTO INTEGRATIVO E FARMACOLOGICO

Calcio e vitamina D

In caso di carenze documentate di calcio e vitamina D è indicata la supplementazione, che può coadiuvare il recupero osseo, specie nei primi mesi di trattamento. È opportuno assicurare un apporto di calcio ≥1200 mg/die e di vitamina D pari a 600–1000 UI/die, utili nell'ottimizzare il metabolismo osseo. [22].

Terapia ormonale sostitutiva (TOS)

La terapia ormonale sostitutiva più efficace per migliorare la BMD nelle pazienti con FHA è rappresentata dagli estrogeni transdermici in combinazione con progesterone ciclico. È stato dimostrato che l'impiego del cerotto contenente 100 µg di 17β-estradiolo, applicato due volte a settimana, associato a progesterone orale per 12 giorni al mese, aumenta significativamente la BMD rispetto ai contraccettivi orali o al non trattamento [40], determinando miglioramenti nella BMD vertebrale e femorale tra il 2% e il 4% dopo un anno [27]. Il vantaggio degli estrogeni transdermici risiede nel fatto che evitano il metabolismo epatico di primo passaggio, preservando i livelli di IGF-1 e riducendo l'impatto negativo sul metabolismo osseo [39].

I contraccettivi orali, in particolari quelli contenenti etinile-

stradiolo, nonostante siano spesso prescritti non sono raccomandati per il trattamento della bassa BMD nelle pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale. Una metanalisi, in particolare, ha mostrato assenza di miglioramento significativo della BMD lombare dopo 12 mesi di trattamento con COC [27]. Le terapie contraccettive, inoltre, mascherano l'assenza di ovulazione e possono ridurre i livelli sistemici di IGF-1, ostacolando la formazione ossea [39].

La somministrazione pulsatile di GnRH a livello sottocutaneo si è dimostrata utile nel ripristino della ciclicità mestruale e dell'ovulazione, grazie alla riattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, e secondariamente nel migliorare il quadro osseo [21, 29]. Appare chiaro che questo intervento terapeutico è più mirato alla ricerca della gravidanza pur determinando un' aumentata funzionalità ormonale ovarica.

La teriparatide, farmaco anabolico usato per l'osteoporosi grave, ha mostrato in alcuni studi aumenti della BMD fino al 13% in due anni in pazienti con amenorrea ipotalamica funzionale e severa osteoporosi [43]. Tuttavia, il suo impiego è limitato a casi selezionati per via dei costi elevati, della modalità di somministrazione e del limite temporale d'uso.

L'uso di bisfosfonati e del denosumab è sconsigliato nelle donne in età fertile per il rischio di teratogenicità e la lunga emivita ossea. [34].

CONCLUSIONI

L'amenorrea ipotalamica funzionale è una condizione clinica reversibile ma con potenziali conseguenze a lungo termine sulla salute ossea, con un rischio aumentato di fratture da stress e osteoporosi in età avanzata. La diagnosi precoce e l'intervento tempestivo sono fondamentali. La combinazione di terapia nutrizionale, psicologica e ormonale (con estrogeni transdermici) rappresenta l'approccio più efficace per prevenire la perdita di massa ossea e ulteriori ricerche sono necessarie per definire strategie di trattamento sempre più efficaci e sostenibili.

{BIBLIOGRAFIA}

1. CM, G. (s.d.) Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med (2010).
2. Herman-Giddens ME, S. E. (s.d.). Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. Pediatrics. 1997;99(4):505-512.
3. Opinion, A. C. (2015;). menstruation in girls and adolescents: nusing the menstrual cycle as a vital sign. Obstet Gynecol. 126(6):e143-e146.
4. Klein DA, P. M. (s.d.). Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. Am Fam Physician. 2013;87(11):781-788.
5. Medicine., P. C. (s.d.). Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril. 2008; 90(5 suppl)S219-S225.

