



Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana  
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia  
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

# **DHEA: NUOVA PROSPETTIVA NEL TRATTAMENTO DELLA RIDUZIONE DELLA RISERVA OVARICA**

*Dott.ssa Elena Poli*

# CASO CLINICO:

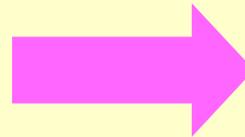
Donna di 41 anni  
Sterilità primaria di tipo tubarico dal 2009  
Fattore maschile assente

## TEST DI RISERVA OVARICA :

- AFC: 3 dx 4 sn
- FSH: 11U/L
- LH: 8,2 U/L
- AMH: 0,5 ug/L

Proposto 1° TT eseguito  
nell'Aprile 2011

- CC
- FP 0,1 mg
- GF 375 per 12 giorni (4500 UI)
- sostegno luteale progesterone  
intravaginale

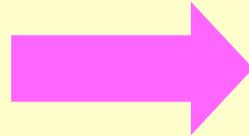


E2: 4,2 nmol/L  
1 follicoli 19 mm  
Endometrio: 8,5 mm trilaminare  
Recuperato: 1 cumulo ovocitario  
FIVET  
ET 1 embrione 2 I  
No Gravidanza

## ... CASO CLINICO:

Proposto 2° TT eseguito nell'  
Ottobre 2011

- CC
- FP 0,05 mg
- GF 300 + M150 per 11 giorni (4950 UI)
- sostegno luteale progesterone intravaginale



E2: 3,4 nmol/L  
2 follicoli 18-19 mm  
Endometrio: 11,3 mm trilaminare  
Recuperato: 2 cumuli ovocitari  
FIVET  
ET 2 embrione 8 II, 6 II  
No Gravidanza

... SICURAMENTE E' UNA PAZIENTE "POOR RESPONDER"

# DEFINITION OF “POOR RESPONSE” TO OVARIAN STIMULATION:

## BOLOGNA CRITERIA:

Almeno due tra:

- età materna >40 anni (o altri fattori di rischio)
- Precedente trattamento “poor response” (< 3 ovociti)
- Riserva ovarica patologica (AFC < 5-7 follicoli o AMH <0,5-1,1 ng/ml)



**COSA FACCIAMO?!**

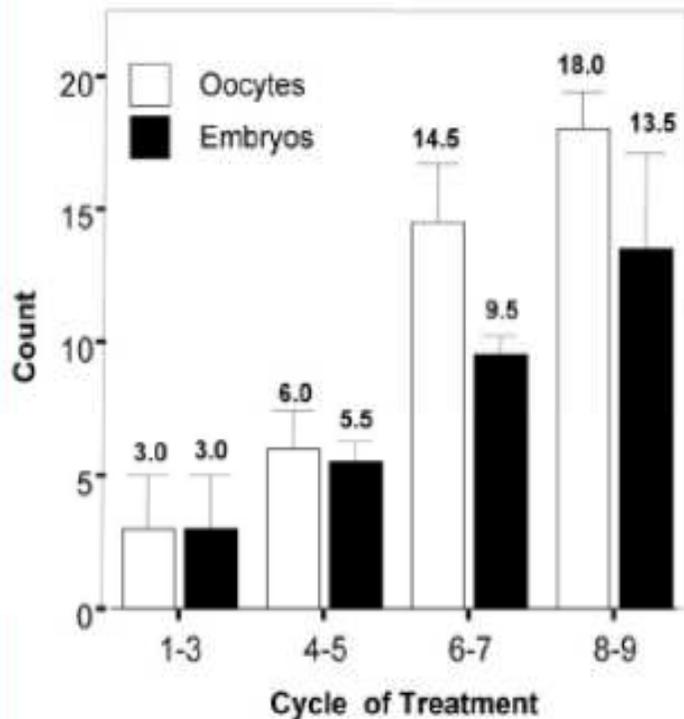
## UNO STRANO “CASE REPORT”...



Una signora single di 43 anni cercando di assicurarsi una gravidanza futura si sottopone a cicli di trattamento di stimolazione ovarica. Non contenta della risposta ovarica ottenuta riscopre la letteratura prodotta negli anni 2000 da *Casson et Al* riguardo gli effetti benefici della supplementazione con Deidroepianrosterone (DHEA) e decide di assumere questa molecola in quanto unica alternativa disponibile senza prescrizione medica in USA.

