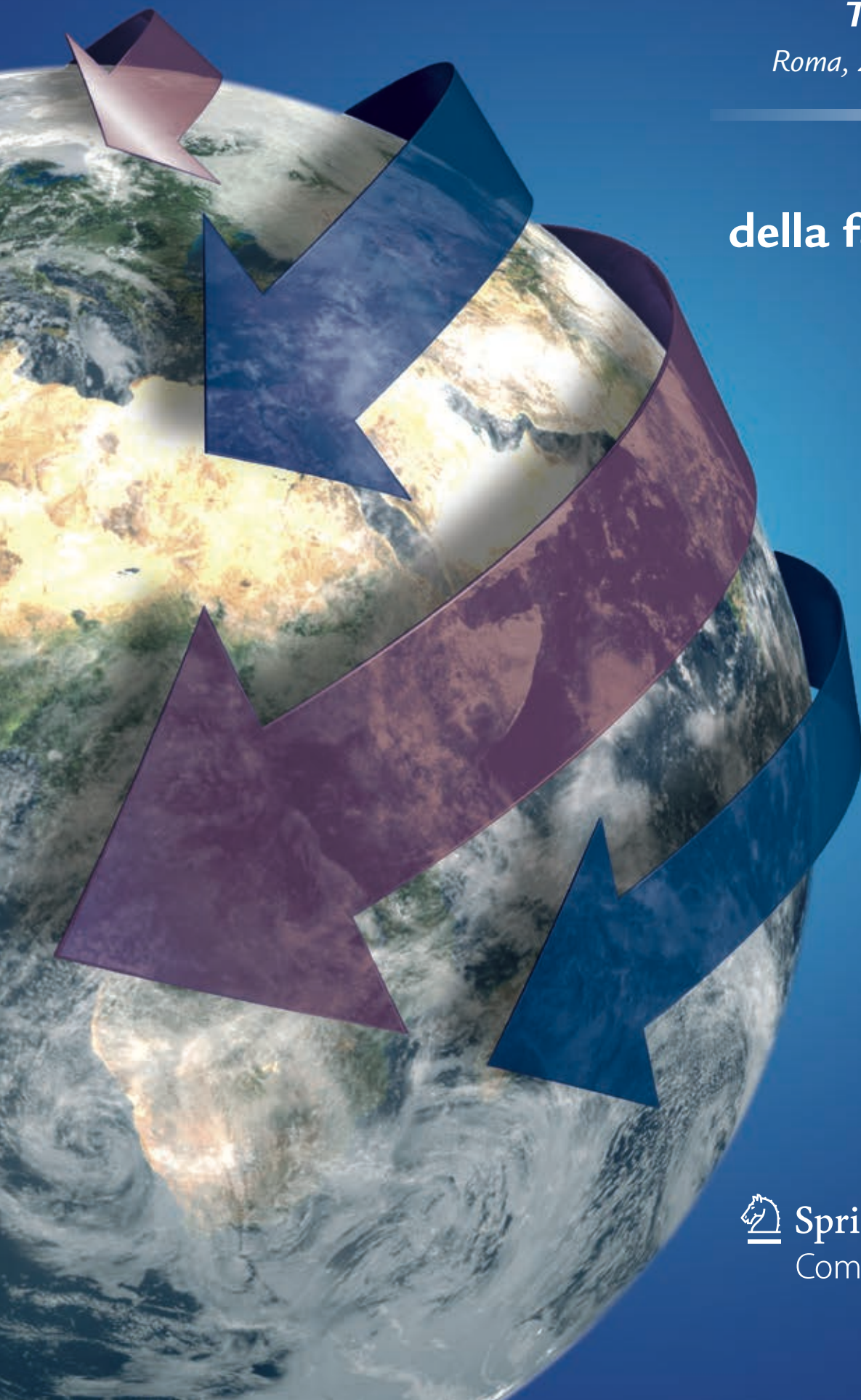


CONFERENCE INSIGHT

Tavola Rotonda

Roma, 20 dicembre 2016

Il deficit della fase luteale



CONFERENCE INSIGHT

Anno XV, N. 8 novembre 2017

Il deficit della fase luteale

ISBN 978 88 6756 364 7

ISSN 2038 8667

Redazione

Elena Bernacchi
Massimo Chiesa
Sara di Nunzio
Claudio Oliveri

Produzione

Mary Rusconi



Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2017 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Conference Insight. Registrazione del Tribunale di Milano n. 712 del 18 dicembre 2002

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di novembre 2017 da Lazzati Industria Grafica S.r.l. – Casorate Sempione (VA)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia S.r.l. Springer Healthcare Italia S.r.l. è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer reviewed*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori, degli Editor e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo incondizionato di *IBSA Farmaceutici Italia s.r.l.*



Tavola Rotonda

Roma, 20 Dicembre 2016

Il deficit della fase luteale

Indice

Esiste il deficit della fase luteale? È possibile diagnosticare il deficit della fase luteale?	2
<i>Sergio Schettini, Assunta Iuliano</i>	
Il deficit della fase luteale è coinvolto nell'infertilità idiopatica?	10
<i>Irene Romanello, Francesco Tomei</i>	
Il deficit della fase luteale compromette la competenza endometriale nella fase dell'impianto?	15
<i>Carlo Alviggi, Alessandro Conforti, Roberta Vallone, Pasquale De Rosa, Silvia Picarelli, Giuseppe De Placido</i>	
Il deficit della fase luteale è coinvolto nell'aborto del primo trimestre e negli aborti ricorrenti?	20
<i>Antonio Maiorana</i>	

Esiste il deficit della fase luteale? È possibile diagnosticare il deficit della fase luteale?

Sergio Schettini, Assunta Iuliano

*Centro di Procreazione Medicalmente Assistita, Azienda Ospedaliera Regionale
S. Carlo, Potenza*

La prima importante revisione scientifica sul deficit della fase luteale è stata pubblicata da Bukulmez e Arici [1]. Il lavoro – “*Luteal phase defect: myth o reality*” – risultò originale agli occhi della comunità scientifica per il titolo con il quale veniva pubblicato, ma soprattutto per le conclusioni alle quali giungeva: “*non è possibile descrivere il deficit della fase luteale come condizione clinica, poiché non esistono metodiche attendibili per poter formulare la diagnosi*”.

Il deficit della fase luteale fu descritto per la prima volta nel 1949 da Georgeanna Jones, che lo definì come una condizione clinica caratterizzata da una inadeguata secrezione di progesterone da parte del corpo luteo o come una condizione in cui la produzione di progesterone avviene per un periodo di tempo così breve da rendere inadeguata la reazione deciduale dell’endometrio e alterare i processi di impianto e sviluppo dell’embrione [2,3].

Successivamente Noyes, nel suo studio del 1950 “*Dating endometrial biopsy*”, definì il deficit della fase luteale come un’alterazione istologica dello sviluppo dell’endometrio associata ad una dissociazione glandulo-stromale superiore a 2 giorni rispetto al ciclo mestruale della paziente [4]. Noyes introdusse, in questo modo, l’erronea idea che un “endometrio fuori fase” sia inequivocabilmente associato ad un difetto della steroidogenesi del corpo luteo.

L’American Society for Reproductive Medicine (ASRM) propone nel 2012 una nuova definizione di deficit della fase luteale, identificando in tale condizione una situazione di insufficiente esposizione dell’endometrio al progesterone, che consentirebbe di mantenere una normale struttura secretiva della mucosa e garantire le varie fasi dell’impianto e dello sviluppo embrionale. L’ASRM sposta così l’attenzione dal corpo luteo all’endometrio, sottolineando che nel difetto della fase luteale il ruolo centrale non è svolto dall’attività steroidogenica del corpo luteo, ma dalla capacità dell’endometrio di rispondere in maniera adeguata al progesterone [5].

I meccanismi eziopatogenetici chiamati in causa sono due: il primo sottolinea l’incapacità del corpo luteo di produrre quantità sufficienti di estrogeni e progesterone, il secondo l’inadeguata risposta dell’endometrio all’estradiolo e al progesterone.

La prima teoria ha come presupposto fondamentale il fatto che il corpo luteo è una struttura endocrina transitoria, derivante dai numerosi processi di trasformazione che interessano un follicolo nei suoi vari stadi evolutivi. Pertanto, uno sviluppo anomalo del follicolo dominante o una risposta inadeguata all’ormone follicolo-stimolante (FSH) o all’ormone luteinizzante (LH) possono compromettere la regolare attività steroidogenica del corpo luteo [6].

Per il deficit della fase luteale sono stati evocati due meccanismi eziopatogenetici:

- **insufficiente produzione di estrogeni e progesterone nel corpo luteo**
- **inadeguata risposta dell’endometrio a estradiolo e progesterone.**

Numerosi studi hanno trovato una correlazione tra basse concentrazioni plasmatiche di FSH e deficit della fase luteale [7,8]. La limitazione principale di questi lavori risiede nel fatto che il deficit della fase luteale è stato diagnosticato utilizzando due criteri attualmente considerati non attendibili: la concentrazione sierica del progesterone in fase luteale intermedia e la biopsia endometriale. È necessario, pertanto, condurre altri studi per poter dimostrare la validità di questa ipotesi.

Nel deficit della fase luteale è stato attribuito un ruolo altrettanto importante all'LH, poiché l'attività steroidogenica del corpo luteo segue il picco dell'LH. Nel 2009 Miller et al [9] hanno riportato che donne che mostravano in fase luteale precoce un'aumentata frequenza del picco di LH presentavano una ridotta bioattività dell'ormone, che si traduceva in un'alterata capacità steroidogenica del corpo luteo.

La seconda teoria chiamata in causa nel deficit della fase luteale è l'incapacità dell'endometrio di rispondere in maniera adeguata all'estradiolo e al progesterone. Questa ipotesi è stata supportata da un *trial* clinico condotto da Usadi et al nel 2008 [10]. Nello studio in questione, giovani volontarie venivano sottoposte ad un protocollo di preparazione della rima endometriale sovrapponibile a quello delle donne riceventi di un programma di ovodonazione, alle quali venivano somministrati un GnRH-agonista *depot* in ventunesima giornata del ciclo ed estradiolo transdermico una volta soppresso l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Iniziato il supporto della fase luteale, venivano identificati due sottogruppi di pazienti, trattate con dosi diverse di progesterone (10 o 40 mg/giorno), nelle quali veniva eseguita una biopsia endometriale in fase luteale intermedia per valutare l'adeguatezza dell'endometrio in termini di datazione istologica. I risultati di questo studio hanno consentito di giungere ad una conclusione molto importante: *“la reazione deciduale dell'endometrio è indipendente dalla dose di progesterone somministrato”*, sebbene non sia stata definita una correlazione tra progesteronemia e reazione deciduale.

