

VU Research Portal

Pituitary ovarian interaction in women with elevated early follicular phase FSH

de Koning, C.H.

2007

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

de Koning, C. H. (2007). *Pituitary ovarian interaction in women with elevated early follicular phase FSH*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Dit proefschrift gaat over de oorzaken van vroeg folliculair verhoogde FSH-spiegels bij vrouwen met een regelmatige cyclus. In de Introductie (*hoofdstuk 1*) wordt de reproductieve veroudering van de vrouw beschreven die veroorzaakt wordt door ovariële veroudering. Er wordt een overzicht gegeven van de literatuur over de endocrinologie van ovariële veroudering, met name de veranderingen bij vrouwen die een verhoogd basaal (vroeg folliculair) FSH hebben. Verder worden de veranderingen in cyclusduur en follikelgroei besproken en andere substanties die gerelateerd zijn aan reproductieve veroudering, zoals activin, GnSIF en anti-müllerian hormoon (AMH). Tenslotte worden ook andere oorzaken van verhoogde FSH-spiegels besproken die niet met verminderde ovariële reserve te maken hebben. Het doel van dit proefschrift is te onderzoeken wat de mechanismen zijn die leiden tot verhoogd FSH, zoals: de feedback, de bijdrage van de hypothalame-hypofysaire as en de gevoeligheid van het ovarium.

Hoofdstuk 2 beschrijft een studie van de endocrinologie en follikelgroei in 22 patiënten met een vroeg folliculair verhoogd FSH in de screening bij het oriënterend fertiliteits onderzoek, en in 16 controle patiënten. Elf van de vrouwen met verhoogd FSH hadden ook in de geanalyseerde cyclus een verhoogd FSH op cyclusdag 3 (“Hoog, Hoog”; H,H groep), maar er waren ook 11 vrouwen, met een verhoogd FSH in de screening, die een normaal FSH hadden (< 10 IU/l) in de geanalyseerde cyclus (“Hoog, Laag”; H,L groep). Het AMH was lager in beide patiëntengroepen vergeleken met de controle groep. In de H,H groep was het FSH hoger in alle fasen van de cyclus, en inhibine A en inhibine B waren lager in de vroeg folliculaire fase. In de H,L groep was het FSH ook hoger in de vroeg folliculaire fase en de laat luteale fase van de cyclus. Inhibine A was in deze groep hoger in de peri-ovulatoire fase. “Normalisatie” van het derde dags FSH in vrouwen met een eerder verhoogd FSH was geassocieerd met inhibine B-waarden die normaal waren in de luteale fase in de voorgaande cyclus in tegenstelling tot lagere inhibine B-waarden in de voorgaande cyclus wanneer het derde dags FSH hoog bleef.

De lage AMH-waarden in combinatie met constante of variabele hoge FSH-waarden in de vroeg folliculaire fase wijzen op een verminderde ovariële reserve bij deze jongere vrouwen. In cycli met verhoogd FSH in de vroeg folliculaire fase is het endocrinologisch profiel gelijk aan dat van oudere vrouwen in de peri-menopauze. Vrouwen met een normaal FSH die eerder een verhoogd FSH hadden, worden gekarakteriseerd door normaal inhibine B in de voorgaande luteale fase, wat een indicatie kan zijn van een tijdelijk groter follikelcohort. Peri-ovulatoire verhoging van inhibine A zou het resultaat kunnen zijn van multiple follikelgroei.

Hoofdstuk 3 beschrijft de karakteristieken van pulsatiele secretie van FSH en LH op cyclusdag 3 van de menstruele cyclus in een groep van 13 vrouwen met verhoogde

FSH-serum spiegels (> 10 IU/l) en 16 controles. Ook werd de hypofysaire respons op een testdosis gonadotrophin releasing hormone (GnRH) gemeten. De LH en FSH puls frequentie verschilde niet tussen deze groepen. De FSH en LH puls amplitude was verhoogd in de groep met verhoogd FSH, en ook de respons op de testdosis GnRH. Oestradiol was niet verschillend, maar zowel inhibine A als inhibine B waren lager in de patiënten met verhoogde FSH spiegels. Wij concludeerden dat in deze vrouwen de hypofyse gevoeliger is voor GnRH.

In *hoofdstuk 4* bestudeerden we het probleem van de schatting van ovariële reserve door het nemen van biopten van het ovarium. Er bestaat al langere tijd een behoefte om de ovariële capaciteit op een directere manier te bepalen. Wij bestudeerden de haalbaarheid van het nemen van biopten uit het ovarium voor dit doel. Onderzocht werd of een of meerdere biopten een representatief beeld kunnen geven van de follikelvoorraad in een humaan ovarium. Drie hele ovaria afkomstig van vrouwen in de reproductieve leeftijd, die verwijderd werden tijdens operaties die niet te maken hadden met ovariële pathologie, werden gebruikt om het aantal en type follikels te bepalen. Dit werd gedaan in meerdere biopten van 2 mm doorsnede en een biopt van 5 mm doorsnede en het gehele ovarium. De resultaten van het gehele ovarium kwamen niet overeen met de voorspelde waarden berekend uit de resultaten van de telling van de biopten. Geconcludeerd werd dat door de enorme spreiding in de verdeling van de follikels over het ovariumoppervlak een representatief biopt niet te nemen is het is dus niet zinvol om een ovariumbiopt te nemen in de klinische evaluatie van reproductieve veroudering.