**FIGURE 1**

Mean  $\pm$  SD of embryos and oocytes produced over 9 cycles of treatment. Oocytes: cycles 1 to 3 ( $3 \pm 2$ ), 4 and 5 ( $6 \pm 1.4$ ), 6 and 7 ( $14.5 \pm 2.1$ ), 8 and 9 ( $18 \pm 1.4$ ) (linear trend,  $F = 102$ ,  $df 1$ ,  $P < .001$ ). Embryos: cycles 1 to 3 ( $3 \pm 2$ ), 4 and 5 ( $5.5 \pm 0.7$ ), 6 and 7 ( $9.5 \pm 0.7$ ), 8 and 9 ( $13.5 \pm 3.5$ ) (linear trend,  $F = 35$ ,  $df 1$ ,  $P < .01$ ).



Barad. Increased oocyte production with DHEA. Fertil Steril 2005.

Assume 75 mg DHEA / die  
Si sottopone a 9 cicli di stimolazione  
Il numero di ovociti e di embrioni  
ottenuti da ogni trattamento  
aumentava progressivamente dopo  
ogni ciclo  
9° ciclo diminuzione gonadotropine,  
ottenuti 17 ovociti e crioconservati 16  
embrioni!!!



David H Barad, Norbert Gleicher. Fertility Sterility 2005

# Deidroepianrosterone (DHEA)

***La produzione degli androgeni ha un importante ruolo anche nella donna ed avviene principalmente a livello ovarico (teca) e della corticale del surrene (zona fascicolata).***

I principali androgeni sintetizzati sono:

- deidroepiandrosterone solfato (DHEAS)
  - deidroepandrosterone (DHEA)
  - l'androstenedione (A)
  - il testosterone (T)
  - diidrotestosterone (DHT)
- } Pro-androgeni

Il deidroepiandrosterone (DHEA) è prodotto per il 50% dalla reticolare surrenalica, 20% dalle cellule della teca ovarica

## Gli androgeni implementano la funzione ovarica:

Già da anni è stato dimostrato sui topi che gli androgeni aumentano il reclutamento follicolare e la produzione di AMH.