La diagnosi del deficit della fase luteale è una questione fortemente controversa, sia perché la condizione è scarsamente caratterizzata dal punto di vista clinico sia perché non esistono strumenti diagnostici ben definiti. Attualmente, alcuni clinici enfatizzano l'importanza dell'istologia endometriale, sottolineando che le concentrazioni sieriche di progesterone non hanno alcuna importanza se l'endometrio è in fase, mentre altri danno maggiore rilevanza all'attività steroidogenica del corpo luteo, sottolineando che la trasformazione dell'endometrio è possibile soltanto a determinate concentrazioni sieriche dell'ormone.

Negli ultimi anni sta assumendo grande importanza l'approccio trascrittomico con la tecnologia *microarray*. Tuttavia la complessità di tale metodica e i costi elevati la rendono inapplicabile nella pratica clinica.

Nel corso degli anni, tre sono stati gli strumenti diagnostici utilizzati per definire il deficit della fase luteale: la curva della temperatura basale, i livelli sierici di progesterone e la biopsia endometriale. Il motivo per cui, negli anni '60, è stata introdotta la curva bifasica della temperatura basale (BBT) per la diagnosi del deficit della fase luteale nasceva dal presupposto che se il progesterone, a concentrazioni sieriche superiori a 2,5 ng/ml, è in grado di determinare un incremento di un grado centigrado della temperatura corporea basale, stimolando le strutture recettoriali del *set-point* ipotalamico, sicuramente, individuando un andamento ben caratterizzato delle escursioni termiche post-ovulatorie della donna, è possibile prevedere la capacità del corpo luteo

La reazione deciduale dell'endometrio è indipendente dalla concentrazione di progesterone somministrato.

Il deficit della fase luteale è scarsamente caratterizzato dal punto di vista clinico. Inoltre, non esistono strumenti di diagnosi definiti per poterlo identificare.

di produrre progesterone. In questo modo la fase luteale veniva definita normale in presenza di una curva della temperatura corporea basale che mostrava un incremento in corrispondenza del 12° giorno del ciclo e per circa due settimane. La fase luteale veniva definita breve quando l'escursione termica aveva una durata inferiore a 11 giorni. Nel 1984 furono pubblicati due studi che portarono a conclusioni completamente differenti rispetto alla possibilità di individuare il deficit della fase luteale mediante la BBT. Il primo, condotto da Lenton et al [11], sottolineava come un' inadeguata durata della fase luteale fosse correlata a una cattiva qualità dell'ovulazione e, quindi, ad una ridotta attività steroidogenica del corpo luteo. Il secondo, pubblicato da Smith et al [12], sottolineava come la frequenza di fasi luteali di normale durata fosse sovrapponibile tra il gruppo delle pazienti infertili, in cui il deficit della fase luteale è ampiamente rappresentato, e quello delle pazienti fertili in cui, invece, si presuppone una normale attività steroidogenica del corpo luteo. L'estrema variabilità intra- e interindividuale della curva bifasica della BBT non consente di riconoscere questa metodica come uno strumento valido per definire il deficit della fase luteale. Uno studio che ha valutato la BBT di cicli mestruali consecutivi ha rilevato diversi *pattern* di BBT e differenti durate di fase luteale, rispettivamente, nel 36% e nel 67% dei cicli esaminati [13]. Confrontando i dati forniti dalla curva della BBT e i risultati della biopsia endometriale, il tasso di correlazione per la diagnosi di deficit della fase luteale è inferiore al 25% [14].

Negli anni '50 la biopsia endometriale è stata proposta come strumento diagnostico. Nel citato studio di Noyes [4] la diagnosi di deficit della fase luteale richiedeva – come si è detto – la presenza di una dissociazione glandulo-stromale endometriale superiore a 2 giorni rispetto all'istologia attesa in base al ciclo mestruale della paziente. Comparando il dato istologico con quello della curva della BBT, veniva trovato un tasso di correlazione tra le due metodiche dell'80% in un campione di 8000 pazienti. Relativamente alla biopsia endometriale, rimane aperta una questione importante: *quando eseguirla?* Noyes proponeva tra l'11° e il 12° giorno dopo l'ovulazione. In letteratura vengono descritti due diversi metodi di datazione istologica dell'endometrio: 1) quello retrospettivo, in cui il riferimento è considerato il picco dell'LH e, quindi, l'ovulazione; 2) quello prospettico, in cui, invece, il riferimento è il 1° giorno del ciclo mestruale atteso della paziente.

Ovviamente, cambiando il riferimento temporale, l'incidenza del deficit della fase luteale passa dal 42%, quando si utilizza la datazione retrospettiva, al 10% quando si usa il metodo prospettico [15]. La datazione istologica dell'endometrio è dotata di scarsa sensibilità e specificità, indipendentemente che si faccia ricorso alla metodica prospettica (sensibilità 29% e specificità 44%) o a quella retrospettiva (sensibilità 44% specificità 57%).

Un'altra importante problematica è la definizione di “endometrio fuori fase”. Alcuni autori definiscono un endometrio “non in fase” quando la dissociazione glandulo-stromale è superiore a 2 giorni, altri, invece, quando è maggiore di 3. Alcuni autori riportano che i risultati delle biopsie endometriali eseguite in cicli diversi nella stessa paziente variano dal 15 al 30% [1].

Alla luce di questi dati, l'ASRM ha dichiarato nel 2015 che questa tecnica non può essere utilizzata come strumento di diagnosi del deficit della fase luteale a causa della notevole variabilità intra- e interindividuale [16].

Grande importanza è stata data nel corso degli anni al dosaggio sierico del progesterone. La determinazione dei livelli circolanti di questo ormone presenta tre grosse limitazioni:

- Non esiste ancora una metodica standardizzata che definisca la concentrazione sierica del progesterone. Dunque, per la diagnosi di deficit della fase luteale o luteinizzazione precoce, ogni centro di procreazione medicalmente assistita deve costruirsi una propria curva di valori all'interno delle quale identificare un proprio *cut-off*.
- La concentrazione sierica di progesterone segue il picco dell'LH; pertanto è suscettibile di variazioni di un ordine di grandezza in un intervallo temporale di 2-3 ore [17].
- Soltanto dosando il progesterone in momenti ben definiti della fase luteale è possibile risalire ad un difetto di steroidogenesi del corpo luteo. Il momento ideale corrisponde alla fase luteale intermedia (4°-6° giorno dall'ovulazione oppure +3-5 giorni dal *pick-up*), quando le cellule della granulosa sviluppano i recettori dell'LH [8,18]. Un errore che viene comunemente compiuto nella pratica clinica consiste nel dosare il progesterone durante la fase luteale tardiva, dopo aver eseguito il trasferimento embrionale, per valutare l'efficacia terapeutica dei farmaci che vengono utilizzati per il supporto della fase luteale. Il progesterone, dosato in fase luteale tardiva dopo trasferimento embrionale, è predittivo della capacità della gonadotropina corionica (HCG) prodotta dall'embrione di stimolare il corpo luteo a produrre progesterone dopo l'impianto, piuttosto che della capacità dei farmaci di indurre un'adeguata competenza endometriale. Inoltre, occorre sottolineare che la via di somministrazione del progesterone condiziona fortemente la concentrazione sierica dell'ormone, che è più alta per le vie di somministrazione sistemiche rispetto a quelle orale e vaginale. Un conto è parlare della concentrazione sierica di progesterone, altra cosa è definire l'attività biologica dell'ormone.

Il progesterone presenta nella fase luteale una distribuzione bimodale caratterizzata da due picchi di concentrazione di 7 e di 11 ng/ml. Per tale motivo, viene arbitrariamente considerato come *cut-off* per la diagnosi del deficit della fase luteale un valore di 8 ng/ml. Sono numerosi gli studi presenti in letteratura che hanno definito il difetto steroidogenico del corpo luteo in funzione della concentrazione sierica del progesterone. Manca, tuttavia, un consenso unanime circa il valore soglia del progesterone che consenta di diagnosticare il deficit della fase luteale. In alcuni lavori la diagnosi è stata soddisfatta per valori di progesterone inferiori a 5 ng/ml per 5 o più giorni, in altri per concentrazioni sieriche inferiori a 10 ng/ml su singolo prelievo ematico [18]. A seconda del *cut-off* considerato, il tasso di incidenza nella popolazione generale passa dal 4% (*cut-off* 5 ng/ml per 5 giorni) al 15% (*cut-off* 10 ng/ml), determinando una maggiore probabilità di avere falsi positivi o falsi negativi [18].

Qual è, quindi, il reale impatto del deficit della fase luteale oggi? Nel 2012 l'ASRM ha risposto parzialmente al quesito, indicando per le pazienti con problemi di infertilità una stima intorno al 6% [11]. Il dosaggio singolo o seriato del progesterone, come test diagnostico, è stato fortemente messo in discussione da numerosi studi neuroendocrini, avendo questi ultimi dimostrato che non solo l'ormone ha una secrezione pulsatile, ma che la sua concentrazione subisce rapide e transitorie riduzioni in seguito all'assunzione di alimenti.

È stato proposto di utilizzare il valore integrale della concentrazione sierica di pro-

gesterone in fase luteale intermedia dosando l'ormone in dieci campioni ematici prelevati in un intervallo di tempo di 2-3 ore [1,19].

La difficoltà nell'utilizzo di questo strumento diagnostico nella pratica clinica consiste nel dover costruire un programma informatizzato per il calcolo della funzione integrale della concentrazione sierica del progesterone e nell'avere pazienti disposte a sottoporsi a prelievi consecutivi per 2 o 3 ore. Secondo i dati disponibili in letteratura, l'integrale dei livelli sierici di progesterone è il miglior metodo diagnostico per definire il deficit della fase luteale in funzione della concentrazione sierica di questo ormone. Rimane, tuttavia, una questione aperta: a quale valore di progesterone integrale si associa un endometrio competente? Oggi non possiamo rispondere a questo quesito. Dal 1949 a oggi sono stati numerosi i tentativi di identificare una metodica di laboratorio in grado di consentire la diagnosi del deficit della fase luteale. Negli anni '80 è stato introdotto nella pratica clinica l'utilizzo del pregnanediolo glucuronide, un metabolita del progesterone escreto per via urinaria, le cui concentrazioni non sono regolate dal picco dell'LH. In questo modo veniva eliminata la problematica dell'estrema variabilità della concentrazione sierica del progesterone [20]. La metodica, tuttavia, è stata fortemente messa in discussione dal fatto che la biosintesi di questa molecola varia con l'età, con i vari stadi del ciclo mestruale e, soprattutto, in relazione ad alcune patologie metaboliche e sistemiche.

La diagnosi ecografica ha avuto grande rilievo negli studi di Chatterton et al del 1982 e di Santoro et al del 2000. Questi autori sostenevano che un diametro follicolare inferiore a 17 mm in fase ovulatoria fosse altamente predittivo di deficit della fase luteale. Studi successivi hanno sottolineato che l'estrema variabilità intra- e interindividuale delle dimensioni raggiunte dal follicolo di Graaf in fase preovulatoria, associata al fatto che l'ecografia è una metodica operatore-dipendente, portano a concludere che questo strumento di diagnosi non può essere considerato attendibile.

