

DIAGNOSTIKA A LÉČBA PORUCH PLODNOSTI

Tonko Mardešić
a kolektiv

Tato kniha si nečiní nárok na úplné popsání všech aspektů diagnostiky a léčby poruch plodnosti. Spíše se zabývá nejvýznamnějšími tématy, se kterými se autoři setkávají při své každodenní praxi anebo která jsou významná s ohledem na současný vývoj a směřování reprodukční medicíny.

DIAGNOSTIKA A LÉČBA PORUCH PLODNOSTI

**Tonko Mardešić
a kolektiv**

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

Doc. MUDr. Tonko Mardešić, CSc. a kolektiv

DIAGNOSTIKA A LÉČBA PORUCH PLODNOSTI

Hlavní autor a editor:

Doc. MUDr. Tonko Mardešić, CSc.

Kolektiv autorů:

Mgr. David Chládek – *Pronatal Nord s. r. o., Teplice*

RNDr. Marcela Kosařová PhD. – *Genetické laboratoře Sanatoria Pronatal s. r. o., Praha*

Mgr. Petr Lonský – *Genetické laboratoře Sanatoria Pronatal s. r. o., Praha*

Doc. MUDr. Tonko Mardešić, CSc. – *Sanatorium Pronatal s. r. o., Praha*

Recenzovali:

Doc. MUDr. Jiří Dostál, Ph.D.

MUDr. PhDr. Pavel Čepický, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

TIRÁŽ TIŠTĚNÉ PUBLIKACE

© Grada Publishing, a.s., 2013

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2013

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 5359. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Vorlová

Sazba a zlom Jana Řeháková, DiS.

Grafy 1.1 až 1.6 a obrázky 1.1, 2.2 až 2.7 překreslila dle podkladů autorů Jana Řeháková, DiS.

Obrázky dodali autoři.

Počet stran 96

1. vydání, Praha 2013

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Autoři a nakladatelství děkují společností FERRING Pharmaceuticals CZ s.r.o., Merck spol. s r. o. a Merck Sharp & Dohme s.r.o. za podporu, která umožnila vydání publikace.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-247-4458-2

ELEKTRONICKÉ PUBLIKACE

ISBN 978-80-247-8865-4 (pro formát PDF)

ISBN 978-80-247-8866-1 (pro formát ePUB)



Obsah

Kolektiv autorů	7	3 Význam endoskopie při současném vývoji asistované reprodukce (T. Mardešić)	29
Seznam zkratk	9	3.1 Hysteroskopie	29
Úvod	11	3.2 Laparoskopie	30
1 Reprodukční stárnutí (T. Mardešić)	13	3.2.1 Diagnostická laparoskopie a minimální či mírná endometrióza	31
1.1 Ženy	13	3.2.2 Laparoskopické ošetření (drilling) u žen s polycystickými vaječníky	31
1.1.1 FSH	15	3.2.3 Laparoskopie a děložní myomy	31
1.1.2 Inhibin B	15	3.2.4 Laparoskopie a intrauterinní inseminace (IUI)	31
1.1.3 Ultrazvuková detekce počtu antrálních folikulů (antral follicle count, AFC)	16	3.2.5 Diagnostická laparoskopie a IVF	31
1.1.4 AMH	16	3.3 Transvaginální hydrolaparoskopie	32
1.1.5 Dynamické metody testování	16	4 Indikace pro léčbu sterility metodami asistované reprodukce (T. Mardešić)	35
1.2 Muži	16	4.1 Tubární sterilita	35
1.2.1 Věk a fertilita	16	4.2 Andrologicky podmíněná porucha plodnosti (subfertilita muže)	36
1.2.2 Věk muže a genetická rizika pro potomstvo	17	4.3 Imunologicky podmíněná neplodnost	36
2 Základy diagnostiky a léčby anovulační sterility (T. Mardešić)	21	4.4 Sterilita při endometrióze	37
2.1 Léčba anovulace	22	4.5 Sterilita idiopatická	38
2.1.1 Antiestrogeny	22	4.6 Sterilita vyžadující dárcovství oocytů	38
2.1.2 Hyperprolaktinémie	23	5 Intrauterinní inseminace (intrauterine insemination – IUI) (T. Mardešić)	41
2.1.3 Gonadotropiny	23	6 Diagnostika a léčebné možnosti asistované reprodukce při poruše plodnosti muže (D. Chládek)	43
2.1.4 Indukce ovulace při PCO	24	6.1 Vyšetření a hodnocení spermogramu	43
2.2 Ovariální stimulace před mimotělním oplodněním (IVF)	24	6.1.1 Vyšetření ejakulátu dle WHO	43
2.2.1 Gonadotropiny	25	6.1.2 Získ a zpracování ejakulátu	43
2.2.2 Agonisté GnRH	26	6.1.3 Makroskopické hodnocení	44
2.2.3 Antagonisté GnRH	27	6.1.4 Mikroskopické hodnocení	44
2.2.4 Měkké („soft“) stimulační protokoly	27		