6. Caronia LM, M. C. (s.d.). A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. Harvard Center for Reproductive Endocrine Sciences and Reproductive Endocrine Unit and the Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, USA.: *N Engl J Med*. 2011;364(3):215.
7. Delaney A, B. A.-W. (s.d.). Increased Burden of Rare Sequence Variants in GnRH-Associated Genes in Women With Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1441
8. Berga SL, M. J. (s.d.). Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. Department of Reproductive Medicine, School of Medicine, University of California-San Diego, La Jolla 92093.
9. Santoro N, F. M. (s.d.). Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocr Rev*. 1986;7(1):11.
10. Heaney RP, A. S.-H. (s.d.). Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000;11(12):985–1009. (In eng). DOI: 10.1007/s001980070020.
11. Ostrowska Z, Z. K.-P. (s.d.). RANKL/RANK/OPG system and bone status in females with anorexia nervosa. *Bone* 2012;50:156–60.
12. Soyka LA, M. M. (s.d.). Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4177–85.
13. Mancini, A. D. (s.d.). Hypothalamic amenorrhea and bone metabolism: The role of hormonal replacement therapy. *Endocrine*, 65(1), 20–26.
14. Indirli, R. A. (s.d.). Bone loss and osteoporosis in hypothalamic amenorrhea: from pathophysiology to clinical management. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 835625.
15. Shufelt CL, T. T. (s.d.). Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health . *Semin Reprod Med* 2017;35(3):256–262.
16. Iorga A, C. C. (s.d.). The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ* 2017;8(1):33.
17. Karina Ryterska, A. K. (s.d.). Has Menstruation Disappeared? Functional Hypothalamic. *Nutrients* 2021, 13, 2827.
18. Biller BMK et al. (1991; Volume 78, Issue 6, pp. 996–1001). Osteopenia in women with hypothalamic amenorrhea: a prospective study. *Obstetrics & Gynecology*.
19. Michopoulos V, Berga SL. Cognitive behavioral therapy restores ovarian function in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril*. 2009;92(3):947–951.
20. Chrisandra L. Shufelt, M. M. (s.d.). Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health . *Semin Reprod Med*. 2017 May ; 35(3): 256–262. doi:10.1055/s-0037-1603581.
21. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413–1439.
22. Warren MP, Brooks-Gunn J, Hamilton LH, Warren LF, Hamilton WG. Scoliosis and fractures in young ballet dancers. *N Engl J Med*. 1986;314(21):1348–1353.
23. Donaldson AA, F. H. (s.d.). Spinal bone texture assessed by trabecular bone score in adolescent girls with anorexia nervosa. . *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3436–42.
24. Faje AT, K. L. (s.d.). Adolescent Girls With Anorexia Nervosa Have Impaired Cortical and Trabecular Microarchitecture and Lower Estimated Bone Strength at the Distal Radius. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 98, Issue 5, 1 May 2013, Pages 1923–1929.
25. Grinspoon S, M. K. (s.d.). Severity of Osteopenia in Estrogen-Deficient Women with Anorexia Nervosa and Hypothalamic Amenorrhea 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84:2049–2055. .
26. Hahn TJ, H. L. (s.d.). Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *Journal of Clinical Investigation*. 1979;64:655.
27. Martyn-St James M, Carroll S. Estrogen therapy and bone mineral density in functional hypothalamic amenorrhea: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(10):e4045–e4056.
28. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations. *Clin Chim Acta*. 2017;467:14–34.
29. Lee NR, Hall JE. Where Have the Periods Gone? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(Suppl 1):15–23.
30. Biller BM, S. V. (s.d.). Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* (1989) 68(3):548–54.
31. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(7):581–592.
32. Lawson EA, D. D. (s.d.). Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94:4710–4716.
33. M, T. D. (s.d.). The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid research*. 2014;7:1.
34. Bilezikian JP, et al. Bisphosphonate use in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):324–336.
35. Meczekalski B, P.-S. A. (s.d.). Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density. *Gynecological Endocrinology*. 2010;26:652–657.
36. De Souza MJ, et al. 2014 Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement. *Br J Sports Med*. 2014;48(4):289.
37. Misra, M. M. (s.d.). Effects of hormonal replacement therapy on bone outcomes in adolescents with anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(1), 123–131.