Molto interessante è lo studio doppler-flussimetrico del corpo luteo, pubblicato da Tamura et al nel 2008. Questo lavoro sottolineava che l'attività steroidogenica del corpo luteo è fortemente influenzata dallo sviluppo della struttura vascolare in fase luteale intermedia, tanto che le pazienti che avevano una concentrazione sierica del progesterone inferiore a 10 ng/ml in fase luteale intermedia presentavano un incremento dell'indice di resistenza (fig. 1) [21]. I risultati di questo studio hanno supportato la teoria secondo cui esiste una correlazione tra quantità di progesterone prodotto e alterazione della trama vascolare del corpo luteo, ma non hanno trovato una correlazione tra quantità di progesterone somministrato e indice di resistenza osservato. Infatti, le pazienti che presentavano un deficit della neo-angiogenesi mostravano lo stesso indice di resistenza anche in seguito al trattamento con progesterone.

L'implicazione clinica di questo dato è che, sebbene il difetto vascolare non sia correggibile attraverso l'assunzione di progesterone, l'impiego di questo ormone rimane indispensabile per indurre la competenza endometriale.

Di recente introduzione nella pratica clinica veterinaria è la biomicroscopia a ultrasuoni, una metodica ecografica ecopulsata che permette uno studio funzionale degli organi in relazione alle immagini prodotte. Il motivo per cui oggi non possiamo utilizzarla in corso di laparoscopia o di laparotomia è da attribuire al fatto che le frequenze utilizzate sono così elevate da creare eccessivo *discomfort* nella paziente. Probabilmen-

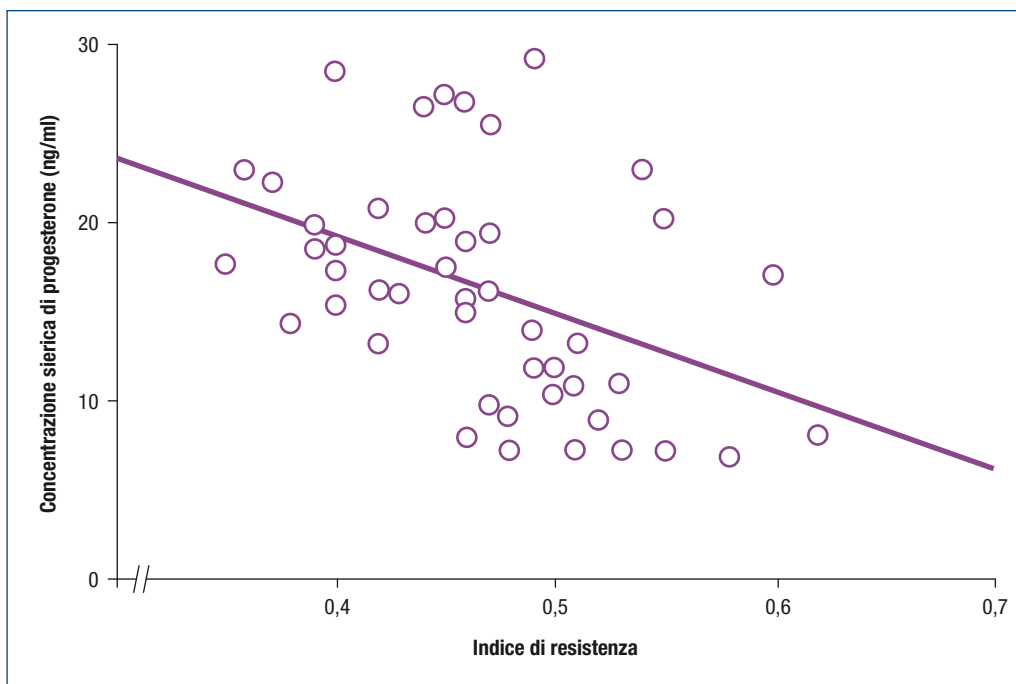


Figura 1. Correlazione tra indice di resistenza del flusso ematico nel corpo luteo e concentrazione sierica di progesterone nella fase luteale intermedia. ($P < 0,01$). (Adattata da [21])

te, se si abbassasse la frequenza e si riducessero i tempi di esposizione dei tessuti si potrebbe avere una correlazione immagini-funzione anche nella specie umana [22]. Molto importanti sono stati gli studi sul profilo di espressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), coinvolto sia nella neoangiogenesi del corpo luteo che nella recettività dell'endometrio. Un lavoro di Yeh et al del 2008, che ha valutato le variazioni di espressione del VEGF e dei suoi recettori R1 e R2 nel ratto, ha concluso che è possibile diagnosticare il deficit della fase luteale attraverso la determinazione del solo recettore R2 tirosin-fosforilato in posizione 996 e 1214 [23]. Si tratta, tuttavia, di una metodica difficilmente realizzabile nella pratica clinica, sia per la difficoltà delle procedure che per gli eccessivi costi.

Meno complessa è l'identificazione dell'RNA messaggero (mRNA) di VEGF a livello endometriale. In uno studio di Sadekova et al del 2015, utilizzando anticorpi monoclonali diretti contro questa molecola, è stato possibile valutare, attraverso un punteggio semiquantitativo, l'espressione di questo fattore neoangiogenico a livello della componente epiteliale e stromale dell'endometrio. È stato così dimostrato che pazienti con deficit della fase luteale e aborto ricorrente presentavano una ridotta espressione dell'mRNA di VEGF a livello della componente stromale [24].

Di recente introduzione è il dosaggio del 2-metossiestradiolo, un metabolita degli estrogeni che mostra lo stesso profilo di espressione di VEGF: aumenta nella fase luteale intermedia e nella fase luteale tardiva. Poiché la titolazione di questa molecola non è una procedura complessa, potremmo utilizzarla per avere informazioni indirette sull'espressione di VEGF [25,26].

Alla luce degli attuali strumenti di diagnosi, non è possibile definire il deficit della fase luteale. Per tale motivo la terapia che somministriamo alle nostre pazienti è purtroppo empirica. Possiamo distinguere un deficit della fase luteale primitivo da un deficit della

Anche con gli attuali strumenti diagnostici, non è possibile definire il deficit della fase luteale. Pertanto, la terapia segue un approccio empirico.

La mancanza di una chiara definizione del deficit della fase luteale e di un approccio standardizzato impedisce un'adeguata sperimentazione clinica.

Si può ipotizzare di inquadrare il deficit della fase luteale in base a criteri stabiliti attraverso il consenso di esperti.

fase luteale secondario. In quest'ultimo caso, un punto saldo consiste nel trattare la patologia primitiva: ipotiroidismo subclinico, ipotiroidismo, ipogonadismo ipogonadotropo [19]. Le strategie terapeutiche per il deficit della fase luteale primitivo sono due: incrementare la follicologenesi o supportare la fase luteale con progesterone. I farmaci utilizzati per l'incremento della follicologenesi sono il clomifene citrato, il letrozolo e le gonodotropine. Il clomifene citrato altera fortemente la recettività endometriale, come sottolineato in uno studio di Guzick e Zeleznik del 1990 in cui dieci pazienti su diciotto avevano un endometrio fuori fase [27].

Uno studio di Li et al del 2001 ha sottolineato la necessità di somministrare gonadotropine in pazienti nelle quali il difetto della fase luteale è associato a un'alterata follicologenesi. Si tratta, purtroppo, di un lavoro retrospettivo e di potenza inadeguata a dimostrare la validità di questa ipotesi [28].

L'utilizzo dei progestinici nel trattamento del deficit della fase luteale è indiscusso. Inoltre, esso è un valido supporto nelle pazienti con aborti ricorrenti [29].

Qual è oggi il problema? Quello di poter disegnare un *trial* clinico randomizzato partendo dal presupposto che non siamo in grado di definire che cos'è il deficit della fase luteale e meno ancora di diagnosticarlo. Possiamo quindi ipotizzare di inquadrare la condizione utilizzando dei criteri maggiori o minori, che dovremmo stabilire attraverso una *consensus* di esperti, oppure introdurre nella pratica clinica i livelli integrali di progesterone, il dosaggio dell'mRNA di VEGF, la titolazione dei metaboliti degli estrogeni.

Bibliografia

1. Bukulmez O, Arici A. Luteal phase defect: myth or reality. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31(4):727-44.
2. Jones GES. Some newer aspects of the management of infertility. *J Am Med Assoc.* 1949;141(16):1123-9.
3. Jones GS. The luteal phase defect. *Fertil Steril.* 1976;27(4):351-6.
4. Noyes RW, Hertig MD, Rock MD. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril.* 1950;1(1):3-25.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98(5):1112-7.
6. Boutzios G, Karalaki M, Zapanti E. Common pathophysiological mechanisms involved in luteal deficiency and polycystic ovary syndrome. *Impact on fertility Endocrine.* 2013;43(2):314-7.
7. Aksel S. Sporadic and recurrent luteal phase defects in cyclic women: comparison with normal cycles. *Fertil Steril.* 1980; 33(4):372-7.
8. Cook CL, Rao CV, Yussman MA. Plasma gonadotropin and sex steroid hormone levels during early, midfollicular, and midluteal phases of women with luteal phase defects. *Fertil Steril.* 1983;40(1):45-8.
9. Miller PB, Soules MR. Luteal phase deficiency: pathophysiology, diagnosis, and treatment. In: *Gynecology and obstetrics vol. 5, Global Libr Women's Med.* London: David GT Bloomer 2009.
10. Usadi RS, Groll JM, Lessey BA, et al. Endometrial development and function in experimentally induced luteal phase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):4058-64.
11. Lenton EA, Landgren BM, Sexton L. Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: identification of the short luteal phase. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(7):685-9.
12. Smith SK, Lenton EA, Landgren BM, Cooke ID. The short luteal phase and infertility. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(11):1120-2.
13. Ishimaru T, Mahmud N, Kawano M, Yamabe T. Sporadic appearance of luteal-phase defect in prospective assessment. *Horm Res.* 1992;37(Suppl 1):32-6.
14. Downs KA, Gibson M. Basal body temperature graph and the luteal phase defect. *Fertil Steril.* 1983;40(4):466-8.
15. Li TC, Rogers AW, Lenton EA, et al. A comparison between two methods of chronological dating of human endometrial biopsies during the luteal phase, and their correlation with histologic dating. *Fertil Steril.* 1987;48(6):928-32.
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(4):27-32.