6.2	Funkční testy spermii	46	7.2.4	Monogenní příčiny neplodnosti jako součást známých syndromů	67
6.2.1	Vitalita	47	7.2.5	Další geneticky podmíněné příčiny neplodnosti	71
6.2.2	Akrozomální reakce	47	8	Možnosti preimplantační genetické diagnostiky (<i>M. Kosařová</i>)	73
6.2.3	Vazebné a penetrační testy spermii	47	8.1	Vyšetřovaný materiál	73
6.3	Intracytoplasmatická injekce spermie (ICSI) ...	48	8.1.1	Biopsie a vyšetření polových tělísek	73
6.3.1	Indikace k ICSI	49	8.1.2	Biopsie blastomery z třídenního embrya ...	74
6.4	Chirurgické možnosti získání spermii při azoospermii (microsurgical epididymal sperm aspiration – MESA, testicular sperm extraction – TESE)	51	8.1.3	Biopsie blastocysty pro screening aneuploidií	74
6.4.1	MESA/TESE	51	8.2	Preimplantační genetický screening (PGS)	75
6.4.2	MESA (mikrochirurgická aspirace spermii z nadvarlete).....	51	8.3	Preimplantační genetická diagnostika (PGD) ...	75
6.4.3	TESE (extrakce spermii z tkáně varlete) ...	51	8.3.1	Preimplantační genetická diagnostika monogenních chorob	76
7	Geneticky podmíněné poruchy plodnosti	53	8.3.2	HLA typizace	76
7.1	Cytogenetické aspekty poruch plodnosti (<i>P. Lonský</i>).....	53	8.3.3	Prediktivní testování – PGD pro choroby s pozdním nástupem.....	76
7.1.1	Frekvence a typy chromozomových aberrací u jedinců s poruchou plodnosti ...	54	8.3.4	PGD translokací	77
7.1.2	Aberace pohlavních chromozomů u mužů s poruchou plodnosti	55	8.4	Metody používané při PGD a jejich možnosti ...	77
7.1.3	Aberace pohlavních chromozomů u žen s poruchou plodnosti	56	8.4.1	Klasické metody cytogenetické a molekulárně genetické	77
7.1.4	Reciproké translokace	57	8.4.2	Metody celogenomové analýzy	78
7.1.5	Robertsonské translokace	59	8.5	Etické aspekty PGD	79
7.1.6	Pericentrické a paracentrické inverze	60	Rejstřík	81	
7.2	Monogenně podmíněné poruchy reprodukce (<i>M. Kosařová</i>)	62	O autorech	85	
7.2.1	Klíčové geny ovlivňující plodnost exprimované v hypothalamu a hypofýze ...	62	Souhrn	87	
7.2.2	Geny na pohlavních chromozomech ovlivňující plodnost	64	Summary	89	
7.2.3	Další geny se vztahem k neplodnosti lokalizované na autozomech	66			



Kolektiv autorů

Mgr. David Chládek

Pronatal Nord s. r. o., Teplice

RNDr. Marcela Kosařová, PhD.

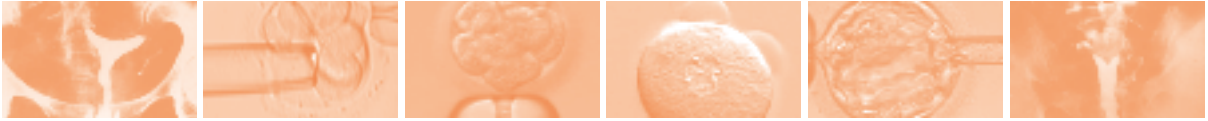
Genetické laboratoře Sanatorium Pronatal s. r. o., Praha

Mgr. Petr Lonský

Genetické laboratoře Sanatorium Pronatal s. r. o., Praha

Doc. MUDr. Tonko Mardešić, CSc.

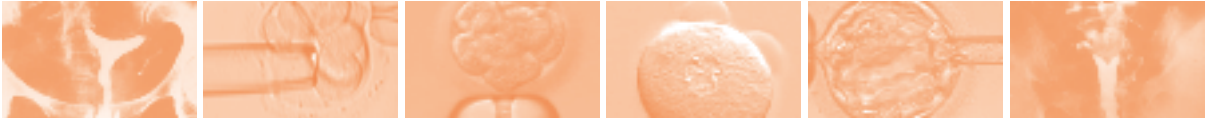
Sanatorium Pronatal s. r. o., Praha



Seznam zkratek

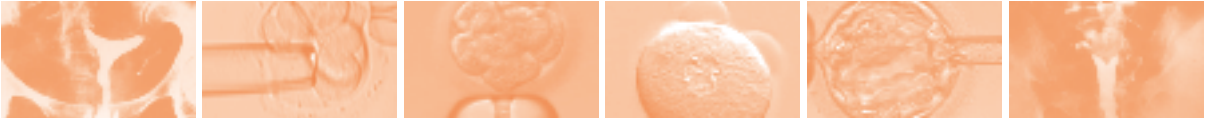
aCGH	array-comparative genomic hybridization	CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
ADO	výpadek jedné alely (allele drop-out)	CJD	Creutzfeldova-Jacobova nemoc
AFC	detekce antrálních folikulů (antral follicle count)	D2	dopaminergní receptor
AHC	adrenal hypoplasia congenital	DAZ	deletion in azoospermia factor
AIS	androgen insensitivity syndrom	DBY	dead box Y
AMA	vyšší věk matky (advanced maternal age)	DHEA	dehydroepiandrosteron
AMH	anti-müllerian hormone	DHT	dihydrotestosteron
APECED	autoimunitní polyendokrinopatie-kandidóza-ektodermální dystrofie (také viz APS-1)	eSET	přenos jediného vysoce kvalitního embrya (elektivní single embryo transfer)
APS-1	autoimunitní polyglandulární syndrom typu 1 (také viz APECED)	ET	přenos embrya (embryotransfer)
AR	akrozomální rekce	FAP	familiární adenomatózní polypóza
AR	androgenní receptor	FbM	filled by mass (exaktní způsob stanovení množství účinné látky)
ARIC	vyšetření akrozomální reakce	FISH	fluorescent <i>in situ</i> hybridization
ATB	antibiotika	FITC	fluorescein isothiocyanate (fluorescenční látka užívaná v průtokové cytometrii)
AZF	azoospermic factor	FSH	folikuly stimulující hormon
BAC	bacterial artificial chromosomes	FXTAS	fragile X tremor/ataxia syndrom
BMI	body mass index	GALT	galaktóza-1-P-uridylyltransferázy
BPES	blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome	GnRH	gonadotropiny uvolňující hormon (gonadotropin-releasing hormon)
BSMA	bulbospinální muskulární atrofie	GnRHR	receptor pro gonadotropiny uvolňující hormon (gonadotropin releasing hormone receptor)
BWR	Bordetova-Wassermannova reakce (klasická sérologická reakce v minulosti používaná ke screeningu syfilis)	HBsAg	povrchový antigen viru hepatitidy B
BWS	Beckwith-Wiedemannův syndrom	hCG	lidský choriogonadotropin (human choriogonadotropin)
CAIS	complete AIS = syndrom testikulární feminizace	HCV	virus hepatitidy C (hepatitis C virus)
CASA	computerem asistovaná analýza spermií (computer assisted semen analysis)	HIV	virus lidské imonodeficiency (human immunodeficiency virus)
CBAVD	vrozená bilaterální agenze chámovodů (congenital bilateral absence of the vas deference)	hMG	lidský menopauzální gonadotropin
CF	cystická fibróza	HOS	hypoosmotický test (hypoosmotic swelling test)
		HSG	hysterosalpingografie