38. Nelson ME, F. E. (s.d.). Diet and bone status in amenorrheic runners. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol 43(6): 910–916.
39. Zanker CL, Hind K. The effect of oral versus transdermal estrogen therapy on bone in FHA. *Endocr Connect*. 2018;7(6):578–589.
40. Ackerman KE, et al. Estradiol replacement improves bone outcomes in adolescent oligo-amenorrheic athletes: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):3590–3598.
41. Vanderschueren D, et al. Bone markers in clinical practice: use and limitations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):657–671.
42. SL, P. S. (s.d.). Athletic amenorrhea: energy deficit or psychogenic challenge? . *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1205:33–38.
43. Moyer-Mileur LJ, et al. Bone health in FHA: teriparatide in severe osteoporosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(6):e139–e142.
44. Warren MP, B. G. J. (s.d.). Osteopenia in exercise associated amenorrhea using ballet dancers as a model: a longitudinal study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002 Jul; 87(7): 3162–3168.
45. De Souza MJ, Ricker EA, Mallinson RJ, Allaway HCM, Koltun KJ, Strock NCA, Gibbs JC, Kuruppumullage Don P, Williams NI. Bone mineral density in response to increased energy intake in exercising women with oligomenorrhea/amenorrhea: the REFUEL randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022 Jun 7;115(6):1457–1472.
46. Thomas T, Burguera B, Bredella M, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*. 1999;140(4):1630–1638.
47. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone: a novel mechanism regulating bone mass. *J Bone Miner Res*. 2005;20(6):994–1001.
48. Misra M, Miller KK, Almazan C, et al. United States doctors and scientists: effects of anorexia nervosa on serum leptin levels, body composition, and bone density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1292–1297.
49. Vescovi JD, Jamal SA, de Souza MJ. Adipokines, menstrual status, and bone density in female athletes with amenorrhea, eumenorrhea, and polycystic ovary syndrome. *Osteoporos Int*. 2008;19(5):465–478.
50. Sienkiewicz E, Magkos F, Aronis KN, Brinkoetter M, Chamberland JP, Chou S, Arampatzi KM, Gao C, Koniaris A, Mantzoros CS. Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women. *Metabolism*. 2011 Sep;60(9):1211–21.
51. Schneider LF, Warren MP. FHA is associated with elevated ghrelin and disordered eating. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1744–9.
52. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res*. 2005;20(5):790–8.
53. Wong IPL, Driessler F, Khor EC, Baldock PA. PYY regulates bone remodelling in mice. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e41567.
54. BMC Endocr Disord. Ghrelin & PYY association with BMD in women. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:35.
55. Liu Y, Xiao L, Lin J, et al. Effects of gut hormones (GIP, GLP 1, GLP 2, PYY) on bone metabolism. *Bone Res*. 2024;12:31.

Indicatori di riserva ovarica: qualità o quantità

VALERIA PERONE^{1,2}, MARILENA TAGGI³, FEDERICA BATTISTA³, DANILO CIMADOMO³, FILIPPO MARIA UBALDI³,
ROSSELLA E. NAPPI^{1,2} ALBERTO VAIARELLI³

¹RESEARCH CENTER FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY AND MENOPAUSE,
IRCCS SAN MATTEO FOUNDATION, PAVIA, ITALY;

²DEPARTMENT OF CLINICAL, SURGICAL, DIAGNOSTIC AND PEDIATRIC SCIENCES, UNIVERSITY OF PAVIA, PAVIA, ITALY;

³IVIRMA GLOBAL RESEARCH ALLIANCE, GENERA, CLINICA VALLE GIULIA, VIA G. DE NOTARIS 2B, ROME, ITALY

ABSTRACT

{ITA} La riserva ovarica indica il potenziale riproduttivo di una donna. I marker di riserva ovarica attualmente utilizzati sono l'ormone antimülleriano (AMH), la conta dei follicoli antrali (AFC) e l'FSH, che permettono di valutare esclusivamente la quantità di ovociti residui ma non la qualità, per la quale l'età rimane il migliore marker.

Tali marker sono utili soprattutto per prevedere la risposta ai trattamenti di PMA ma presentano ancora importanti limiti nella previsione degli esiti riproduttivi.

Sarà fondamentale sviluppare sistemi di classificazione più articolati per una caratterizzazione più precisa dell'aging ovarico e una maggiore personalizzazione dei protocolli terapeutici, soprattutto nell'età materna avanzata.

{ENG} Ovarian reserve reflects a woman's reproductive potential. The main markers currently used to assess ovarian reserve, anti-Müllerian hormone (AMH), antral follicle count (AFC), and follicle-stimulating hormone (FSH), indicate the quantity of remaining oocytes but not their quality, for which age remains the best predictor.