17. Filicori M. Neuroendocrine regulation of the CL in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest.* 1984;73(6):1638-47.
18. Wuttke W, Pitzel L, Seidlova-Wuttke D, et al. LH pulses and the corpus luteum: the luteal phase deficiency (LPD). *Vitam Horm.* 2001;63:131-58.
19. Mesen TB, Young SL. Progesterone and luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):135-51.
20. Chatterton Jr RT. Radioimmunoassay of pregnandiol concentrations in early morning urine specimen for assessment of luteal phase function in woman. *Fertil Steril* 1982;37(3):361-2.
21. Tamura H, Takasaki A, Taniguchi K, et al. Changes in blood-flow impedance of human corpus luteum throughout the luteal and during early pregnancy. *Fertil Steril.* 2008; 90(6):2334-9.
22. Pallares P, Letelier C, Gonzalez-Bulnes A. Progress toward "in vivo virtual histology" of ovarian follicles and corpora lutea by ultrasound biomicroscopy. *Fertil Steril.* 2009;91(2):624-6.
23. Yeh J, Kim BS, Peresie J. Ovarian vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor patterns in reproductive aging. *Fertil Steril.* 2008;89(5 Suppl):1546-56.
24. Sadekova ON, Nikitina LA, Rashidov TN, et al. Luteal phase defect is associated with impaired VEGF mRNA expression in the secretory phase endometrium. *Reprod Biol.* 2015;15(1):65-8.
25. Kohen P, Henríquez S, Rojas C, et al. 2-Methoxyestradiol in the human corpus luteum throughout the luteal phase and its influence on lutein cell steroidogenesis and angiogenic activity. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1397-404.
26. Henríquez S, Kohen P, Xu X, et al. Estrogen metabolites in human corpus luteum physiology: differential effects on angiogenic activity. *Fertil Steril.* 2016; 106(1):230-7.
27. Guzick DS, Zeleznik A. Efficacy of clomiphene citrate in the treatment of luteal phase deficiency: quantity versus quality of preovulatory follicles. *Fertil Steril.* 1990;54(2):206-10.
28. Li TC, Ding SH, Anstie B, et al. Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. *Fertil Steril.* 2001;75(2):434-7.
29. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD003511.

Il deficit della fase luteale è coinvolto nell'infertilità idiopatica?

Irene Romanello, Francesco Tomei

SSD Fisiopatologia della Riproduzione Umana, Banca del Seme e degli Ovociti,
Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone

Il deficit della fase luteale (LPD) è una condizione ampiamente esplorata a partire dalla fine degli anni '40 e nel corso degli ultimi settant'anni. Nel 1949 Jones diede la prima definizione di questa entità clinica, descrivendola come un difetto nella secrezione di progesterone (Pg) da parte del corpo luteo, responsabile di infertilità e di aborti ripetuti [1].

La diagnosi allora si basava sulla misurazione della temperatura basale, e il deficit della fase luteale era definito in base a un aumento della temperatura basale inadeguato ($<0,8$ °F [circa $0,4$ °C]) o per un periodo di tempo insufficiente (<10 giorni), o in base a bassi livelli urinari di pregnanediolo (metabolita del Pg), misurati a 48 ore. In seguito, quando è diventato possibile misurare la concentrazione sierica di Pg, la definizione iniziale è stata ampliata includendo tutti i casi in cui, in presenza di normali concentrazioni sieriche di Pg, la durata della fase luteale risultava inferiore ai 9 giorni successivi all'ovulazione, nonché i casi in cui la risposta dell'endometrio, valutata tramite la biopsia endometriale, risultava insufficiente, con un ritardo uguale o superiore a 2 giorni, secondo i criteri tradizionali di Noyes [2], rendendo impossibile l'impianto della blastocisti e lo sviluppo dell'embrione.

Fin dall'inizio, l'esistenza del LPD quale entità clinica è stata contestata. La difficoltà di inquadramento diagnostico si è tradotta in stime contrastanti dell'incidenza reale della patologia.

Jones, nei suoi lavori successivi, riportava la presenza di una biopsia endometriale fuori fase nel 3,5% delle donne infertili e nel 35% delle donne con poliabortività [3].

Balash e Vanrell hanno poi riconosciuto la presenza di LPD nel 13,5% delle donne infertili e nel 32,5% delle donne con poliabortività [4].

La diagnosi, descritta nell'ambito della ricerca, rimane ancora controversa dal punto di vista clinico. Attualmente il *work-up* di base dell'infertilità non include una valutazione della fase luteale (tab. 1) [5].

Attraverso una diagnosi per esclusione, si può definire l'infertilità idiopatica come condizione nella quale, in coppie con rapporti regolari e non protetti per almeno 12 mesi, i risultati del *work-up* di base – comprendente analisi del liquido seminale e valutazione dell'assetto ormonale femminile – sono nella norma e sono esclusi tutti i disordini anatomico-funzionali dell'apparato riproduttivo. Se l'età del partner femminile è superiore a 35 anni, si può parlare di infertilità idiopatica quando non vi è concepimento dopo 6 mesi di rapporti regolari non protetti.

Questa diagnosi per esclusione interessa il 10-15% delle coppie infertili. Un simposio del 1991 sottolineava che, nonostante le donne fertili normalmente abbiano sporadici

Un deficit della fase luteale è stato riconosciuto nel 13,5% delle donne infertili e nel 32,5% delle donne con poliabortività.

Tabella 1. Valutazione della coppia infertile. (Elaborata da dati testuali [5])

1	Anamnesi accurata
	<ul style="list-style-type: none"> - Durata dell'infertilità, esiti degli accertamenti eseguiti in passato e dei precedenti trattamenti - Storia mestruale - Storia ostetrica - Metodi contraccettivi utilizzati in passato - Frequenza dei rapporti ed eventuali disfunzioni sessuali - Interventi chirurgici pregressi - Patologie internistiche - Precedenti PAP test anomali - Terapie in atto ed allergie - Storia familiare di patologie malformative, menopausa precoce, disordini riproduttivi, ritardo nello sviluppo - Rischio occupazionale - Abitudini voluttuarie
2	Esame obiettivo
	<ul style="list-style-type: none"> - Peso, altezza, BMI, pressione arteriosa, frequenza - Palpazione della tiroide - Visita senologica - Segni di iperandrogenismo - Visita ginecologica con PAP test
3	Valutazione del partner maschile
4	Esami diagnostico-strumentali
	<ul style="list-style-type: none"> - Esame del liquido seminale - Valutazione funzione ovulatoria - Ecografia pelvica con valutazione della struttura del tratto riproduttivo femminile e pervietà tubarica (SIS) - Riserva ovarica
5	La laparoscopia, il <i>post coital test</i> e la biopsia endometriale non dovrebbero essere routinariamente eseguite nel <i>work-up</i> della donna infertile

deficit della fase luteale, le donne infertili lo sperimentano nella maggior parte dei cicli mestruali [6].

Uno dei primi lavori in cui si è analizzato il deficit della fase luteale nelle coppie con infertilità idiopatica è stato pubblicato nel 1997 dal National Fertility Support Center del Michigan [7], che ha arruolato 1885 pazienti infertili e di queste ha selezionato, con criteri estremamente stringenti (infertilità con durata superiore o uguale ai 24 mesi), 12 donne con infertilità idiopatica, confrontandole con 12 controlli in termini di temperatura basale, dimensione ecografiche del follicolo, biopsia endometriale, dosaggio ematico di Pg, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH) ed estradiolo (E2). I risultati hanno dimostrato che le donne con infertilità idiopatica, che fino a quel momento potevano essere considerate normo-ovulatorie a uno screening ormonale di base negativo, presentavano in realtà livelli di Pg inferiori al giorno +7, con un rapporto di E2 : Pg aumentato rispetto alle donne fertili. La biopsia endometriale non consentiva di riconoscere queste minime alterazioni della funzione luteale delle pazienti infertili. Su queste basi, gli autori hanno concluso che un'alterata dinamica ormono-follicolare sembra essere alla base dell'infertilità idiopatica, come dimostrato dalla inferiore concentrazione di Pg medio-luteale e dall'aumentato rapporto E2 : Pg. Tuttavia tali alterazioni ormonali sono subdole: la biopsia endometriale, il dosaggio del Pg o l'ecografia follicolare non hanno la sensibilità necessaria per apprezzarle.

La diagnosi di infertilità idiopatica, che viene posta per esclusione, interessa il 10-15% delle coppie infertili.

Un difetto della fase luteale ricorre nel 3-10% delle coppie che afferiscono ai centri di procreazione medicalmente assistita.

Un'alterata dinamica ormonale follicolare sembra essere alla base dell'infertilità idiopatica.

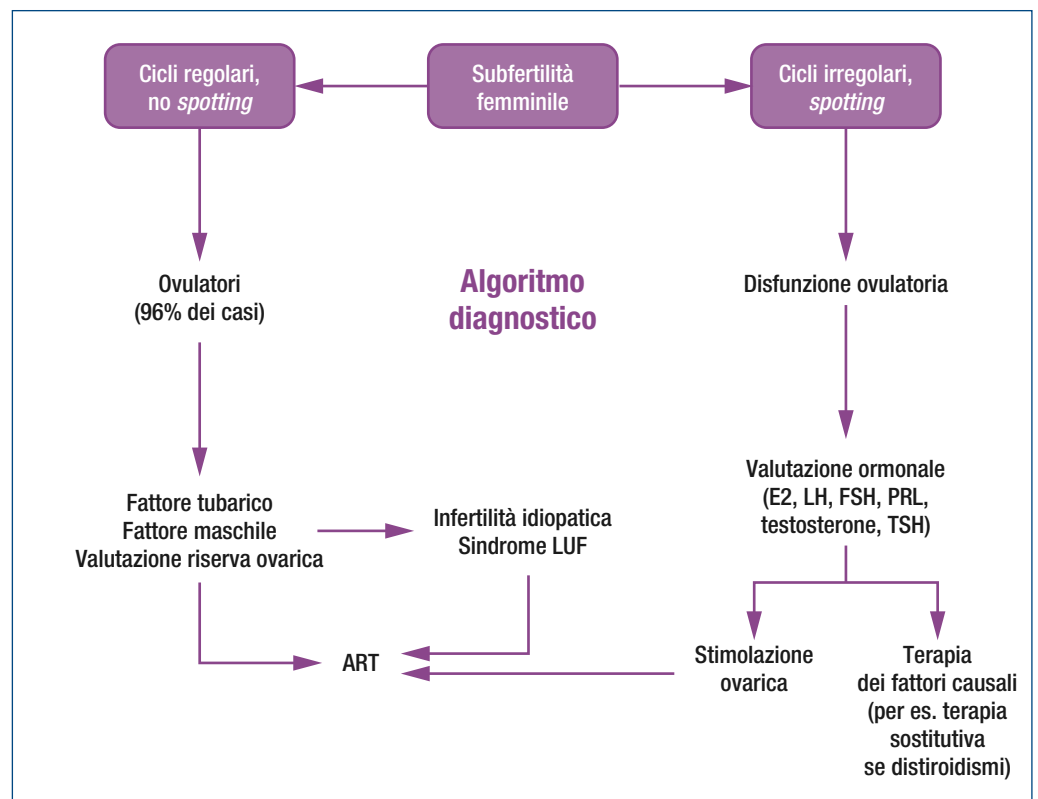


Figura 1. Algoritmo diagnostico clinico per la subfertilità e conseguente gestione. (Adattata da [8])

In un lavoro più recente, del 2012, è stato presentato un algoritmo diagnostico da utilizzare nelle pazienti infertili (fig. 1) [8]. Le donne eumenorriche con sanguinamento regolare hanno cicli ovulatori in oltre il 96% dei casi; pertanto, in questo caso, gli autori suggeriscono di soprassedere a una valutazione ormonale, focalizzandosi su fattori non ormonali, quali le alterazioni anatomico-funzionali o il fattore maschile. Esclusi i fattori non ormonali, è possibile allora ipotizzare un disordine ovulatorio più subdolo, come la sindrome della luteinizzazione del follicolo (sindrome LUF), che comporta la mancata rottura del follicolo preovulatorio e si manifesta con un deficit della fase luteale. La sindrome LUF è caratterizzata da livelli di Pg normali o elevati; le cellule della granulosa subiscono comunque una luteinizzazione. Essa risulta associata a un difetto della fase luteale e all'infertilità idiopatica. Tuttavia, la sua prevalenza raggiunge il 10% anche in soggetti con fertilità accertata, pertanto il metodo diagnostico risulta ancora controverso [9].