HZA	hemizóna assay	PGH	preimplantation genetic haplotyping
ICSI	intracytoplazmatická injekce spermie	PGS	preimplantační genetický screening
IHH	idiopatický hypogonadotropní hypogonadismus	PICSI	přirozený výběr zralé spermie pro ICSI (physiological intracytoplasmic sperm injection)
IMSI	intracytoplasmická injekce morfologicky selektované spermie (intracytoplasmic magnified sperm injection)	PMSG	gonadotropin animálního původu
IR	implantation rate	POF	syndrom předčasného ovariálního selhání (premature ovarian failure)
IU	mezinárodní jednotka (international unit)	POS, POF	předčasné ovariální selhání
IUD	nitroděložní tělíčko (intrauterine device)	PR	otěhotnění (pregnancy rate)
IUI	intrauterinní inseminace	PRL	hormon prolaktin
IVF	mimotělní oplodnění	PWS	Prader-Williho syndrom
LEOS	laparoscopic electrocoagulation of ovarian surface (chirurgické ošetření ovarií)	recFSH	rekombinantní folikulostimulační hormon
LH	luteinizační hormon	RIF	opakované selhání implantace po IVF (repeated implantation failure)
LUF	luteinovaný neprasklý folikul (luteinized unruptured follicle)	ROSI	intracytoplazmatická injekce spermatid (round spermatid injection)
MAIS	minimální AIS (AIS)	RR	relative risk
MAR test	mixed antiglobulin reaction test	RSA	opakované potrácení po spontánním otěhotnění (repeated spontaneous abortions)
MD	myotonická dystrofie	SCOS	Sertolli-cell-only syndrom
MD1	myotonická dystrofie typu 1	SF1	steroidogenní faktor 1
MD2	myotonická dystrofie typu 2	SMC	malý marker chromozom (small marker chromosome)
MDA	multiple displacement amplification	SNP	single nucleotide polymorphism
MESA	mikrochirurgická aspirace spermií z nadvarlete (microsurgical epididymal sperm aspiration)	SPG	spermigram
MetS	metabolický syndrom	SRY	sex determining region na Y chromozomu
MII fáze	metafáze II	TESE	extrakce spermií z tkáně varlete (testicular sperm extraction)
mtDNA	mitochondriální DNA	THL	transvaginální hydrolaparoskopie
MTHFR	metylentetrahydrofolátreduktáza	TNP	tranziční protein
NBS	Nijmegen breakage syndrom	TSH	tyreoideu stimulující hormon (thyroid stimulating hormone)
NGS	next-generation sequencing	UPD	uniparentální dizomie
OAT	oligoastenoteratozoospermie	USP26	ubiquitin specific protease 26
OC	orální kontracepce	USP9Y	ubiquitin specific protease 9 on chromosome Y
OCI	ovum capture inhibitor	VVV	vrozená vývojová vada
OHSS	hyperstimulační syndrom (ovarian hyperstimulation syndrome)	WGA	whole-genome amplification
OPU	oocyte pick-up (odběr oocytů)	WHO	Světová zdravotnická organizace
PAIS	částečné AIS (partial AIS)	ZP	zona pellucida
PBI, PB2	první a druhé polové tělíčko		
PCO	polycystická ovaria		
PGD	preimplantační genetická diagnostika		