While these markers are useful in predicting the ovarian response to ART, they still have significant limitations in predicting reproductive outcomes.

There is a growing need to develop more comprehensive classification systems to achieve a more accurate characterization of ovarian aging and to enable greater personalization of therapeutic protocols, particularly in women of advanced maternal age.

INTRODUZIONE

L'infertilità, definita come l'assenza di concepimento spontaneo dopo 12 mesi di rapporti sessuali mirati e non protetti (OMS), è oggi una problematica non solo medica, ma anche sociale, con una prevalenza in aumento sia nei Paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo. Negli ultimi 35 anni, le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) si sono evolute progressivamente, diventando sempre più efficaci nel trattamento dell'infertilità.

Attualmente una coppia su sei presenta problematiche di infertilità e, si stima, che l'attuale prevalenza di infertilità di durata superiore ai 12 mesi colpisca tra l'8 e il 12% delle donne di età compresa tra i 20 e i 44 anni.

Ogni anno vengono effettuati più di tre milioni di cicli di PMA (ICMART 2022), con una stima di circa 769 777 bambini nati annualmente in tutto il mondo. Sono invece più di 10 milioni i bambini nati con tecniche di PMA a partire dal 1978.

Tuttavia, una scarsa riserva ovarica, spesso associata ad un'età materna avanzata, rappresenta, ad oggi, uno dei fattori maggiormente limitanti il successo dei moderni trattamenti di PMA [1].

Il termine "riserva ovarica" è tradizionalmente utilizzato per descrivere il potenziale riproduttivo di una donna, riferendosi specificatamente alla quantità e alla qualità degli ovociti presenti. Tuttavia, gli attuali indicatori di riserva ovarica comu-

nemente utilizzati si sono dimostrati affidabili nel misurare la quantità ovocitaria, ma poco efficaci nel predire la qualità degli ovociti. È noto ormai che la fertilità femminile subisce un declino progressivo e inevitabile all'aumentare dell'età anagrafica in quanto il numero di follicoli primordiali presenti nelle ovaie della donna, che costituisce la riserva funzionale, diminuisce costantemente fino ad esaurirsi con la menopausa, momento in cui le ovaie cessano definitivamente la loro attività.

Pertanto, oggi il concetto di riserva ovarica fa principalmente riferimento alla quantità di ovociti residui, mentre la qualità ovocitaria continua a essere meglio stimata attraverso l'età della donna, che rimane il parametro predittivo più accurato. [2]

La qualità ovocitaria è, difatti, difficilmente definibile e, nel contesto dei trattamenti di PMA, sono stati individuati come indicatori di qualità ovocitaria direttamente correlati all'età materna il tasso di blastulazione (inteso come capacità degli embrioni di raggiungere lo stato di blastocisti) ed il tasso di aneuploidie embrionali. Nello specifico, l'età materna avanzata (≥ 35 anni) mostra un lieve impatto negativo sul tasso di blastocisti per ovocita inseminato, in particolare dopo i 40 anni, ed un incremento significativo del tasso di aneuploidie embrionali. Tra i principali meccanismi biologici e molecolari coinvolti nel peggioramento qualitativo degli ovociti vi sono: disfunzioni mitocondriali e della coesina, accorciamento dei

telomeri ed alterazione del fuso meiotico. Da un punto di vista clinico invece questi aspetti si traducono in un aumento della percentuale di aborti precoci ed aumento di aneuploidie vitali. [3]

Gli indicatori di riserva ovarica rappresentano strumenti fondamentali nella medicina della riproduzione. Comprendere se i marcatori attualmente disponibili valutino la quantità, la qualità ovocitaria, o entrambe, è fondamentale per orientare le decisioni cliniche, impostare un counselling efficace con la paziente, prevedere la risposta alle tecniche di PMA e sviluppare strategie terapeutiche personalizzate. [4]

I principali indicatori oggi più diffusi includono l'ormone antimülleriano (AMH), la conta dei follicoli antrali (AFC) e l'ormone follicolo-stimolante (FSH).