Le due rassegne pubblicate dall'American Society for Reproductive Medicine nel 2012 e nel 2015 [10,11] sottolineano come la diagnosi del deficit della fase luteale sia controversa, concludendo che è possibile diagnosticare tale difetto solo se presente nella maggior parte dei cicli, in considerazione del fatto che – come si è detto – possono esservi deficit sporadici della fase luteale anche nelle donne fertili, normalmente mestruate. In generale, non è indicato uno screening della fase luteale in tutte le pazienti con infertilità idiopatica. Viene sottolineata l'importanza di escludere in tali pazienti la presenza di condizioni mediche che abbiano un impatto sulla fase luteale, quindi tutte le alterazioni della pulsatilità dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) – per esempio nelle donne che praticano eccessivo esercizio fisico – i distiroidismi,

La sindrome della luteinizzazione del follicolo risulta associata un difetto della fase luteale e all'infertilità idiopatica.

l'iperprolattinemia, l'allattamento, le alterazioni dell'indice di massa corporea, come obesità e anoressia. L'invecchiamento ovarico sembra essere collegato ad un'anomalia della fase luteale, con riduzione del Pg e deficit dei metaboliti di Pg ed E2.

Per quanto riguarda la diagnosi, la biopsia endometriale, che è rimasta lo standard di riferimento per anni, è stata sconfessata dai successivi *trial* clinici randomizzati e controllati [12], che hanno suggerito come essa non rappresenti un mezzo accurato per individuare le donne con un deficit della fase luteale. Infatti la biopsia endometriale frequentemente sottostima il giorno del campionamento, non fornisce risultati uniformi da ciclo a ciclo – anche se letta dallo stesso operatore – e non ha una sufficiente riproducibilità inter-osservatore (il 77% delle datazioni ha discrepanza di almeno 2 giorni); inoltre, i tradizionali criteri di datazione non sono così precisi come inizialmente considerati e sono soggetti a una variabilità inter- e intraoperatore. La datazione istologica del campione endometriale è pertanto uno strumento inadeguato per la valutazione del LPD. Inoltre le sue ricadute diagnostiche e terapeutiche sono limitate. L'ecografia potrebbe essere un metodo diagnostico importante. In uno studio del 2003 [13], 296 donne con infertilità idiopatica sono state studiate dal punto di vista ecografico in fase medio-luteale. L'ecografia dimostrava un *pattern* ecografico iperecogeno omogeneo nel 55,7% dei cicli a fronte di un *pattern* disomogeneo nel 44,3% dei cicli. Il tasso di gravidanza risultava significativamente maggiore nel gruppo con *pattern* medio-luteale iperecogeno omogeneo rispetto al gruppo che non esibiva questa caratteristica ecografica. Lo spessore endometriale non era significativamente diverso nei due gruppi. Sembra, dunque, che sia la morfologia ecografica dell'endometrio, invece che lo spessore dello stesso, ad essere significativa. L'ecografia è stata confrontata in diversi studi con la biopsia endometriale, dimostrando una sensibilità del 100% rispetto alla biopsia [14] nell'individuare l'endometrio normale. Nelle donne con esame istologico positivo per un asincronismo tra ghiandole e stroma, il *pattern* ecografico correlava con il *timing* stromale. La conclusione è stata che l'iperecogenicità ecografica è correlata all'edema stromale [14].

Gli studi più recenti hanno tentato la valutazione dell'endometrio mediante l'ecografia tridimensionale, studiando la vascolarizzazione durante il normale ciclo mestruale e dimostrando che sia la vascolarizzazione endometriale che quella subendometriale sono ridotte nelle donne infertili durante la fase follicolare tardiva, indipendentemente dai livelli ematici di E2 e Pg o dalla morfologia endometriale [15]. Sono stati inoltre identificati nelle biopsie endometriali dei *marker* molecolari responsabili dell'impianto dell'embrione, che risultano diminuiti nelle cellule stromali dell'endometrio delle donne con infertilità idiopatica rispetto ai controlli [16].

La datazione istologica del campione endometriale è uno strumento inadeguato per la valutazione del deficit della fase luteale e ha ricadute diagnostiche e terapeutiche limitate.

Marker molecolari coinvolti nell'impianto dell'embrione sono diminuiti nello stroma endometriale di donne con infertilità idiopatica.

Bibliografia

1. Jones GES. Somewnew aspects of the management of infertility. J Am Med Assoc. 1949;141(16):1123-8.
2. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. Am J Obstet Gynecol. 1975;122(2):262-3.
3. Jones GS. The luteal phase defect. Fertil Steril. 1976;27(4):351-6.
4. Balasch J, Vanrell JA. Luteal phase deficiency: An inadequate endometrial response to normal hormone stimulation. Int J Fertil. 1986;31:368-71.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the Infertile female, a committee opinion. Fertil Steril. 2015;103(6):e44-50.
6. Soules MR. Luteal Phase deficiency. Clin Obstet Gynecol. 1991;34(1):123-6.
7. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE et al. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. Fertil Steril. 1997;67(3):437-42.

8. Sonntag B, Ludwig M. An integrated view on the luteal phase: diagnosis and treatment in subfertility. *Clin Endocrinol.* 2012;77(4):500-7.
9. Qublan H, Amarin Z, Nawasreh M et al. Luteinized unruptured follicle syndrome: incidence and recurrence rate in infertile women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 2006;21(8):2110-3.
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(4):e27-32.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1112-7.
12. Myers ER, Silva S, Barnhart K, et al; NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Interobserver and intraobserver variability in the histological dating of the endometrium in fertile and infertile women. *Fertil Steril.* 2004;82(5):1278-82.
13. Check JH, Gandica R, Dietterich RT. Evaluation of a nonhomogeneous endometrial echo pattern in the midluteal phase as a potential factor associated with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2003;79(3): 590-3.
14. Grunfeld L, Walker B, Bergh PA, et al. High-resolution endovaginal ultrasonography of the endometrium: a noninvasive test for endometrial adequacy. *Obstet Gynecol.* 1991;78(2):200-4.
15. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, NR Kendall. Endometrial and subendometrial perfusion are impaired in women with unexplained subfertility. *Hum Reprod.* 2004;19(11):2605-14.
16. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C. HOXA10 expression in the mid secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod.* 2009; 24(12):3180-87.

Il deficit della fase luteale compromette la competenza endometriale nella fase dell’impianto?

**Carlo Alviggi, Alessandro Conforti, Roberta Vallone,
Pasquale De Rosa, Silvia Picarelli, Giuseppe De Placido**

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche
Università degli Studi di Napoli Federico II*

La definizione di deficit della fase luteale è ancora oggetto di controversie nella comunità scientifica, sia per quanto riguarda la diagnosi sia per quello che concerne il trattamento. Si tratta di una condizione nella quale il progesterone endogeno non è sufficiente a garantire un’adeguata funzione secretoria endometriale, l’impianto e lo sviluppo dell’embrione [1]. Si può associare a infertilità, aborto spontaneo nel primo trimestre di gravidanza, alterazioni del ciclo mestruale, disturbi alimentari, eccessivo esercizio fisico, stress, obesità, sindrome dell’ovaio policistico (PCOS), endometriosi, età avanzata, disturbi endocrinologici [1].

In letteratura esistono ampie evidenze che dimostrano come il supporto della fase luteale (LPS) sia fondamentale nei trattamenti di procreazione medicalmente assistita (PMA), indipendentemente dal tipo di farmaco somministrato – analogo agonista o antagonista dell’ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) [1,2] – o dalla metodica di *triggering*. Tradizionalmente, il LPS viene effettuato con l’utilizzo del progesterone, mentre l’impiego degli estrogeni appare ancora oggetto di controversie [3].

Il progesterone può essere somministrato per via orale, vaginale o intramuscolare. La via orale solitamente è sconsigliata in quanto si associa a tassi d’impianto e di gravidanza più bassi rispetto a quella intramuscolare o vaginale [4,5]. Normalmente, a parità di efficacia, la somministrazione vaginale risulta più tollerata dalle pazienti rispetto alla via intramuscolare [6]. Di recente è stata introdotta in commercio una formulazione iniettabile di progesterone da somministrare per via sottocutanea che, alla dose di 25 mg, si è dimostrata equivalente a quella somministrata per via vaginale a dosaggi maggiori in termini di tasso d’impianto e di gravidanza, con un ottimo profilo di tollerabilità [7,8] (tab. 1). La durata della terapia progestinica è ancora oggetto di controversie. Attualmente, l’American Society of Reproductive Medicine suggerisce un supporto luteale fino alle 8-10 settimane di gestazione [1].

A causa del maggior rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS) e di un’efficacia sovrapponibile a quella dei progestinici, il ruolo dell’ormone luteinizzante (LH) nel supporto della fase luteale è stato a lungo trascurato dalla comunità scientifica. Solo negli ultimi decenni, e in particolare grazie all’esperienza derivante dal *triggering* con agonisti di GnRH (GnRH-a), si è compreso come il ruolo dell’LH nel supporto della fase luteale sia tutt’altro che irrilevante [9]. Il *triggering* con GnRH-a rappresenta una delle metodiche più efficaci nelle pazienti a rischio di OHSS [10]. Inoltre,

Tradizionalmente, il supporto della fase luteale viene effettuato con progesterone.

Una formulazione iniettabile per via sottocutanea di progesterone si è dimostrata equivalente alla formulazione vaginale in termini di tasso d’impianto e di gravidanza.