Úvod

Narození Lousie Brownové v roce 1978 po oplození vajíčka mimo tělo matky v laboratorních podmínkách a následném přenosu embrya do dělohy přineslo v uplynulých desetiletích převratnou změnu v přístupu k léčbě párů s poruchou plodnosti. Mimetělní oplodnění, původně zamýšlené jako léčba žen s odstraněnými či poškozenými vejcovody, se ukázalo jako mimořádně efektivní léčba všech poruch plodnosti a díky tomu vedlo k zužování indikací pro léčbu „klasickými“ méně úspěšnými postupy a rozšiřování indikací pro léčbu metodami asistované reprodukce. K trvalému zvyšování úspěšnosti metod asistované reprodukce přispívá kromě jiného zvyšování efektivity kryokonzervace buněk a embryí, které je standardní a neodmyslitelnou součástí práce každého pracoviště reprodukční medicíny. Nejčastější indikací pro léčbu metodou mimotělního oplodnění (IVF) dnes představuje snížená plodnost muže, což bylo umožněno především technikou intracytoplazmatické injekce spermie (ICSI) umožňující úspěšné oplození i v těch nejzávažnějších případech andrologicky podmíněné poruchy plodnosti. Tato technika umožnila úspěšnou léčbu i u mužů s azoospermii – úplnou nepřítomností spermií v ejakulátu, kdy spermie jsou získávány chirurgickou cestou z nadvarlete či varlete, kde ve více než polovině případů je ostrůvkovitě tvorba spermií zachována. Tyto postupy pochopitelně vedly k dramatickému snížení poptávky po léčbě darovanými spermiemi. Současné postupy asistované reprodukce také umožnily léčbu a těhotenství ženám a párům, pro které dříve žádná léčba neexistovala. Rychle narůstá poptávka po léčbě darovanými vajíčky, která umožňují otěhotnět ženám s předčasným nástupem menopauzy. Institut náhradního mateřství umožňuje zase získat geneticky vlastního potomka ženám, u kterých se nevyvinula děloha nebo u kterých zdravotní komplikace vedla k nutnosti dělohu chirurgicky odstranit. Mimetělní oplodnění však již není pouze nejúspěšnější léčbou sterility, kterou kdy medicína měla k dispozici, stává se součástí mnohem komplexnější péče o páry se známými reprodukčními riziky. Vývoj v oblasti genetiky umožnil vyšetřovat řadu závažných geneticky podmíněných chorob u embryí ještě před přenosem do dělohy. Tento postup umožňuje přenášet do dělohy pouze geneticky zdravá embrya, a tak ženě eliminovat rizika spojená s pozdějším přerušáním těhotenství v případě průkazu postižení plodu. Reprodukční medicína se stala také standardní součástí komplexního přístupu k onkologickým pacientům, kteří ještě nemají realizované své reprodukční plány. Stejně jako je již delší dobu rutinním postupem kryokonzervace spermií u mužů, které čeká gonadotoxická onkologická léčba, kryokonzervace vajíček či embryí by měla být stejně rutinním postupem u dívek a žen s vysokým rizikem nevratného postižení jejich další plodnosti. Vývoj v biologických vědách v posledních 50 letech se všemi důsledky a možnostmi je nepochybně fascinující a postupně se dostává až na molekulární úroveň počátků života. To vše vedlo k tomu, že v některých hospodářsky vyvinutých zemích (a s příznivou legislativou) se již dnes rodí 5–6 % všech dětí po mimotělním oplodnění.



Reprodukční stárnutí

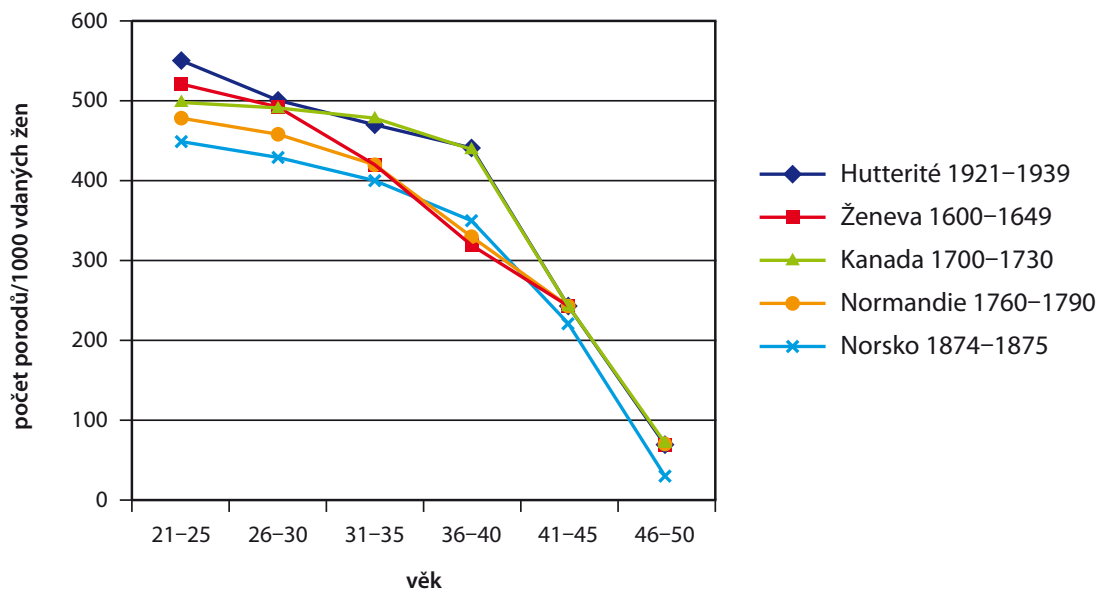
Tonko Mardešić

1.1 Ženy

Je dobře známou skutečností, že plodnost ženy s věkem klesá. Tento fakt nejlépe dokreslují křivky plodnosti u populací, které neprotivily od menarche po menopauzu žádnou antikoncepci (graf 1.1). Věk ženy je tak zásadním prognostickým faktorem nejen pro spontánní koncepci, ale i pro úspěšnou léčbu při poruše plodnosti.

Zatímco spermatogeneze u mužů probíhá (byť s jistými omezeními) až do vysokého věku, vznik a vývoj ženských pohlavních buněk se řídí zcela od-

lišnými pravidly. Největší počet primordiálních folikulů je v ovariích v 5. měsíci intrauterinního vývoje (udává se 7 milionů), při narození obsahuje každý vaječník již jen 266 000–472 000 folikulů, přičemž každý z těchto folikulů obsahuje oocyt zastavený ve svém vývoji v profázi prvního meiotického dělení. Při nástupu menarche zbývá cca 500 000 folikulů a jejich deplece pokračuje rychlostí přibližně 1000 folikulů/měsíc. Pouze asi 400 folikulů v reprodukčním období ženy dosáhne plné zralosti a ovulace, ostatní podléhají atrezii. Při poklesu počtu folikulů pod 100 nastupuje menopauza (graf 1.2).