ORMONE ANTI MULLERIANO (AMH)

L'ormone anti-mülleriano (AMH) è una glicoproteina dimerica prodotta esclusivamente dalle cellule della granulosa dei follicoli pre-antrali (primari e secondari) e dei piccoli follicoli antrali. La secrezione di AMH inizia con la transizione dei follicoli primordiali allo stadio primario e prosegue fino a quando i follicoli raggiungono un diametro compreso tra 8 e 10 mm. [5] Studi recenti hanno evidenziato che i follicoli con diametro compreso tra 5 e 8 mm sono responsabili di circa il 60% della concentrazione sierica totale di AMH [6].

Poiché l'AMH è prodotto dai follicoli in fase di crescita prima della selezione dipendente dall'ormone follicolo-stimolante (FSH) ed è rilevabile nel circolo ematico, esso ha acquisito rilevanza clinica come marcatore della riserva ovarica, in particolare per la valutazione della sua componente quantitativa. Inoltre, i livelli di AMH forniscono indicazioni prognostiche sulla risposta alla stimolazione ovarica e consentono una stima approssimativa dell'età della menopausa. [7] Infatti, con l'avanzare dell'età, il numero di follicoli antrali si riduce progressivamente, comportando una conseguente diminuzione della produzione di AMH, fino a raggiungere livelli sierici non rilevabili nelle fasi premenopausali. [7]

Nella donna adulta, la concentrazione sierica dell'AMH è inversamente correlata all'età: i valori aumentano dalla pubertà fino a stabilizzarsi attorno ai 25 anni, per poi diminuire gradualmente con l'età. I valori di riferimento approssimativi in funzione dell'età sono i seguenti:

- » 25 anni: 3.0 ng/mL
- » 30 anni: 2.5 ng/mL
- » 35 anni: 1.5 ng/mL
- » 40 anni: 1 ng/mL
- » 45 anni: 0.5 ng/mL [8]

Attualmente, l'AMH è considerato un marcatore affidabile e vantaggioso per la valutazione della riserva ovarica. Grazie alla sua relativa indipendenza dalle variazioni delle gonadotropine circolanti, può essere dosato in qualsiasi fase del ciclo ovarico, poiché presenta solo lievi fluttuazioni, non altamente significative, sia intra- che inter-ciclo. Tuttavia, una limitazione rilevante del suo utilizzo è rappresentata dalla variabilità analitica tra i diversi kit commerciali disponibili e dall'assenza di una standardizzazione internazionale, elementi che possono influire sull'interpretazione clinica dei risultati. [8] Nell'interpretazione clinica dei valori sierici di AMH è importante considerare l'eventuale presenza di fattori biologici,

riproduttivi e ambientali che possono influenzarne la concentrazione, conducendo potenzialmente a una valutazione inaccurata della riserva ovarica. [8]

Tra i fattori biologici, l'etnia rappresenta una variabile significativa: è stato osservato che le donne di origine caucasica tendono ad avere valori medi di AMH più elevati rispetto a quelle di origine africana, asiatica o latino-americana [9]. Inoltre, alcune patologie sistemiche, quali il morbo di Crohn e il lupus eritematoso sistemico (LES), sono state associate a una riduzione dei livelli circolanti di AMH [10,11].

Dal punto di vista ginecologico, esistono condizioni cliniche che possono determinare un'alterazione dei livelli di AMH rispetto a quanto atteso per età. L'insufficienza ovarica prematura (POI) si associa a valori significativamente ridotti, mentre la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è caratterizzata da livelli sierici di AMH da due a quattro volte superiori rispetto a quelli riscontrati in donne normovulatorie. [12] Anche l'endometriosi comporta una riduzione dei livelli di AMH, così come l'utilizzo di contraccettivi ormonali combinati o di agonisti del GnRH, sebbene in questi casi i valori tendano a normalizzarsi entro 3-4 mesi dalla sospensione del trattamento. [13]

Tra i fattori ambientali, il fumo di sigaretta, l'ipovitaminosi D e l'obesità possono contribuire a una riduzione dei livelli sierici di AMH. [8]

Numerosi studi hanno evidenziato una stretta correlazione tra i livelli di AMH circolante e la risposta ovarica alla stimolazione con gonadotropine esogene, in particolare in termini di numero di ovociti recuperati. Alla luce di ciò, l'AMH rappresenta uno strumento utile nella consulenza pre-trattamento, consentendo di stimare il numero atteso di ovociti recuperabili e di orientare la scelta del protocollo di stimolazione e il relativo dosaggio farmacologico.