*(Andersen CY et Al. Fertil Steril 2008)*

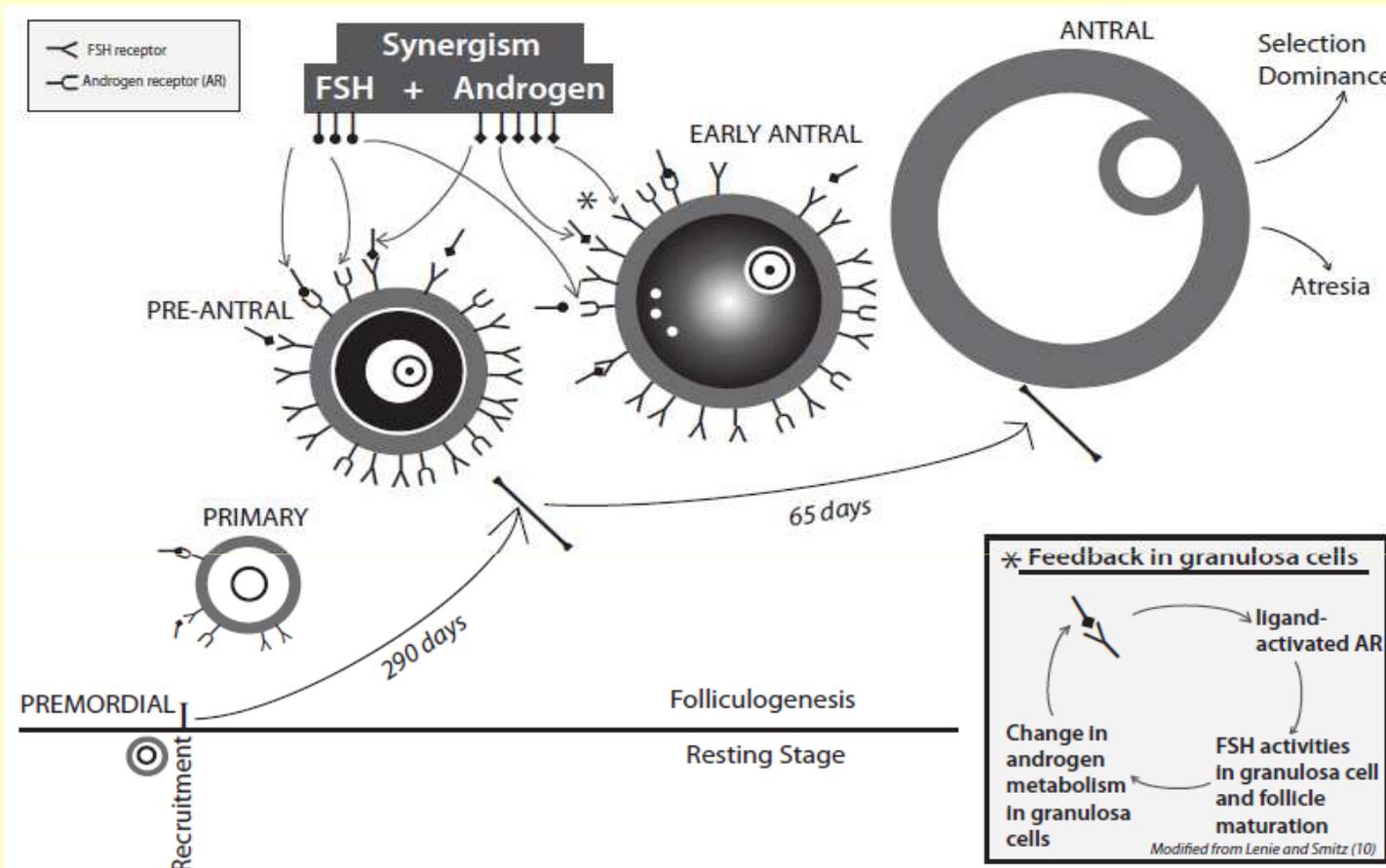
Topi esposti a DHEA sviluppano cambiamenti a livello ovarico sovrapponibili a la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e presentano una maggior percentuale di ovociti con meiosi attiva e minor evidenza di atresia.

*(Anderson E. et Al Anat Rec 1997)*

Donne esposte cronicamente ad androgeni possono sviluppare la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

*(Amirikia H. et Al Fertil Steril 1986)*

# Sinergismo fra androgeni e FSH:



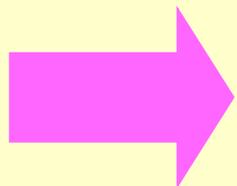
La figura rappresenta il potenziale sinergismo fra androgeni e FSH durante le fasi precoci della follicologenesi. Le concentrazioni di androgeni raggiunge il picco nella fase pre-antrale all'antrale, declinando rapidamente nelle fasi tardive.

# Deidroepianrosterone (DHEA)

- La quantità di DHEA contenuta nell'organismo umano è correlata all'età del soggetto.
- A partire dai 5 anni la concentrazione aumenta fino a raggiungere l'apice verso i 25 anni,
- Poi progressiva diminuzione della concentrazione di DHEA nell'organismo che diventa rapida a partire dai 40 anni.
- A 80 anni di età, il livello di DHEA non supera il 10% del picco raggiunto a 25 anni.



*(Jacob et al., Cell Biochem Funct 2010)*



Proposto come metodo anti-invecchiamento

# Deidroepianrosterone (DHEA)



Integratore per la forza muscolare e funzione fisica nell'anziano

*(Baker WL et al., Journal of American Geriatric Society 2001).*



Supporto per le funzioni mnemoniche nel giovane adulto e nell'anziano

*(Grimley et al., Cochrane database of systematic reviews Online 2008).*



Malattia di Alzheimer

*(Fuller et al., Journal of Alzheimer's disease 2007).*



Rischio coronarico nell'uomo

*(Thijs et al., Acta Cardiol 2003).*



Equilibrio ossidativo in pazienti diabetici

*(Boggs et al., Medscape 2007).*

Il maggior numero di studi e di evidenze cliniche di utilità del trattamento con DHEA si hanno nell'ambito della procreazione medicalmente assistita

- Incremento nel numero di ovciti ed embrioni  
l'aumento della qualità embrionaria e del numero di embrioni idonei al *transfer*.