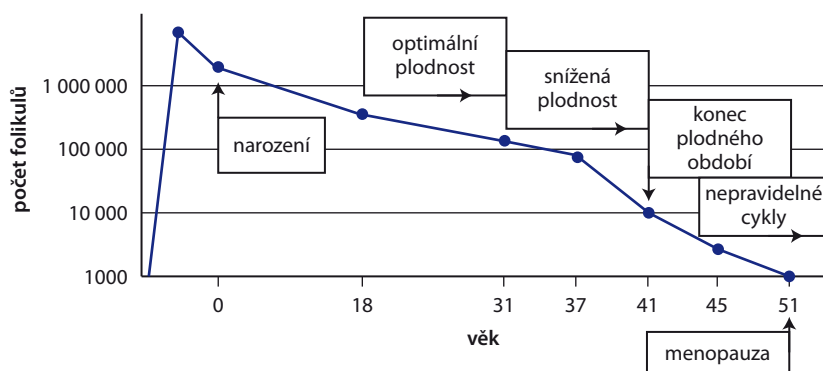
Graf 1.1 Plodnost žen v závislosti na věku

Z klinického pohledu se reprodukční stárnutí manifestuje řadou definovatelných, na sebe někdy rychle navazujících dějů. První známkou reprodukčního stárnutí, které však není provázeno žádnými dalšími příznaky, je relativní snížení plodnosti. V další fázi dochází k izolované elevaci hladin folikuly stimulujícího hormonu (FSH) (nad 10 až 12 IU/l) většinou provázené zkrácením folikulární fáze, a tedy i délky menstruačních cyklů – typické je zkrácení původně 28denního cyklu na 24–25 dnů. Vzestup hladin luteinizačního hormonu (LH) je oproti FSH opožděn a je již známkou pokročilého selhání ovarií. Další fázi, ve které je již fertilita hluboce narušena, jsou výrazné poruchy menstruačních cyklů (perimenopauza), kdy se střídají občasně ovulační cykly s většinou anovulačních, a mohou se vyskytovat již i vazomotorické příznaky (návaly horka, noční pocení). Toto období trvá většinou 3–4 roky a poté nastupuje menopauza. Ačkoliv průměrný věk při menopauze je 50–51 let, interval 95%

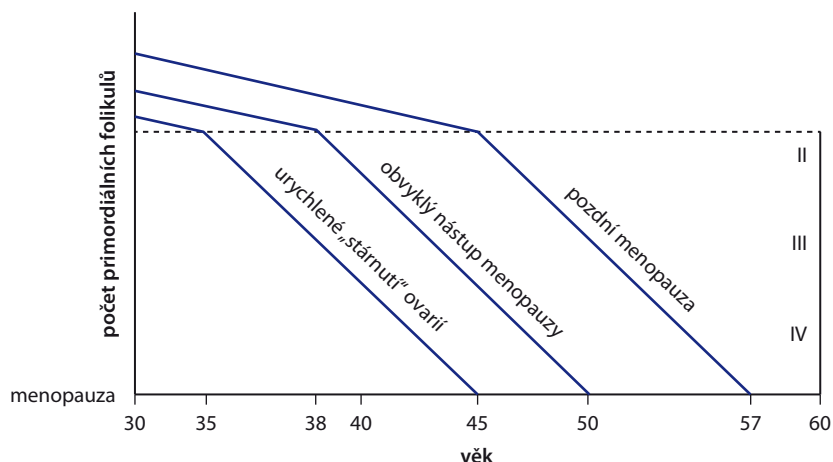
spolehlivosti (95% CI) je poměrně široký: 42–58 let. Biologický věk a reprodukční věk tedy spolu nutně nemusejí souviset (graf 1.3).

Předčasné ovariální selhání (sekundární hypergonadotropní amenorea před 40. rokem po normální pubertě a normálním vývinu sekundárních pohlavních znaků) se vyskytuje asi u 1 % žen, přičemž příčiny mohou být:

1. iatrogenní (chirurgické zákroky na ovariích, radioterapie, chemoterapie),
2. infekční (závažné hluboké pánevní záněty, spalničky),
3. genetické (Turnerův syndrom, triple X syndrom, syndrom fragilního X),
4. autoimunita (předčasné ovariální selhání je často součástí autoimunitního pluriglandulárního selhání),
5. idiopatické (do této skupiny je zařazeno 60 % všech případů).

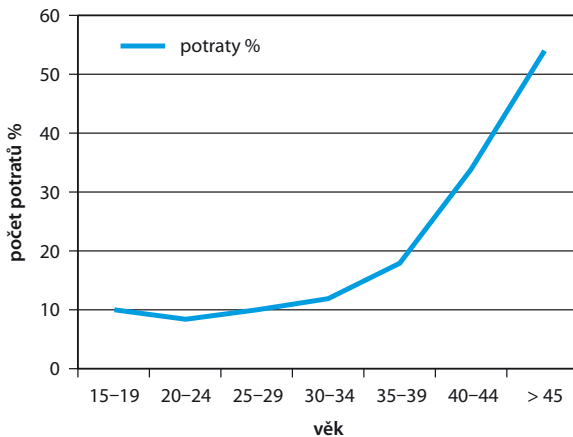


Graf 1.2 Deplece folikulů v závislosti na věku

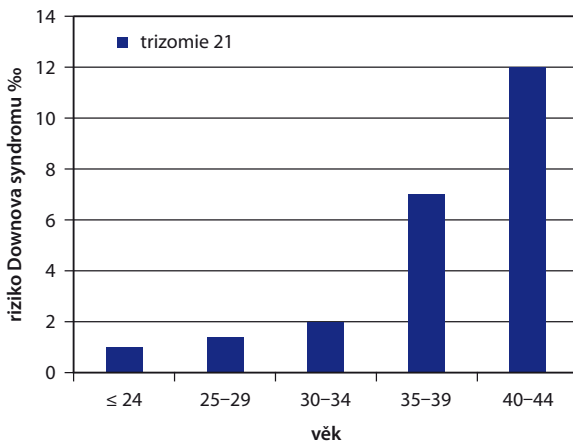


Graf 1.3 Reprodukční stárnutí u žen

Chyby v průběhu zrání (meiózy) oocytů jsou velmi časté, 15–20 % všech produktů konceptce je aneuploidních, nejčastěji v důsledku poruchy segregace chromozomů během oogeneze, přičemž frekvence těchto poruch výrazně narůstá s věkem. Klinickou manifestací je s věkem se zvyšující riziko geneticky podmíněného potratu (u žen ≥ 40 let více než 50 % těhotenství končí potratem) a významně rostoucí riziko porodu plodu s trizomií (především 21. chromozomu) (graf 1.4, 1.5).