Tuttavia, per quanto sia vero che l'AMH sia un predittore di risposta ovarica alla stimolazione, il suo valore non correla con il tasso di gravidanza: è infatti possibile ottenere una gravidanza anche in donne con bassi valori di AMH e gli studi hanno ormai dimostrato che il valore di AMH non correla con il tasso di aneuploidie embrionali, aspetto clinicamente importante nel trattamento di giovani donne con bassa riserva ovarica. [14]

Per tale motivo, sono stati proposti negli anni diversi sistemi di classificazione che integrano l'AMH con altri parametri biologici, in particolare l'età anagrafica. Tra questi, la classificazione POSEIDON rappresenta attualmente uno degli strumenti più utili nella stratificazione delle pazienti a bassa risposta ovarica (poor responders), migliorando l'orientamento terapeutico personalizzato. [2]

CONTA DEI FOLLICOLI ANTRALI (AFC)

La conta dei follicoli antrali (AFC) corrisponde alla somma dei follicoli visibili in entrambe le ovaie mediante l'ecografia transvaginale, eseguita nella fase follicolare precoce del ciclo mestruale (tra la 2^a e la 4^a giornata di mestruazione).

L'AFC è riconosciuta come un valido marcatore della riserva ovarica, dotato di una buona capacità predittiva della risposta ovarica alla stimolazione ormonale, e viene frequentemente impiegata in modo complementare o interscambiabile con l'AMH ed aiuta a personalizzare i trattamenti di PMA. [15]

Nel corso di ogni ciclo ovarico, una piccola parte di follicoli si sviluppa oltre i 2 mm di diametro, evolvendo verso lo stadio pre-antrale e successivamente antrale. Questi follicoli, definiti "recrutabili", sono caratterizzati da un'elevata sensibilità all'ormone FSH e costituiscono il substrato follicolare valutato dall'AFC. Si tratta dello stesso comparto follicolare responsabile della secrezione di AMH e, in quanto strettamente correlato al numero di follicoli primordiali, l'AFC riflette in maniera attendibile la riserva ovarica. Ne deriva pertanto un'elevata correlazione esistente anche tra i valori di AFC e AMH, e sebbene siano riportati casi in cui i valori dei due markers sono discordanti, in generale, ad oggi, la performance dell'AFC e dell'AMH nella stima quantitativa della riserva ovarica risulta essere sovrapponibile. [15]

Analogamente all'AMH, l'AFC tende a ridursi progressivamente con l'età, in relazione al fisiologico esaurimento del pool follicolare primordiale e, di conseguenza, alla diminuzione del numero di follicoli antrali osservabili. [4]

La AFC presenta una bassa variabilità inter-ciclo; tuttavia, la variabilità intra-ciclo non è trascurabile, motivo per cui la conta dovrebbe essere effettuata sempre nelle fasi iniziali del ciclo mestruale. Il principale limite dell'AFC risiede nella sua variabilità intra- e inter-osservatore, poiché la valutazione ecografica da cui dipende è fortemente influenzata dall'esperienza e dall'accuratezza dell'operatore. Tale variabilità, però, può essere almeno in parte ridotta con un'adeguata formazione del personale ecografista e con l'impiego di tecnologie avanzate, come le metodiche ecografiche tridimensionali (3D) per la conta automatica dei follicoli. [4]

Un ulteriore limite dell'AFC è la tendenza a sovrastimare il numero di follicoli FSH sensibili, includendo inevitabilmente anche follicoli atresici di dimensioni simili (7–8 mm). [8]

Infine, nelle donne con indice di massa corporea (BMI) elevato, è stata osservata una maggiore variabilità sia intra- che inter-ciclo, riducendo l'affidabilità dell'AFC in questa specifica sottopopolazione [16].