In *hoofdstuk 5* werd de FSH-drempel voor monofolliculaire groei in patiënten met vroeg folliculair verhoogd FSH geëvalueerd. De gevoeligheid van follikels voor FSH kan worden uitgedrukt in de FSH-drempel. Bij 6 patiënten met verhoogde FSH-waarden en 13 controles werd de FSH-drempel bepaald doot een GnRH-agonist desensitisatie en een ultra-low-dose step-up protocol. De FSH drempel in de patiëntengroep met vroeg folliculair verhoogde FSH-waarden was 6.75 IU/l en significant hoger dan de FSH-drempel van de controles (4.65 IU/l). De FSH-waarde in de screening op cyclusdag 3 was 12 IU/l in de patiënten en 5 IU/l in de controles. In de controlegroep correleerde de screeningswaarde goed met de FSH-drempel ($r = 0.8$), maar in de patiëntengroep was er geen correlatie tussen deze twee waarden. In vrouwen met verhoogd FSH in de vroeg-folliculaire fase is de FSH-drempel hoger, maar niet zo hoog als hun basale FSH-waarde. We denken dat intra-ovariële factoren de hogere FSH-drempels in deze patiënten verklaren. Basale FSH-waarden overstijgen de FSH drempel waarschijnlijk door de beperkte ovariële feedback.

In *hoofdstuk 6* worden drie casus beschreven waarbij verhoogde vroeg folliculaire FSH-waarden vals verhoogd bleken te zijn door verstoring in de immunometrische assay. Als er een verdenking is op vals verhoogde FSH-waarden kan het laboratorium seriële verdunningsreeksen of PEG-precipitatie uitvoeren, een andere assay proberen of aanvullende hormoonbepalingen verrichten (LH, inhibin B, AMH).

Hoofdstuk 7 beschrijft de verdeling van een veel voorkomend één-nucleotide polymorfisme op positie 680 van het FSH-receptor gen (N680S) die geassocieerd wordt met hogere FSH-spiegels in de vroeg-folliculaire fase en een verhoogde FSH-stimulatiebehoefte (lage respons) in IVF-patiënten, in een groep van subfertiele vrouwen met regelmatige cyclus en verhoogde basale FSH-waarden. Deze receptorvariant zou minder gevoelig zijn voor FSH, en hogere endogene FSH-spiegels kunnen een natuurlijke compensatie zijn om bij deze -mindere gevoelige- FSH-receptor normale follikelgroei te laten plaatsvinden. Het doel van de studie was om te onderzoeken of deze receptorvariant vaker voorkomt bij vrouwen met verhoogde basale FSH-waarden vergeleken met vrouwen met normale basale FSH-waarden. Er werd een retrospectieve cohortstudie gedaan van 38 patiënten met verhoogd FSH (> 10 IU/l) vergeleken met 40 patiënten met normaal basaal FSH. DNA-analyse werd gedaan om de FSH-receptor te typeren. De N680S variant op één of beide allelen van het FSH-receptor gen was significant vaker aanwezig bij patiënten met verhoogde FSH-spiegels. De conclusie van de studie was dat de N680S variant van de FSH-receptor vaker wordt gevonden bij vrouwen met verhoogde basale FSH-spiegels met een regelmatige cyclus en het suggereert een hogere FSH drempel.

In *hoofdstuk 8* worden de resultaten behandeld van de verrichte studies die in dit proefschrift zijn beschreven, de klinische consequenties ervan en er worden voorstellen gedaan voor toekomstig onderzoek op dit gebied. Het endocrinologisch profiel van jongere vrouwen met vroeg folliculair verhoogde FSH-spiegels en een regelmatige cyclus is vergelijkbaar met dat van oudere vrouwen aan het einde van de reproductieve levensfase. Maar als het basale FSH tijdelijk normaal is, worden hogere inhibine A-spiegels gezien die gerelateerd kunnen zijn aan multiple follikelgroei. De verhoging van FSH is het resultaat van verminderde ovariële inhibine onderdrukking van de GnRH-onafhankelijke hypofysaire FSH-secretie en vermindering van de onderdrukking door GnSIF van de GnRH-afhankelijke FSH-secretie en niet van steroïde hormonen. De intercyclische variabiliteit van dag 3 FSH-spiegels kunnen worden verklaard door a) de vroegere start van de follikelgroei resulterend in een kortere cyclusduur en b) de variatie in cohortgrootte met tijdelijk grotere follikelcohorten. Meervoudige follikelgroei is gerelateerd aan hogere FSH-spiegels zoals ook wordt gezien in moeders van spontane dizygote tweelingen en familiale dizygote tweelingen. We vonden een tendens naar multiple follikelgroei

in de groep vrouwen met wisselende FSH-spiegels.

De klinische consequenties van verhoogde FSH-spiegels bij jonge vrouwen worden besproken. Aangezien basaal FSH in vrouwen met een regelmatige cyclus geen goede voorspeller is voor “niet zwanger worden” is het de vraag of routinematig bepalen van basaal FSH in subfertiële patiënten zinvol is. Clinici moeten bekend zijn met de differentiële diagnose van verhoogd FSH: technische problemen in de immunoassay, familiale dizygote tweelingen en de N680S variant van de FSH-receptor. Follikels zijn niet gelijk verdeeld over het oppervlak van het ovarium en ovariumbipten, om het aantal follikels te bepalen dat over is in het ovarium, zijn niet betrouwbaar. Hoewel de FSH drempel in vrouwen met verhoogde vroeg folliculaire FSH-spiegels hoger is, is verhoging van de FSH-dosis in IVF-stimulatie bij deze vrouwen waarschijnlijk niet zinvol.