Graf 1.4 Riziko potratu v závislosti na věku ženy



Graf 1.5 Riziko Downova syndromu v závislosti na věku matky

Současné poznatky nabízejí různé možnosti testování ovariální rezervy. Věkem podmíněný pokles plodnosti je dán především zhoršující se kvalitou oocytů, což zřetelně dokumentuje i vysoká úspěšnost léčby pomocí darovaných oocytů.

Při diagnostice ovariální rezervy byla doposud hlavní pozornost zaměřena na počet (velikost kohorty) antrálních folikulů na začátku menstruačního cyklu. Nepřímou informaci poskytují jak zvýšená bazální hladina FSH, tak nízké hodnoty inhibinu B a nízká endokrinní odpověď na exogenní stimulaci (clomiphene citrate challenge test, gonadotropin releasing hormone agonist test, FSH stimulation test).

1.1.1 FSH

Počet folikulů v ovariích klesá, spolu s tím počet antrálních folikulů v pozdní luteální fázi, ze kterých bude selektován příští dominantní folikul. Se zmenšováním této kohorty folikulů klesá produkce inhibinu B, která (zpětnovazebně přes hypofýzu) vede k vzestupu FSH v pozdní luteální a časné folikulární fázi, přičemž bazální hladina FSH má mnohem vyšší prediktivní hodnotu než samotný věk ženy. Ženy, jejichž FSH je vyšší než 25 IU/l, mají naději na úspěšné těhotenství méně než 2%. Bazální hodnoty FSH mohou v jednotlivých cyklech i výrazně kolísat. Nebylo však prokázáno, že by v cyklech s nižší hladinou FSH bylo dosaženo lepší reaktivity ovarií na stimulaci nebo vyšší úspěšnosti léčby.

1.1.2 Inhibin B

Inhibin je glykoprotein produkovaný buňkami theky a granulózy a významně se podílí na funkci hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy. Zatímco inhibin B je produkován preantrálními a antrálními folikuly (a jeho hladina tedy reflektuje jejich počet v ovariu), inhibin A je syntetizován preovulačním folikulem a žlutým tělískem. Stanovení hladiny inhibinu B by mělo být prováděno (stejně jako u gonadotropinů) 2. až 4. den menstruačního cyklu; za normální jsou považovány hladiny 45–200 pg/ml. Hladiny inhibinu B korelují pozitivně s řadou parametrů ovariální odpovědi na stimulaci – počtem folikulů, získaných oocytů a embryí, nebyla však prokázána jednoznačná korelace s dosaženými klinickými těhotenstvími a porody. Vyšetřování inhibinu B podle všeho nepřináší žádné další výhody oproti monitorování bazálních hladin FSH.

1.1.3 Ultrazvuková detekce počtu antrálních folikulů (antral follicle count, AFC)

Řada prací prokázala, že ultrazvukové vyhodnocení počtu antrálních folikulů v časně folikulární fázi koreluje s reaktivitou ovarií na stimulaci a s počtem získaných oocytů. Za normální nález se považuje detekce 8–14 antrálních folikulů v každém ovariu.

Broekmans v roce 2006 podrobně zkoumal všechny dostupné metody vyšetřování ovariální rezervy – ze všech dostupných testů má vyšetření počtu antrálních folikulů a měření bazální hladiny FSH nejvyšší senzitivitu a specifitu při vyšetřování ovariální rezervy.

1.1.4 AMH

Novým markerem umožňujícím posoudit ovariální rezervu je anti-müllerian hormone (AMH) – dimerický glykoprotein patřící do skupiny TGF- β , který je produkován v ovariích plodu od 32. týdne těhotenství granulózovými buňkami preantrálních a malých antrálních folikulů. Hladina AMH tak reflektuje velikost poolu folikulů, které ještě nejsou citlivé na stimulační působení FSH. Zatímco v menopauze klesá koncentrace AMH pod měřitelnou úroveň, jsou hladiny AMH u žen s polycystickými vaječníky (PCO) výrazně zvýšené. Při vyšetření ovariální rezervy, očekávaného počtu získaných oocytů a stanovení rizika přerušení cyklu z důvodu neadekvátní reakce ovarií na stimulaci má stanovení AMH vyšší senzitivitu a specifitu než hodnoty FSH, inhibinu B, estradiolu a věk ženy a je přibližně stejně efektivní jako stanovení počtu antrálních folikulů. Navíc v klinické praxi je velmi příznivá minimální intracyklická a intercyklická variabilita hladin AMH umožňující vyšetření bez ohledu na fázi menstruačního cyklu. Stanovení hladiny AMH je tak jedním z nástrojů, které umožňují odhadnout délku reprodukčního období ženy, individualizovat ovariální stimulaci a efektivně posoudit ovariální rezervu v souvislosti s plánovaným či provedeným chirurgickým zákrokem na ovariích nebo u mladých žen s onkologickým onemocněním.

1.1.5 Dynamické metody testování

Od dynamických metod testování ovariální rezervy (clomiphene citrate challenge test, gonadotropin releasing hormone agonist test, FSH stimulation

test) se očekávalo zpřesnění diagnostiky vzhledem ke druhému stanovení hodnoty FSH po účinku stimulačního agens. Jakkoliv senzitivita těchto metod je vyšší oproti stanovení samotné bazální hladiny FSH, rozdíl ve výsledcích je tak malý, že neopravňuje zvýšené náklady na toto vyšetření a zbytečnou expozici pacientky stimulačním lékům.