Nonostante queste limitazioni, l'AFC è uno dei marker di riserva ovarica più ampiamente utilizzati nella pratica clinica. Tale diffusione è dovuta, da un lato, all'ampia disponibilità e facilità d'esecuzione dell'ecografia transvaginale nei centri di PMA e, dall'altro, alla riconosciuta stretta correlazione esistente tra l'AFC e il numero di ovociti recuperati dopo la stimolazione ovarica. Analogamente all'AMH, l'AFC è in grado di predire gli estremi della risposta ovarica. In particolare, valori inferiori a 5–7 follicoli sono considerati predittivi di una scarsa risposta alla stimolazione, mentre valori superiori a 9–16 follicoli identificano con buona sensibilità le pazienti a rischio di iper-risposta e, potenzialmente, di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). [4]

La relazione tra AFC e qualità ovocitaria, e quindi con l'esito finale dei trattamenti di PMA, risulta meno definita. Alcuni studi suggeriscono una limitata capacità dell'AFC di predire il tasso di gravidanza evolutiva o di nascita di un nato vivo, mentre altri riportano un'associazione positiva tra l'AFC e il tasso cumulativo di nati vivi. [8]

In conclusione, come suggerito da alcune metanalisi, analogamente all'AMH, una bassa AFC è associata ad una scarsa risposta ovarica in seguito a stimolazione durante il trattamento di PMA, ma ha una scarsa predittività per il tasso di gravidanza. [8]

FSH

Il dosaggio dell'FSH basale nella fase follicolare precoce è stato proposto oltre trent'anni fa come marker indiretto della riserva ovarica, con particolare riferimento alla sua capacità predittiva nei confronti della risposta ovarica ai trattamenti di PMA (17, 18).

Il valore dell'FSH consente una stima indiretta della riserva ovarica attraverso l'analisi del feedback negativo esercitato dagli ormoni ovarici – principalmente estradiolo e inibina B – sull'asse ipotalamo-ipofisi. Nelle donne con funzione ovarica conservata, la produzione di questi ormoni durante le fasi iniziali del ciclo è sufficiente a mantenere l'FSH entro limiti fisiologici. Al contrario, una ridotta riserva ovarica comporta una produzione ormonale inadeguata, con conseguente perdita del controllo inibitorio e incremento dei livelli basali di FSH.

Tuttavia, in quanto un marker indiretto, l'FSH basale presenta numerosi limiti, tra cui una significativa variabilità intraciclo ed interciclo che ne compromette l'affidabilità [19] nonché la dipendenza dalla funzionalità dell'intero asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Per migliorarne la precisione diagnostica, è raccomandata l'interpretazione congiunta del valore di FSH e dei livelli sierici di estradiolo, misurati anch'essi nella fase follicolare precoce, al fine di ridurre il rischio di falsi negativi. [8]

Nonostante i numerosi limiti, il dosaggio dell'FSH continua a essere largamente utilizzato nella pratica clinica per la valutazione della riserva ovarica. Elevati valori di FSH basale (ottenuti mediante multiple misurazioni) correlano con una scarsa risposta ovarica alla stimolazione con gonadotropine esogene e a una ridotta probabilità di gravidanza nei cicli di PMA. È importante, tuttavia, contestualizzare il valore dell'FSH rispetto all'età anagrafica della paziente. Valori superiori a 8–10 UI/L sono infatti frequentemente osservati nelle donne di età ≥ 40 anni, in cui il dosaggio dell'FSH fornisce informazioni aggiuntive limitate rispetto a quanto già desumibile dall'età stessa. Diversamente, valori elevati di FSH (>14 UI/L) in donne giovani costituiscono un indicatore sensibile di ridotta riserva ovarica rispetto agli standard attesi per fascia di età. [4]

CONCLUSIONI

Attualmente, la valutazione della riserva ovarica si basa prevalentemente su indicatori quantitativi, quali l'ormone anti-mülleriano (AMH) e la conta dei follicoli antrali (AFC), entrambi utili per stimare il numero di ovociti residui. Tuttavia, nessuno dei test oggi disponibili consente una valutazione diretta della qualità ovocitaria, per la quale l'età anagrafica della donna rimane il parametro più affidabile.

L'AMH e l'AFC sono largamente impiegati nella pratica clinica per orientare le strategie terapeutiche nei trattamenti di procreazione medicalmente assistita (PMA), soprattutto nella previsione della risposta ovarica alla stimolazione. Nonostante l'alta affidabilità di tali marker nella guida delle scelte cliniche, essi presentano ancora importanti limiti nella previsione degli esiti riproduttivi, sia in termini di competenza ovocitaria che di probabilità di gravidanza evolutiva o di aborto spontaneo. Inoltre, la loro interpretazione può essere influenzata da fattori biologici, riproduttivi e ambientali,

oltre che dalla variabilità metodologica legata ai diversi kit diagnostici attualmente in uso e alla mancanza di una standardizzazione condivisa.