Nel supporto della fase luteale, il triggering con GnRH-agonisti è una delle metodiche più efficaci nelle pazienti a rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica.

Tabella 1. Tassi di gravidanza e di nati vivi in relazione al trattamento. (Adattata da [7])

Variabile	Prolutex® (progesterone sottocutaneo)	Crinone® (progesterone vaginale)	Valore di p
Endpoint primario			
Gravidanza evolutiva – ITT, n (%)	93 (27,4)	105 (30,5)	0,40
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	-3,09 (-9,91; 3,73)		
Gravidanza evolutiva – PP, n (%)	93 (29,2)	100 (31,2)	0,61
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	-2,00 (-9,12; 5,13)		
Endpoint secondari			
Tasso di impianto – ITT, media (DS)	22,6 (35,0)	23,1 (33,1)	0,85
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	-0,52 (-5,75; 4,72)		
Tasso di impianto – PP, media (DS)	22,8 (35,1)	22,7 (32,9)	0,97
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	0,12 (-5,16; 6,39)		
Test Beta HCG positivo – ITT, n (%)	134 (39,5)	148 (43,0)	0,35
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	-3,5 (10,89; -3,90)		
Test Beta HCG positivo – PP, n (%)	134 (42,0)	141 (43,9)	0,62
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	-1,9 (-9,60; 5,77)		
Gravidanza clinica – ITT, n (%)	103 (30,4)	113 (32,9)	0,49
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	-2,47 (-9,45; -4,52)		
Gravidanza clinica – PP, n (%)	103 (32,3)	108 (33,6)	0,72
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	-1,36 (-8,65; 5,94)		
Aborto spontaneo precoce – ITT, n (%)	14 (4,1)	14 (4,1)	0,97
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	0,06 (-2,92; 3,04)		
Aborto spontaneo precoce – PP, n (%)	14 (4,4)	14 (4,4)	0,99
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	3,03 (-3,15; 3,20)		
Parto e nati vivi – ITT, n (%)	91 (26,8)	103 (29,9)	0,37
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	-3,10 (-9,87; 3,68)		
Parto e nati vivi – PP, n (%)	91 (28,5)	98 (30,5)	0,58
Differenza vs Crinone® (IC 95%)	-2,00 (-9,08; 5,08)		

IC 95%, intervallo di confidenza al 95%; ITT, *intention to treat*; PP, *per protocol*.

Popolazione ITT: n = 339 nel gruppo Prolutex; n = 344 nel gruppo Crinone. Popolazione PP: n = 319 nel gruppo Prolutex; n = 321 nel gruppo Crinone.

alcuni autori hanno suggerito che tale strategia possa essere altrettanto valida per ridurre ulteriormente il rischio di OHSS anche nelle donne con normale risposta alle gonadotropine [11]. In tale categoria di pazienti, tuttavia, il solo progesterone non è sufficiente a garantire un ottimale supporto dell'attività luteinica, che necessita di una quota di ormone luteinizzante.

Dal punto di vista fisiopatologico, si è osservato che variazioni dell'incremento di LH, con conseguente incremento dei livelli circolanti in fase peri-ovulatoria, possono compromettere il concepimento e l'impianto endometriale [12]. Nello specifico, ogni variazione del livello di LH, in termini di frequenza e di pulsatilità peri-ovulatoria, comporta un'alterata funzionalità del corpo luteo [13]. Gli effetti dell'LH sono molteplici e sono solo in parte progesterone-dipendenti. In particolare, oltre a essere il principale

regolatore della steroidogenesi, l'LH ha numerosi altri organi/tessuti bersaglio, che esprimono recettori specifici e determinano alcuni effetti “non classici” [14].

Per quanto concerne la pratica clinica, i risultati ottenuti da differenti studi prospettici randomizzati hanno dimostrato come protocolli che prevedano il *triggering* con GnRH-a, senza un adeguato supporto della fase luteale, comportino un abbattimento significativo dei tassi di gravidanza evolutiva nelle *normoresponder* rispetto al *triggering* tradizionale con gonadotropina corionica umana (hCG), sebbene si traducano in una drastica riduzione dell'incidenza di OHSS [15]. In tali condizioni si creerebbe dunque un deficit selettivo della fase luteale. Per spiegare tale fenomeno sono state formulate due ipotesi:

- L'hCG sembrerebbe importante non soltanto per indurre l'ovulazione, ma anche per indurre la maturazione del corpo luteo, fonte sia di progesterone sia di fattori di crescita e citochine cruciali ai fini dell'impianto;
- L'effetto potrebbe essere secondario a un picco di LH e di ormone follicolo-stimolante (FSH) alterato e differente da quello naturale. Infatti, analizzando le curve della concentrazione sierica di LH nelle differenti tipologie di *triggering* – con GnRH-a e con hCG – si osserva che con GnRH-a l'area sotto la curva mostra un picco a circa 12-14 ore dalla somministrazione dell'agonista e un rientro a 20 ore. Diversamente, a distanza di sei giorni dal *triggering* con hCG, che ha una lunga emivita, persistono in circolo livelli di attività luteinizzante tali da garantire una funzione ottimale del corpo luteo ai fini del sostegno della gravidanza, fino alla produzione della quota endogena di hCG da parte dell'embrione.

Dunque, l'anomalo andamento dei livelli di LH osservato nell'insufficienza della fase luteale che si stabilisce dopo *triggering* con GnRH-a sottolinea l'importanza della fase stessa per il supporto nelle prime fasi del concepimento.

Per compensare tale deficit, viene consigliata la prescrizione di hCG a bassi dosaggi (1500 UI) e/o di estrogeni e progestinici ad alti dosaggi [11]. Alcuni autori suggeriscono che il protocollo di supporto della fase luteale debba essere personalizzato in funzione del rischio individuale di una risposta eccessiva, misurabile in base al livello di estradiolo al picco e al numero di follicoli [16]. Altri, invece, propongono una personalizzazione del LPS in base al *timing* individuale della luteolisi, valutabile in relazione alla concentrazione di progesterone misurata in tempi prestabiliti e prelievi mirati a partire dalla data del prelievo ovocitario [17]. Tali autori presentano i risultati ottenuti con una supplementazione della fase luteale *well-timed* in una serie di casi (tabb. 2-3). Altro modello interessante per l'analisi della supplementazione della fase luteale è quello del trasferimento di embrioni congelati (FET), che permette di capire in che tempi e con quali modalità agisca il progesterone sulla preparazione dell'endometrio per il sostegno dell'impianto e della gravidanza. Una metanalisi pubblicata nel 2013 confronta differenti protocolli di supplementazione in pazienti sottoposte a FET. I tassi di gravidanza sono risultati sovrapponibili con le diverse modalità di somministrazione del progesterone [18]. Tuttavia alcuni studi suggeriscono che l'effetto del progesterone sia dose-dipendente e che dosaggi differenti si traducano in notevoli cambiamenti dell'efficacia terapeutica. Infatti, in donne sottoposte a FET, alti dosaggi di progesterone vaginale determinano un aumento dei tassi di impianto e di gravidanza rispetto a dosaggi minimi [19]. Infine, dati provenienti da analisi retrospettive suggeriscono che per garantire tassi di gravidanza ottimali siano necessari livelli sierici di

L'anomalo andamento dei livelli di LH osservato nell'insufficienza della fase luteale che si stabilisce dopo triggering con agonisti di GnRH sottolinea l'importanza della fase stessa nelle prime fasi del concepimento.

Tabella 2. Caratteristiche della stimolazione e dati embriologici. (Adattata da [17])

Variabile	Media \pm DS
Stimolazione (giorni)	9,8 \pm 2,3
FSH (UI)	1570 \pm 633
Follicoli > 12 mm	18,0 \pm 4,8
Estradiolo al picco (pmol/l)	16,839 \pm 3919
Ovociti recuperati	16,9 \pm 5,4
Fertilizzazioni	8,5 \pm 3,7
Embrioni trasferiti	1,86 \pm 0,48
Embrioni congelati	3,1 \pm 2,6
1500 UI di hCG – giorno di somministrazione	3,7 \pm 1,4

FSH, ormone follicolo-stimolante; hCG, gonadotropina corionica umana; DS, deviazione standard: UI, unità internazionali.

Tabella 3. Outcome riproduttivo. (Adattata da [17])

hCG positiva, n (%)	9/21 (43)
Gravidanza clinica, n (%)	6/21 (29)
Aborto precoce, n (%)	3/9 (33)

hCG, gonadotropina corionica umana.

Sono stati identificati marcatori morfologici e molecolari di competenza endometriale per l'impianto dell'embrione che rispondono all'esposizione al progesterone.

progesterone di almeno 50-99 nmoli/l [20]. Al contrario, nei cicli a fresco non vi sono differenze significative tra una supplementazione con progesterone a dosi standard rispetto a dosi più alte.

Sulla base di quanto affermato, si è cercato di capire se esistano marcatori in grado di esprimere la competenza endometriale per l'impianto dell'embrione. Per quanto riguarda marcatori di morfologia cellulare endometriale, un ruolo importante sembra essere svolto dai microvilli situati sulla superficie cellulare esterna. Tali strutture superficiali si modificano in funzione del tempo di esposizione al progesterone. Infatti, dopo circa cinque giorni di esposizione allo stesso, i microvilli cominciano a modificarsi dando origine ai pinopodi, con un tempo di espressione tra le 36 e le 48 ore. Per quanto riguarda i marcatori biochimici o i marcatori molecolari, si è osservato che nell'80% delle pazienti la massima espressione di geni *homeobox A* (HOXA) e di tutto il *panel* di recettività si verifica il 5° giorno dall'inizio della somministrazione di dosi *standard* di progesterone [21]. Esiste, tuttavia, una percentuale di pazienti, variabile tra il 12 e il 20%, nelle quali questo pannello di espressione si riscontra al sesto e, raramente, al settimo giorno.

In conclusione, nonostante la sua riconosciuta importanza nell'ambito della Medicina della Riproduzione, non esistono allo stato attuale criteri diagnostici codificati per la definizione del deficit della fase luteale [1].

Una più chiara definizione di tale fenomeno consentirebbe una migliore personalizzazione dei trattamenti sia nelle donne candidate alla PMA, sia nelle pazienti con infertilità ma senza una chiara indicazione per il ricorso a tecniche di PMA, dove il supporto della fase luteale è ancora oggetto di dibattito.