1.2 Muži

Na rozdíl od žen, jejichž pokles fertility v závislosti na věku je věc známá a dobře dokumentovaná, není horní věková hranice plodnosti mužů omezená. I přes jednoznačně prokázaná otcovství mužů starších než 90 let prakticky všechny studie prokazují u stárnoucích mužů nejen pokles jejich plodnosti, ale i nezanedbatelná rizika spojená s reprodukcí v pokročilejším věku. V souvislosti s nárůstem počtu párů, kterých se problematika týká (jen v USA se od roku 1980 zvýšil počet otců, jejichž věk byl vyšší než 35 let, o 16 %), je otázka reprodukčních rizik stárnoucích mužů stále aktuálnější.

1.2.1 Věk a fertilita

Předpokladem neporušené plodnosti muže je zachované libido, schopnost erekce, přiměřená koitální aktivita a normální fertilizační potenciál spermií.

Stárnutí, libido a testosteron

Předpokladem pro zachování libida u muže je adekvátní hladina testosteronu. Pro stárnutí spojené s postupným poklesem jeho hladin je typický pokles sexuální aktivity a zájmu o tuto oblast. Pokles hladin testosteronu je zřetelný od věkové hranice 50–55 let a ročně se snižuje o 0,8 %. I přesto přibližně 80 % mužů po šedesátce zůstává sexuálně aktivních a korelace mezi libidem a hladinami testosteronu není příliš zřetelná.

Koitální frekvence se s věkem snižuje téměř lineárně: 4krát týdně ve věkové skupině 20–25 let, 1krát týdně ve věku 55–60, 3krát měsíčně v 70 letech a 1,7krát měsíčně u mužů ve věku 75–79 let. Současně s věkem dramaticky stoupá procento impotentních mužů: Zatímco před třicítkou je tato situace vzácná, udává impotenci 8 % mužů ve věku 55 let, 20 % mužů v 65 letech, 40 % mužů v 70 letech a 57 % mužů ve věku 70–79 let. Ačkoliv předpokladem potence je adekvátní hodnota celkového testosteronu, je korelace mezi jeho hladinou a impotencí spíše

velmi slabá a hlavní příčiny impotence v souvislosti s věkem jsou nehormonální:

- celkový zdravotní stav obou partnerů (velký vliv má zejména diabetes mellitus),
- ztráta atraktivity a únava ze (stále stejného) sexuálního partnera,
- vysoká korelace mezi intenzitou sexuálních aktivit v mládí a v pozdějším věku,
- medikace je příčinou až 25 % erektilních impotencí (psychotropní látky, antihypertenziva, závislost na alkoholu, heroinu či marihuaně),
- psychopatologie (depresivní stavy, stres),
- ateroskleróza a kardiovaskulární onemocnění (příčinou impotence v 50 %),
- neurologické faktory.

Spermatogeneze stárnoucích mužů

Převážná většina prací uveřejněných v posledních 20 letech prokázala snížení objemu ejakulátu v souvislosti s věkem (o 20–30 %), a to především u mužů starších 50 let. Stejně práce však neprokázaly závislost celkového počtu spermií v ejakulátu na věku. Spermie starších mužů však mají sníženou motilitu (o 3–37 %) a nižší procento morfologicky normálních forem (o 4–22 %).

Tyto změny mohou mít celou řadu příčin: Snížený objem ejakulátu může být podmíněn nedostačností vesiculae seminales, změny prostaty (atrofie hladkého svalstva se změnou sekrece proteinů), mohou (spolu se změnami na nadvarleti) ovlivnit motilitu spermií. Morfologie spermií je naproti tomu odrazem integrity procesu spermiogeneze ve varleti. U starších mužů lze prokázat sklerotizaci tubulů, snížení spermatogenní aktivity a snížení počtu Leydigových i Sertoliho buněk. S věkem se

zvyšuje i procento geneticky abnormálních spermií (s aneuploidii) i s *de novo* vzniklými mutacemi.

Na poklesu fertility stárnoucích mužů se podílí pokles libida a sexuální aktivity, které jsou minimálně zčásti androgen-dependentní, stejně jako věkem podmíněný nárůst impotence. Postupný pokles spermatogeneze, který je však spíše kvalitativní než kvantitativní, se naproti tomu nezdá být zásadním faktorem věkem podmíněné subfertility.

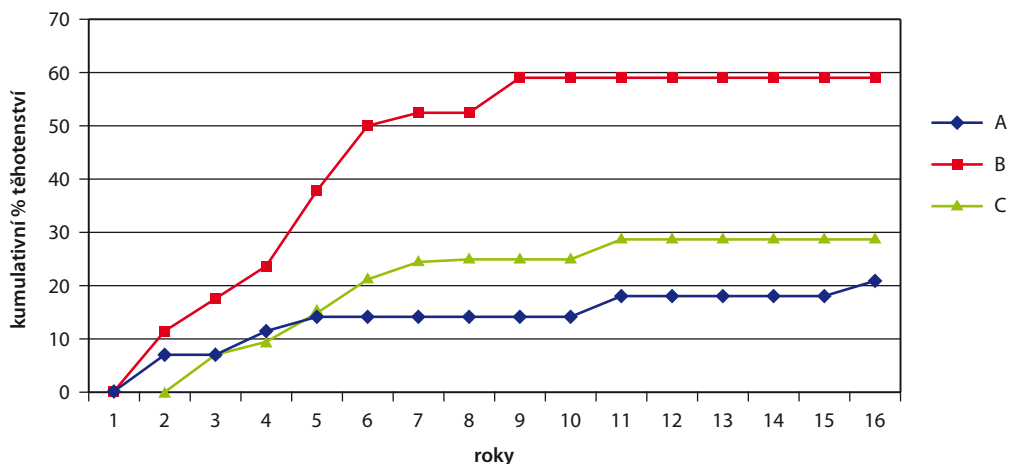
Význam věku ženy pro fertilitu páru přesvědčivě dokumentuje práce Rolfa (1996), který sledoval kumulativní procento těhotenství u tří skupin. Ve skupině A byli starší muži (průměrný věk $53,5 \pm 2,8$) a starší ženy (průměrný věk $35,7 \pm 5,1$), ve skupině B mladí muži ($27,4 \pm 1,6$) a mladé ženy ($26,6 \pm 2,7$) a ve skupině C mladí muži ($27,5 \pm 1,5$) a starší ženy ($33,9 \pm 2,4$). Statisticky signifikantní rozdíl byl pouze ve skupině s mladými ženami, při vyšším věku ženy se naopak kumulativní procento těhotenství statisticky nelišilo bez ohledu na rozdíl ve věku jejich partnerů (graf 1.6).