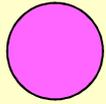
(Barad et al, Hum Reprod 2006)

- Incremento delle gravidanze spontanee in periodo d'attesa.

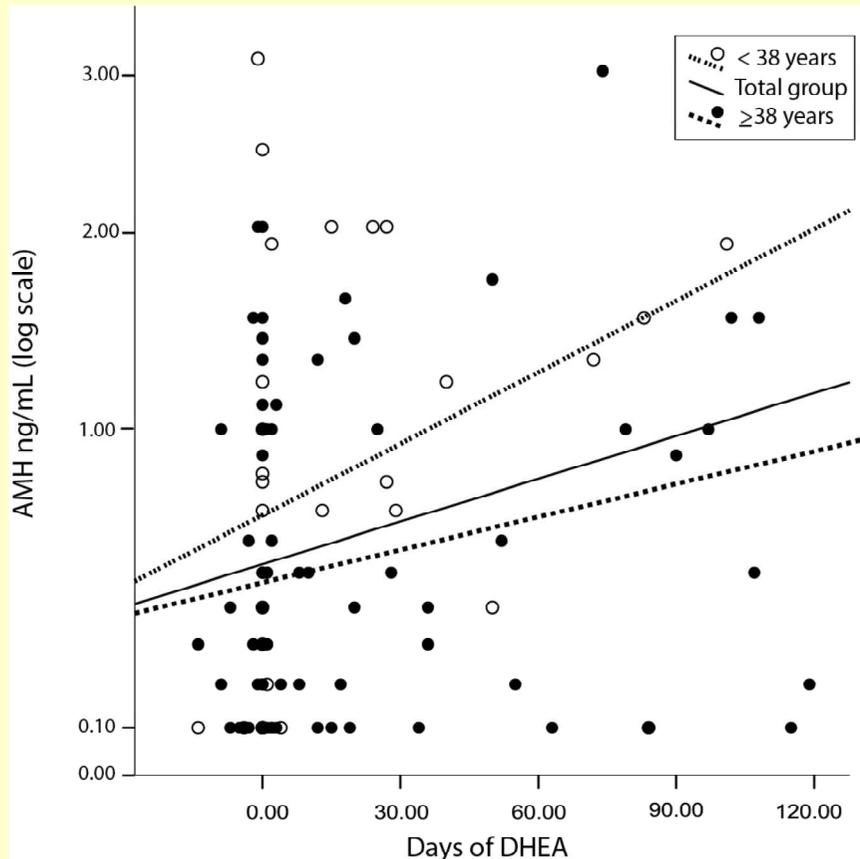
(Barad et al, Obstet Gynecol 2007)

- Incremento dell'estradiolo alla stimolazione  
una riduzione della percentuale di *non responders*.

(Sönmezer et al., Fertil Steril 2009)



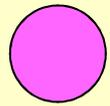
Aumento dei livelli di AMH all'aumentare della durata del trattamento con DHEA, maggiormente nelle giovani rispetto alle donne con ridotta riserva ovarica età dipendente.