Bibliografia

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(4):e27-32.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S150-3.
3. Ismail Madkour WA, Noah B, Abdel Hamid AM, et al. Luteal phase support with estradiol and progesterone versus progesterone alone in GnRH antagonist ICSI cycles: a randomized controlled study. *Hum Fertil (Camb)*. 2016;19(2):142-9.
4. Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, et al. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 1999;71(4):614-8.
5. Friedler S, Raziel A, Schachter M, et al. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod*. 1999;14(8):1944-8.
6. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(7):CD009154.
7. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2014;101(1):112-9 e3.
8. Baker VL, Jones CA, Doody K, et al. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2014;29(10):2212-20.
9. Leth-Moller K, Hammer Jagd S, Humaidan P. The Luteal Phase after GnRHa Trigger-Understanding An Enigma. *Int J Fertil Steril*. 2014;8(3):227-34.
10. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1634-47.
11. Humaidan P, Polyzos NP. Human chorionic gonadotropin vs. gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in assisted reproductive technology--"the king is dead, long live the king!". *Fertil Steril*. 2014;102(2):339-41.
12. Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod*. 1991;6(9):1206-12.
13. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, et al. Impact of ovarian stimulation on corpus luteum function and embryonic implantation. *J Reprod Immunol*. 2002;55(1-2):123-30.
14. Rao CV. Multiple novel roles of luteinizing hormone. *Fertil Steril*. 2001;76(6):1097-100.
15. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus hCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD008046.
16. Engmann L, Benadiva C, Humaidan P. GnRH agonist trigger for the induction of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF cycles: a SWOT analysis. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(3):274-85.
17. Kol S, Breyzman T, Segal L, et al. 'Luteal coasting' after GnRH agonist trigger - individualized, hCG-based, progesterone-free luteal support in 'high responders': a case series. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(6):747-51.
18. Groenewoud ER, Cantineau AE, Kollen BJ, et al. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):458-70.
19. Alsbjerg B, Polyzos NP, Elbaek HO, et al. Increasing vaginal progesterone gel supplementation after frozen-thawed embryo transfer significantly increases the delivery rate. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(2):133-7.
20. Yovich JL, Conceicao JL, Stanger JD, et al. Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(2):180-91.
21. Eun Kwon H, Taylor HS. The role of HOX genes in human implantation. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:1-18.

Il deficit della fase luteale è coinvolto nell'aborto del primo trimestre e negli aborti ricorrenti?

Antonio Maiorana

UOC di Ginecologia e Ostetricia ARNAS Ospedale CIVICO, Palermo

Introduzione

La perdita di una gravidanza clinicamente diagnosticata avviene nel 15-25% delle donne. Gli aborti che avvengono prima della decima settimana di gravidanza originano per lo più da errori cromosomici che si verificano casualmente e che nella maggior parte dei casi sono trisomie, monosomie e poliploidie.

L'aborto spontaneo ricorrente (RPL) è una condizione patologica completamente diversa, perché definita da due o tre gravidanze clinicamente diagnosticate ed esitate in aborto. È stato stimato che meno del 5% delle donne vede esitare le proprie gravidanze in due aborti spontanei consecutivi e circa l'1% in tre o più aborti consecutivi [1]. Al di là degli aspetti tecnici è altrettanto importante la dimensione umana, affettivo-relazionale, familiare e psicologica di tale patologia. Infatti, nel vissuto di una donna e del proprio partner, lo stress associato alla perdita di una gravidanza nel primo trimestre è sovrapponibile, sotto alcuni aspetti, allo stress associato al perdere una gravidanza al suo termine [2].

A tutto questo si aggiunge la dimensione economica che, vista l'entità del problema in termini numerici, costituisce una fonte di spesa considerevole per tutti i sistemi sanitari. Si stima, infatti, che nel Regno Unito circa 140.000 donne abortiscano ogni anno, con un costo complessivo per il Sistema Sanitario Nazionale di circa 350 milioni di sterline. Una delle sfide più complesse per i clinici è differenziare gli aborti spontanei ricorrenti da quelli non ricorrenti, in quanto la raccolta anamnestica ottenuta dalla paziente non sempre può ritenersi adeguata. A tale proposito non è chiaro in letteratura quando debba essere posta la diagnosi di gravidanza per poi parlare di conseguente aborto spontaneo. Per avere in anamnesi un aborto, sarebbe necessario che la gravidanza fosse documentata almeno dal punto di vista ecografico (se non addirittura istopatologico nei casi sospetti). Questo costituisce oggi un dilemma che poi condiziona gli studi clinici, in quanto, per esempio, una positività per la frazione beta della gonadotropina corionica umana (hCG) che poi si esaurisce viene abitualmente considerata una gravidanza biochimica e in letteratura non si riscontra alcun consenso sul considerare questi episodi aborti oppure no. Appare comunque chiaro che, al di là di ogni definizione, un test positivo deve essere comunque considerato – per la donna e per la coppia – un'esperienza riproduttiva della quale si deve, in qualche modo, tenere conto. Un altro aspetto riguardo a cui dalla letteratura non emerge una posizione univoca è il numero di aborti dopo il quale si può parlare di "abortività ricorrente". Infatti, alcuni autori pongono questo *cut-off* a due episodi consecutivi, mentre altri a tre: questo, innegabilmente, cambia l'*outcome* degli studi clinici correlati.

Un dato chiaro è che all'aumentare del numero di aborti diminuisce la probabilità che la donna, ragionando in termini di coppia, abbia la possibilità di avere un bimbo in braccio [3].

Correlazione tra aborto e deficit della fase luteale

La correlazione tra deficit della fase luteale (LPD) e aborto è un'associazione lineare che idealmente ha robusti presupposti fisiopatologici e convince clinicamente, trovando conferma in studi abbastanza vasti, benché non recenti [4].

La domanda che ne consegue è: il progesterone o i progestinici sono efficaci nel trattare la minaccia di aborto? Sebbene nessuna delle evidenze finora ottenute sia stata conclusiva, è teoricamente possibile che il progesterone espliciti un effetto clinico positivo: ne consegue che esso è attualmente il farmaco più prescritto per la suddetta indicazione.

Dati ottenuti in modelli animali e confermati nell'uomo suggeriscono che il progesterone contribuisce a mantenere la gravidanza attraverso una modulazione negativa delle citochine Th1 e una stimolazione delle citochine Th2. È noto che le citochine Th2 favoriscono una gravidanza normale, mentre un eccesso di citochine Th1 conduce alla cessazione della gravidanza.

In particolare, in presenza di progesterone, i linfociti della donna gravida rilasciano una proteina del peso di 35 kD chiamata *progesterone-induced blocking factor* (PIBF) in grado di spostare l'equilibrio in favore delle citochine Th2, determinandone una dominanza che risulta protettiva della gravidanza [5].

Al di là delle evidenze biochimiche, in passato diversi studi clinici hanno correlato LPD e abortività sia in gravidanze spontanee che in gravidanze indotte con tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) [6].

Nel Regno Unito, il National Institute for Health and Care Excellence ha evidenziato nel 2012 che progesterone e progestinici sono largamente utilizzati nel trattamento della minaccia d'aborto e come, di conseguenza, la mancanza di forti evidenze scientifiche ponesse questo argomento tra le aree di ricerca prioritarie negli anni a venire.

Rilevanza clinica del deficit della fase luteale e correlazione con l'abortività

Uno degli aspetti più controversi in letteratura è la rilevanza clinica del LPD. Il LPD è stato descritto in donne con flussi mestruali riferiti regolari e in associazione con altre condizioni cliniche. Sebbene il progesterone sia considerato fondamentale per l'impianto dell'uovo fecondato, non è mai stato dimostrato che il deficit di progesterone sia causa indipendente di infertilità. Un problema a monte è che non esiste un sistema condiviso e validato, o comunque universalmente accettato, per diagnosticare il LPD; se una diagnosi di certezza non è possibile, sembra difficile poter parlare di trattamenti adeguati. I differenti metodi proposti nei vari studi per diagnosticare il LPD – misurazione della temperatura basale (BBT), dosaggio dell'ormone luteinizzante (LH) urinario e del progesterone sierico, biopsia dell'endometrio) – non hanno mai raggiunto un'adeguata validazione; pertanto, la loro utilizzazione nel contesto di studi clinici non può essere raccomandata in termini di rigore scientifico.

Non potendo dimostrare in maniera inequivocabile un reale LPD, e ancora di più non essendo in grado di misurarne l'entità, qualsiasi trattamento sostitutivo a base di progesterone risulterà empirico, soprattutto in termini di dosaggio. Infatti, nessuno

La correlazione tra deficit della fase luteale e aborto ha robusti presupposti fisiopatologici e convince clinicamente.

In presenza di progesterone, i linfociti della donna gravida rilasciano la proteina progesterone-induced blocking factor, che determina la dominanza delle citochine Th2 rispetto alle Th1, protettiva della gravidanza.

Non vi sono evidenze a supporto dell'uso routinario dei progestinici per prevenire l'aborto nel primo trimestre, mentre sembra che essi possano avere un ruolo nelle donne con storia di abortività ricorrente.

studio ha dimostrato che la supplementazione con progesterone in cicli spontanei non iperstimolati abbia effetti positivi clinicamente rilevanti.

Una *review* della Cochrane del 2013 si è posta l'obiettivo di verificare l'efficacia e la sicurezza dei progestinici come terapia preventiva degli aborti [7]. La metanalisi di 14 *trial*, per un totale di 2158 donne, ha concluso che non vi è stata differenza, sia in termini di aborto che di effetti avversi, tra il gruppo delle donne trattate con progestinici e quello delle donne trattate con placebo o non trattate (fig. 1).

Nel sottogruppo, invece, delle pazienti con aborti ricorrenti (≥ 3), il trattamento con progestinici si è associato a una diminuzione statisticamente significativa della percentuale di aborti se comparato con il placebo o con l'assenza di trattamento (fig. 2). Nessuna differenza statisticamente significativa tra progestinici e placebo o assenza di trattamento è stata rilevata dalla sottoanalisi per via di somministrazione (orale, vaginale o intramuscolare).

Ancora, nessuna differenza è stata osservata, tra i vari gruppi, nelle percentuali di parto pretermine, morti neonatali, anomalie genitali e/o segni di virilizzazione.

Per tali motivi gli autori della metanalisi concludevano che non esistono evidenze a supporto dell'uso routinario, seppur sicuro, dei progestinici per prevenire l'aborto nel primo trimestre, mentre sembra che essi possano avere un ruolo nelle donne con storia di abortività ricorrente.

Una critica che senz'altro può essere posta a questa metanalisi è che, sebbene metodologicamente corretta, essa si basa su studi molto datati e condotti su popolazioni con numerosità molto ridotta.