In quest'ottica, risulta imprescindibile la standardizzazione delle metodiche di dosaggio dell'AMH, al fine di migliorarne l'accuratezza e l'applicabilità clinica. Saranno inoltre necessari ulteriori studi volti a ridefinire il valore predittivo dei marker di riserva ovarica, con particolare attenzione alla loro correlazione con l'outcome riproduttivo più rilevante: il tasso di nati vivi.

Infine, appare fondamentale lo sviluppo di sistemi di classificazione più articolati che includano, oltre ai tradizionali indicatori di riserva ovarica, ulteriori parametri biologici, endocrinologici e riproduttivi. Ciò consentirebbe una caratterizzazione più precisa dell'aging ovarico e una maggiore personalizzazione dei protocolli terapeutici, soprattutto nelle pazienti con età materna avanzata, le quali sono maggiormente soggette a riserva ovarica ridotta sia in termini quantitativi che qualitativi, e presentano pertanto una prognosi riproduttiva meno favorevole.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Tamura h, Nakamura Y, Korkmaz a, Manchester Lc, Tan D-X, Sugino N & Reiter RJ. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*, 2009, 92 328–343.
2. Cedars I M. Evaluation of Female Fertility: AMH and Ovarian Reserve Testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022, 107, 1510–1519.
3. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 29;9:327.
4. Borini A, Ubaldi FM. *Medicina della Riproduzione Umana: diagnosi e terapia*. Edizioni Scientifiche Falco, 2023.
5. Iwase, A., Nakamura, T., Osuka, S., Takikawa, S., Goto, M., & Kikkawa, F. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve: What have we learned, and what should we know?. *Reproductive Medicine and Biology*, 2016 15, 127-136.
6. J.V. Jeppesen , R.A. Anderson , T.W. Kelsey , S.L. Christiansen , S.G. Kristensen , K. Jayaprakasan , N. Raine-Fenning , B.K. Campbell , C. Yding Andersen. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod*. 2013. 19(8):519-27.
7. Moolhuijsen, L., & Visser, J. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2020. 105, 3361 - 3373.
8. Tal, R., & Seifer, D. Ovarian reserve testing: a user's guide. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017. 217, 129–140.
9. Bleil ME, Gregorich SE, Adler NE, Sternfeld B, Rosen MP, Cedars MI- Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. *Fertility Sterility* 2014, 101(1):199-207
10. Lawrenz B, Henes J, Henes M et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-müllerian hormone. *Lupus*, 2011, 20(11):1193-7.
11. Senates E, Colak Y, Erdem ED et al. Serum anti-müllerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared to healthy control women, *J Crohns Colitis*. 2013 , 7(2):e29-34.
12. P. Pigny, S. Jonard, Y. Robert, D. Dewailly, Serum Anti-Müllerian Hormone as a Surrogate for Antral Follicle Count for Definition of the Polycystic Ovary Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 91, Issue 3, 2006, Pages 941–945.
13. Casper P. Hagen, Lise Aksglaede, Kaspar Sørensen, Annette Mouritsen, Anna-Maria Andersson, Jørgen Holm Petersen, Katharina M. Main, Anders Juul, Individual serum levels of anti-Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study, *Human Reproduction*, Volume 27, Issue 3, 2012, Pages 861–866.
14. Pipari A, Guillen A, Cruz M, Pacheco A, Garcia-Velasco JA. Serum anti-Müllerian hormone levels are not associated with aneuploidy rates in human blastocysts. *Reprod Biomed Online*. 2021, 42(6):1211-1218.
15. Moreno-Ortíz, H., Acosta, I., Lucena-Quevedo, E., Arias-Sosa, L., Dallos-Báez, A., Forero-Castro, M., & Esteban-Pérez, C. Ovarian Reserve Markers: An Update. *Biomarker - Indicator of Abnormal Physiological Process* (2018).
16. 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, 12:685-718.
17. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 1988, 50:298-307.
18. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*, 1991;55:784-91.
19. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB, Schoemaker J. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod*, 2004;19:590-5.