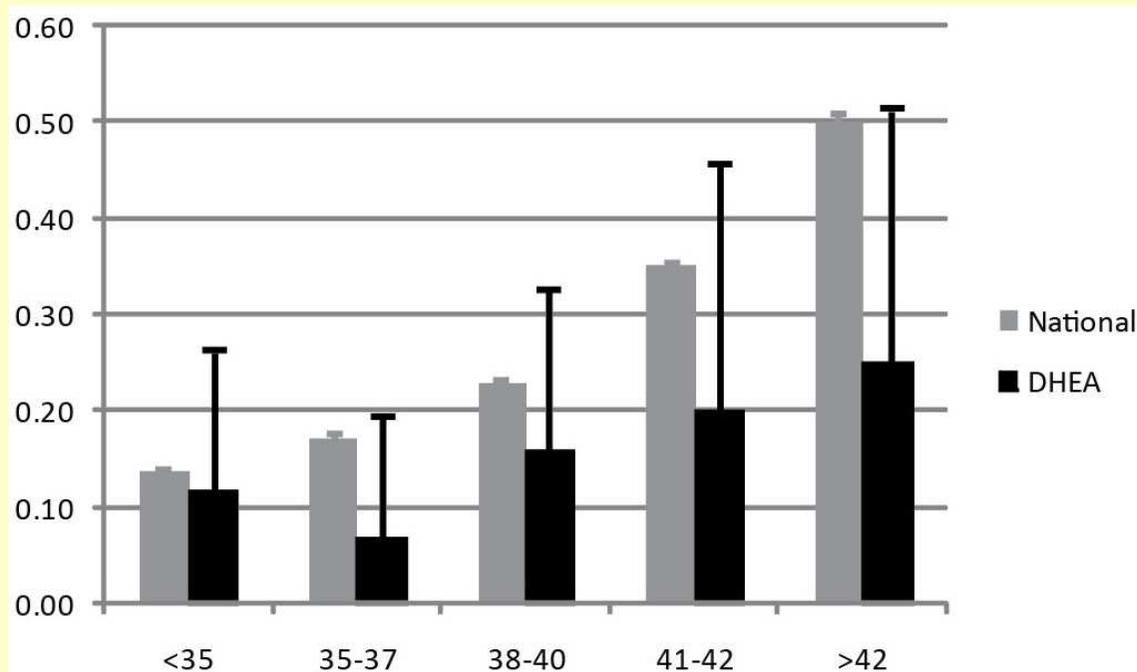
**NB**

L'AMH 1,05 ng/ml *cut-off* fra basse chance e buone chance di gravidanza !

(Gleicher et al., Fertil Steril 2010)



## Riduzione dell'aneuploidia degli embrioni



Tassi di aborto spontaneo stratificati per età in donne con ridotta riserva ovarica trattate con DHEA a confronto con i dati nazionali americani di gravidanze ottenute con tecniche di procreazione assistita. Il trattamento con DHEA dimostra una riduzione significativa dei tassi di aborto in tutte le fasce d'età, soprattutto sopra i 35 anni.

Attualmente, circa un terzo dei centri di procreazione assistita mondiali utilizza un pretrattamento con DHEA prima della stimolazione vera e propria.