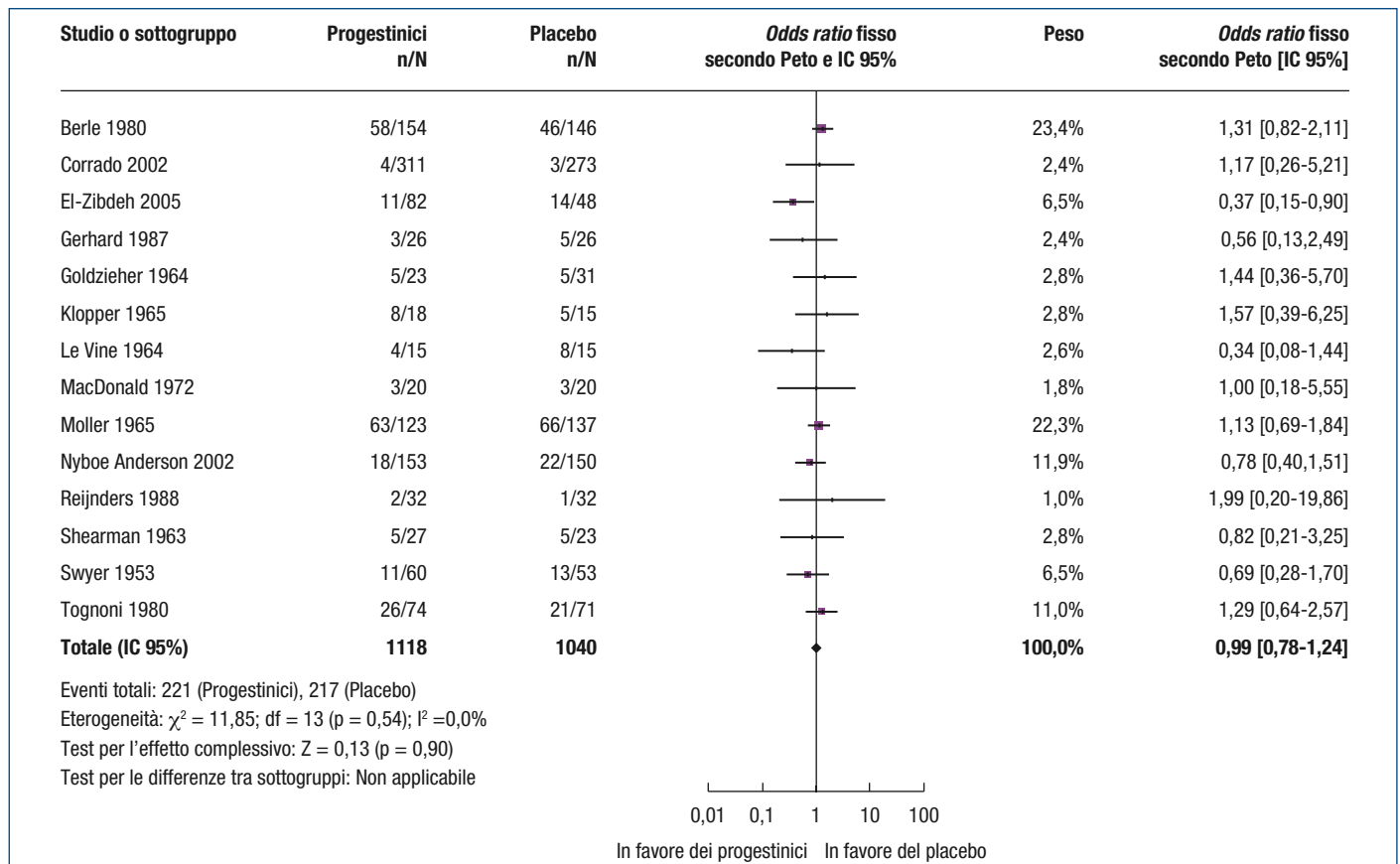


Figura 1. Confronto tra progestinici e placebo/assenza di trattamento. *Outcome 1:* Aborto spontaneo (tutti gli studi). (Adattata da [7])

Nel 2015 veniva pubblicato sul New England Journal of Medicine lo studio PROMISE [8], un *trial* clinico randomizzato controllato sull'uso del progesterone micronizzato per via vaginale (400 mg bid) confrontato col placebo in donne con aborto spontaneo ricorrente, a partire dal test di gravidanza positivo (non più tardi della 6^a settimana) e fino alla 12^a settimana. L'*outcome* primario dello studio era il raggiungimento della 24^a settimana di amenorrea.

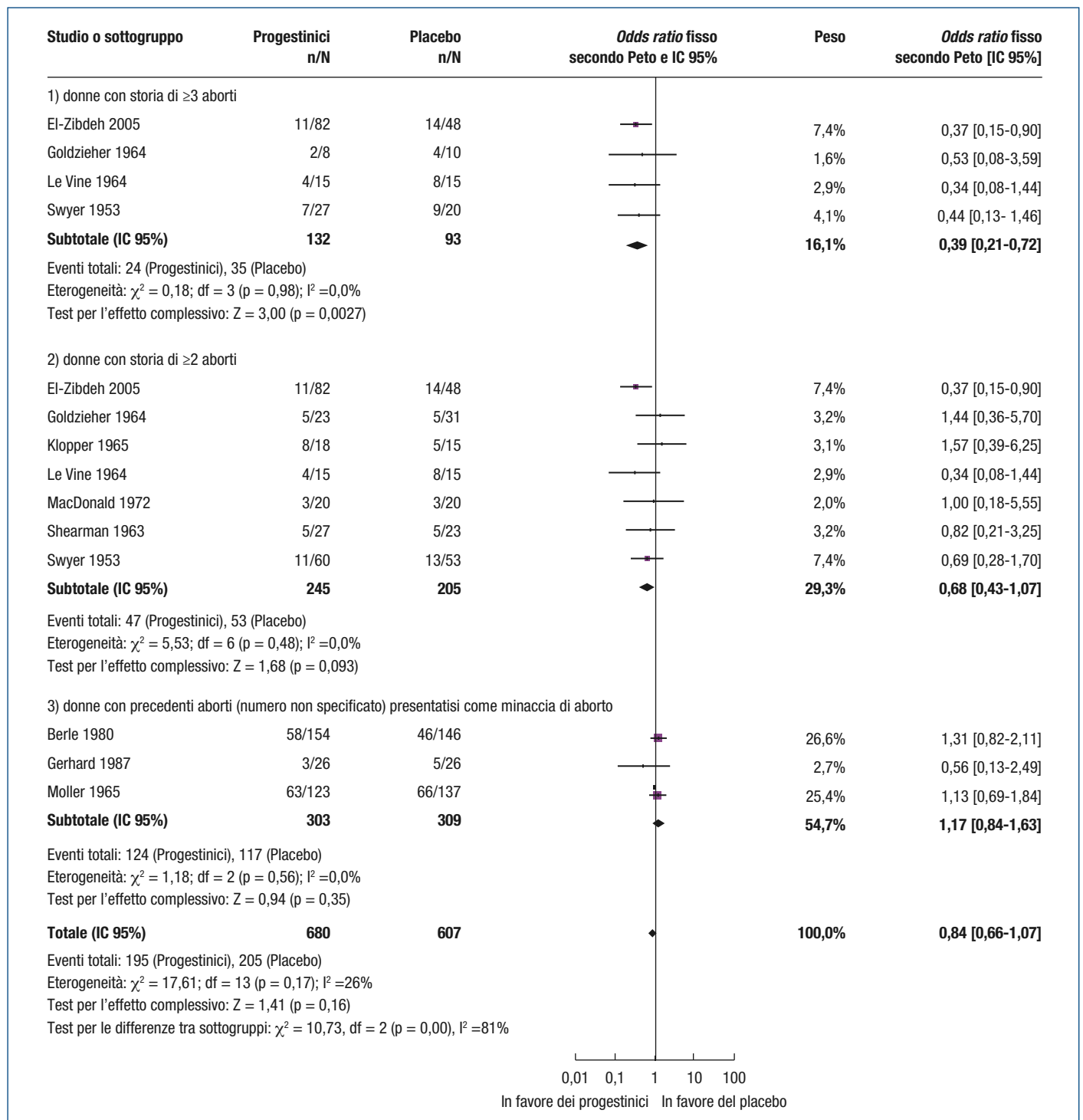


Figura 2. Confronto tra progestinici e placebo/assenza di trattamento. *Outcome* 3: Aborto spontaneo (solo donne con aborti ricorrenti). (Adattata da [7])

Secondo una metanalisi del 2016, l'utilizzazione di progestinici di sintesi, ma non di progesterone naturale, si associa a diminuzione del rischio di aborto nelle donne con storia tre o più aborti.

Lo studio PROMISE non confermava quanto precedentemente stabilito dalla metanalisi pubblicata dalla Cochrane: infatti, esso concludeva che il trattamento con progesterone per via vaginale non diminuisce in misura significativa il tasso di abortività ricorrente. Una critica allo studio può essere mossa a proposito della via di somministrazione vaginale e, soprattutto, riguardo al fatto che la terapia veniva intrapresa dopo il riscontro del test positivo.

Nel 2016 Saccone et al pubblicavano su *Fertility and Sterility* una metanalisi [9] – che includeva tra gli altri lo studio PROMISE – sull'uso del progesterone e dei progestinici nella prevenzione dell'aborto in donne con abortività ricorrente.

La metanalisi dimostrava che l'impiego di progestinici di sintesi, ma non di progesterone naturale, era associato a una diminuzione del rischio di aborto, sebbene occorre notare che tale effetto si manifestava solo nelle donne con storia di tre o più aborti, e non in quelle con storia di due aborti. Gli autori riconoscevano, tuttavia, la grande eterogeneità dei dati raccolti negli studi, lo scarso rigore metodologico e la limitata numerosità di pazienti nella maggior parte degli studi (826 delle 1586 donne incluse nell'analisi provenivano dallo studio PROMISE). A questo si aggiunge che in tutti gli studi, come già accennato, la supplementazione con progesterone veniva intrapresa dopo la diagnosi di gravidanza.

Conclusioni

Il LPD nei cicli naturali è una causa plausibile di infertilità e di abortività, sebbene a tutt'oggi non esista un adeguato test diagnostico di conferma.

Il progesterone prodotto dal corpo luteo sembra essere un supporto critico per la riproduzione naturale e la supplementazione con progesterone sembra essere un aspetto molto rilevante nei cicli indotti durante le tecniche di PMA.

Sono necessari studi in grado di identificare la soglia di progesterone necessaria per garantire il buon esito di una gravidanza scegliendo la via di somministrazione più corretta e il *timing* di somministrazione più appropriato.

Bibliografia

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103-11.
2. Geller PA. Pregnancy as a stressful life event. *CNS Spectr.* 2004;9(3):188-97.
3. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol.* 2012;119(1):37-43.
4. Shaarawy M, Shaaban HA, Eid MM, et al. Plasma beta-endorphin level in cases of luteal phase defect. *Fertil Steril.* 1991;56(2):248-53.
5. Szekeres-Bartho J, Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2008;14(1):27-35.
6. Serle E, Aplin JD, Li TC, et al. Endometrial differentiation in the peri-implantation phase of women with recurrent miscarriage: a morphological and immunohistochemical study. *Fertil Steril.* 1994;62(5):989-96.
7. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(10):CD003511.
8. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2141-8.
9. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril.* 2017;107(2):430-8.