Při vzájemném porovnání fyziologických a behaviorálních faktorů je zřejmé, že nízká koitální aktivita se jako příčina subfertility uplatňuje před 35. rokem, u starších žen však jednoznačně dominují biologické aspekty.

1.2.2 Věk muže a genetická rizika pro potomstvo

Věk otce a chromozomální abnormality potomstva

U 30letých mužů lze asi u 5 % jejich spermií prokázat non-disjunkci meiotického původu vedoucí k aneuploidii. Podle Hassolda vzniká 50 % případů



Graf 1.6 Kumulativní procento těhotenství v závislosti na věku partnerů

Klinefelterova syndromu v souvislosti s reprodukčním stárnutím muže, zatímco ostatní aneuploidie – trizomie chromozomů 13 a 18, 47,XXX, 47,XYY či 45,X0 – s věkem otce nesouvisejí.

Riziko Downova syndromu v závislosti na věku otce

Nejdůležitějším rizikovým faktorem pro porod plodu s Downovým syndromem je věk matky. Věk ženy se uplatňuje především u forem se standardní trizomií 21. chromozomu, zatímco u méně obvyklých variant (translokace) nebyla závislost na věku prokázána.

Dominantní a recesivní syndromy

Již v roce 1955 Penrose dokumentoval, že statisticky významná souvislost mezi věkem rodičů a vznikem vrozené vývojové vady (VVV) je závislá především na věku otce, nikoliv na věku matky či pořadí porodu. Věk otce souvisí s některými autozomálně dominantními mutacemi s následným vznikem takových malformací, jako je achondroplazie, Apertův syndrom, Marfanův syndrom, fibrodysplasia ossificans progressiva a syndromy Crouzonův, Lesch-Nyhanův, Treacher-Collinsův či Waldenburchův. Ačkoliv jsou tato onemocnění vzácná, dosahuje jejich frekvence u mužů nad 40 let 0,3–0,5%, tedy stejné riziko, jako má vznik trizomie 21. chromozomu u ženy mezi 35–40 lety. Dominantní autozomální mutace jsou také příčinou subtilnějších abnormit nevedoucích přímo ke vzniku malformace – např. neurofibromatosis Recklinghausen je nejčastější syndrom (1/3000) vázaný na věk otce.

Vyšší frekvencí mutací v genomu spermií u starších mužů lze vysvětlit kontinuálním buněčným dělením v souvislosti s charakterem spermiogeneze. Buňky jsou tak dlouhodobě vystaveny působení clastogenů (mutagenů).

Závěr

Reprodukční věk (nejen ženy, ale i otce) patří mezi zásadní faktory, které by páry měly zohlednit při plánování rodiny.

Literatura

- BROER SL, MOL BW, HENDRIKS D, BROEKMANS FJ. The role of anti-mullerian hormone prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 2009; 91: 705–714.
- BROEKMANS FJ, KWEE J, HENDRIKS DJH, MOL BW, LAMBALK CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 685–718.
- BATTAGLIA DE, GOODWIN P, KLEIN NA, SOULES MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod* 1996; 11: 2217–2222.
- COULAM CB. Premature gonadal failure. *Fertil Steril* 1982; 38: 645–655.
- DAVIDSON JM, CHEN JJ, CRAPO L. Hormonal changes and sexual function in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 71–77.
- DE CARVALHO BR, ROSA DE SILVA AC. Ovarian reserve evaluation: state of the art. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 311–322.
- FEDERATION CECOS: Female fecundity as a function of age. *N Engl J Med* 1982; 306: 404–406.
- FANCHIN R, DE ZIEGLER P, OLIVENNES F. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting „poor responders“ in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 1607–1611.
- FRIEDMAN J. Genetic disease in the offspring of older fathers. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 745–749.
- GRIFFIN D, ABRUZZO M, MILLIE E. Non-disjunction in human sperm: evidence for an effect of increasing paternal age. *Hum Mol Gen* 1995; 4: 2227–2232.
- HASSOLD T, CHIU D, YAMANE JA. Parental origine of autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 1984; 48: 126–138.
- HASSOLD TJ, JACOBS PA. Trisomy in man. *Annu Rev Genet* 1984; 18: 69–97.
- JACOBS PA. The chromosome complement of human gametes. *Oxford Rev Reprod Biol* 1992; 14: 48–72.
- JOHNSON L. Spermatogenesis and aging in the human. *J Androl* 1986; 7: 331–334.
- KAISER FE. Impotence in the elderly. In: Morley JE, Korenmann SG. (eds.) *Endocrinology and Metabolism in the Elderly*. Cambridge: Blackwell 1992; 262–271.
- KIDD SA, ESKENAZI B, WYROBEK AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril* 2001; 75: 237–248.
- LA MARCA A, SIGHINOLFI G, RADI D. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in asisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010; 16: 113–130.