75 mg di DHEA micronizzato somministrato via orale



durata minima di 8 settimane prima del ciclo di stimolazione

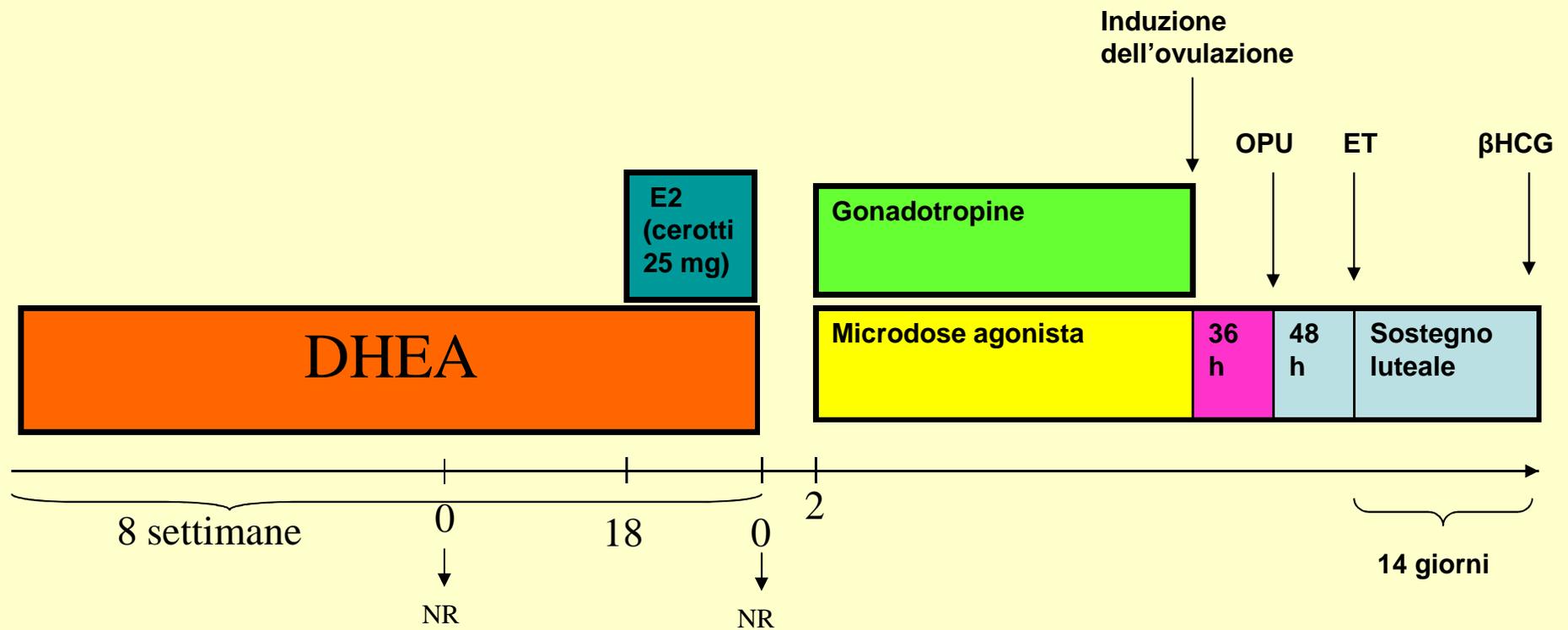


effetti collaterali minimi e rari quali cute oleosa, acne volgare e perdita di capelli  
incremento dei livelli di energia e della libido.



effetti positivi precedentemente esposti

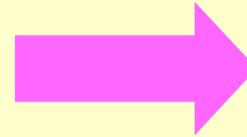
# PROTOCOLLO CORTO CON AGONISTA PREMEDICAZIONE CON DHEA



## ... CASO CLINICO:

Proposto 3° TT eseguito nel  
Febbraio 2012

- Premedicazione con DHEA 8 sett
- CC
- FP 0,05 mg
- GF 300 + M150 per 11 giorni (4950 UI)
- Sostegno luteale progesterone intravaginale ed intramuscolo



E2: 4,1 nmol/L  
4 follicoli 18-19 mm  
Endometrio: 11 mm trilaminare  
Recuperato: 4 cumuli oocitari  
FIVET  
ET 2 embrioni 4I, 4I



# Gravidanza!!!

## Inoltre...

da Gennaio 2011 a Settembre 2012

Abbiamo reclutato 29 pazienti risultate *poor responders* a trattamenti convenzionali precedenti (No-DHEA) e successivamente sottoposte al protocollo da noi proposto con pre-medicazione con DHEA (DHEA).

Per valutare gli effetti della premedicazione con DHEA abbiamo preso in considerazione diverse variabili:

- percentuale di pazienti non-rispondenti al trattamento (OFF),
- mediana degli ovociti recuperati,
- mediana ovociti messi in fecondazione
- mediana ovociti fecondati
- *fertilization rate*
- grado embrionario
- percentuale di gravidanze ottenute



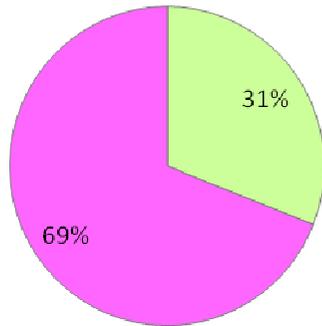
## Risultati:

	No-DHEA	DHEA	p
n° pazienti	29	29	-
Età media	39,03±1,23	39,7±1,25	-
OFF (%)	9/29 (31%)	2/29 (7%)	0,03
Mediana ovociti recuperati (massimo-minimo)	1 (4-0)	2 (5-0)	<<0,01
Mediana ovociti messi in fecondazione (massimo-minimo)	1 (4-0)	2 (5-0)	0,02
Mediana ovociti fecondati (massimo-minimo)	0 (3-0)	1 (4-0)	0,05(n.s.)
Mediana <i>Fertilization rate</i> (massimo-minimo)	0 (1-0)	0,5 (1-0)	0,10(n.s.)
Positività beta-hCG (%)	0%	4/29 (13,8%)	0,12(n.s.)
Gravidanze evolutive (%)	0%	2/4 (50%)	0,26(n.s.)
Mediana grado embrionario (minimo-massimo)	1 (2-1)	2 (3-1)	0,26(n.s.)

# Risultati:

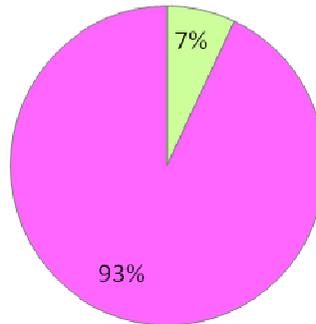
## No-DHEA

■ OFF ■ OPU



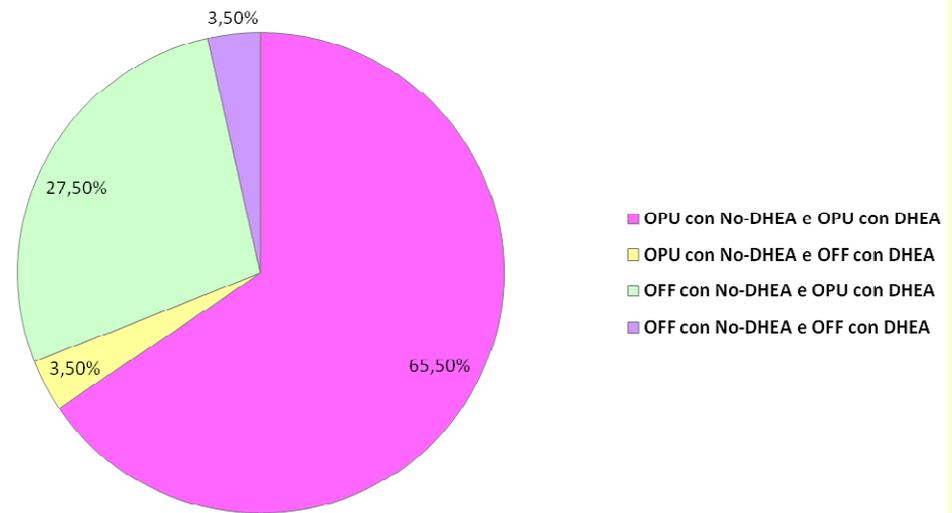
## DHEA

■ OFF ■ OPU



Pazienti non-rispondenti al trattamento:  
• 9/29 (31%) in caso di stimolazione convenzionale (No-DHEA)  
• 2 /29 (7%) con DHEA  
statisticamente significative ( $p=0,03$ )

Il 27% delle pazienti trattate ha potuto accedere alle fasi di prelievo ovocitario ed eventuale fecondazione *in vitro*, grazie al trattamento con DHEA.



## NUMEROSITA' DEL CAMPIONE:

(29 pazienti)

limite dello studio?

uno dei lavori con maggior numero di pazienti arruolate realizzati su questo argomento.

L'unico studio prospettico randomizzato eseguito sugli effetti del DHEA annovera solamente 17 casi e 16 controlli (Wiser et al., 2010), mentre lo studio caso-controllo di Barad e Gleicher, 25 (Barad et al., 2006).

difficile il raggiungimento della significatività statistica nell'analisi di variabili in cui la quota di positività risulta ulteriormente ridotta viste le scarsissime probabilità di successo legate alla condizione di bassa riserva ovarica. Insufficienti per estendere le valutazioni campionarie alla popolazione generale.

## RISULTATI:

Dalla casistica clinica padovana emerge che il protocollo con DHEA aumenta la percentuale di risposta a trattamenti di stimolazione in condizioni di globale tendenza alla refrattarietà alla stimolazione ovarica.

Si conferma, quindi, l'evidenza dei benefici del DHEA nell'incremento della risposta ovarica in *poor responders* riportata da diversi studi in letteratura (Barad et al., 2006; Barad et al., 2007; Wiser et al., 2010).

Alla luce delle evidenze di efficacia, semplicità di somministrazione e sicurezza del protocollo proposto, si può concludere che il DHEA sembra essere un buon candidato nel trattamento di pazienti *poor-responders*