

## Hormona antimülleriana: un marcador directo predictivo en reproducción asistida: I-Envejecimiento ovárico

*Antimüllerian hormone: a predictive direct marker in assisted reproduction: I- ovarian aging*

Fernando Bonilla-Musoles, Juan Carlos Castillo, Oscar Caballero, Francisco Raga, Francisco Bonilla, Miguel Dolz.

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

### Resumen

*En base a estudios de microscopia propios de autoradiografía, electrónica de transmisión y de barrido se describen los mecanismos actuales de la pérdida ovocitaria a lo largo de la vida intrauterina y tras el nacimiento.*

*En base a estos hallazgos se explican los factores etiológicos del fallo ovárico prematuro.*

**Palabras clave:** Ovocitos. Microscopía electrónica. Fallo ovárico precoz.

### Summary

*Based on our own studies using autoradiography, transmission and scanner electronmicroscopy, we describe the mechanisms of oocitary demise along intrauterine life and years after birth. These findings try to explain the key factors of the premature ovarian failure.*

**Key words:** Oocytes. Electronic microscopy. Premature ovarian failure.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos decenios España se ha convertido, con 1,36 hijos por familia, en el país con el más bajo índice de natalidad (1). La participación de la mujer en el mundo laboral y el deseo de procreación a eda-

des cada vez más avanzadas, son las causas que la han llevado a esta grave situación.

Cada año aumenta el número de ciclos de FIV-TE en pacientes con edades superiores a 37 años y con índices de éxito bajos, por lo que se recurre a la donación de ovocitos, prohibida en muchos países europeos.

La caída de la fecundidad con la edad antes de la menopausia, es un fenómeno bien conocido en Reproducción Asistida (RA). Las causas son, básicamente, la escasa reserva ovárica y la mala calidad de los ovocitos restantes. Se estima que entre el 70 a 80% de estos son portadores de defectos cromosómicos o genéticos, (2, 3, 22).

Tanto la cantidad como la calidad de los ovocitos restantes están estrechamente relacionadas entre sí y

---

**Correspondencia:** Dr. D. Fernando Bonilla-Musoles  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Facultad de Medicina  
Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Av. Blasco Ibáñez 17  
46010 Valencia  
Profesorbonillamusoles@hotmail.com

con la edad. Los mejores ovocitos son reclutados en los primeros años reproductivos.

Esta calidad se evalúa con el porcentaje de ovocitos metafase II obtenidos y mediante su observación morfológica. Pero se sabe que ovocitos morfológicamente normales no lo son cuando se estudian con microscopía electrónica (Ebner 2006 98). Se ha observado un descenso en la fracción mitocondrial encargada de los procesos oxidativos con un incremento, tanto de la dilatación del aparato de Golgi, como del retículo endoplasmático que se corresponden con un descenso de la actividad metabólica que acompañará, no solo a los ovocitos, sino a los embriones de ellos derivados.

Se explica así que se logren menos tasas de gestación independientemente de la edad y sin que la morfología ovocitaria parezca estar alterada. La tasa de aneuploidias aumenta considerablemente con la edad, siendo la principal causa en reducir la fertilidad. Las principales son las anomalías en la segregación de los cromosomas en la primera meiosis. Se produce así un declive con la edad de la competencia meiótica y del desarrollo ovocitario.

La depleción folicular, más que la edad, afecta a la capacidad del ovocito para controlar su propia segregación de los cromosomas, por lo que existe un mayor riesgo de síndrome de Down. Se asocian pues riesgos de trisomía y errores en la segregación.

El medio ambiente alterado a estas edades o con esta reserva ovárica disminuida pueden influenciar y afectar las interacciones entre folículo y ovocito modificando la expresión y concentración de factores como el meiosis-activating sterol (MAS). De esta forma podrían lesionarse los procesos que desencadenan la maduración nuclear y citoplasmática.

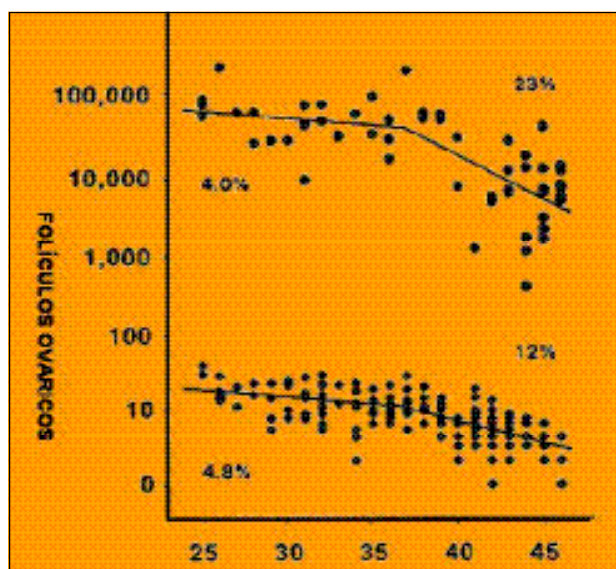
Se ha visto, por ejemplo, un aumento del VEGF (vascular endothelial growth factor) relacionado con anomalías en el huso meiótico que alteraría el aporte de oxígeno. Esta hipoxia sería causa primaria de la maduración alterada. Los ovocitos hipóxicos van dotados de anomalías en la organización de los cromosomas asociados a defectos del huso acromático durante la metafase. Estos disturbios llevarían a desórdenes de segregación y mosaicismos.

Si en las fases finales de maduración in vitro de ovocitos de ratón se suprime el suplemento de oxígeno, esta se frena y aumenta la incidencia de cromosomas no alineados. Mas no hace falta ni eso, el estrés oxidativo en ovocitos como respuesta al envejecimiento es capaz de inducir las anomalías del huso acromático y la aparición de aneuploidias.

## El envejecimiento del útero y la menopausia

El envejecimiento uterino no es la causa, muestra de ello son los altos índices de gestaciones que se logran por donación de ovocitos entre los 45 y 50 años (60-70%). O el parto a edades muy avanzadas.

La aparición de la menopausia ocurre cuando solo restan unos mil folículos, sin embargo, la infertilidad precede en muchos años y está estimada, más o menos, en unos 13,5 (Fig 1).



**Figura 1**

La curva superior muestra la relación entre la cuantía de folículos primordiales con la edad y ha sido obtenida de cortes histológicos ováricos. La curva inferior muestra el número de folículos antrales que se desarrollan al comienzo de la fase folicular según la edad. Se observa como a partir de cierta edad (35-37 años) el declive es mayor. El declinar relativo del número de folículos se evidencia en ambas curvas. (Modificado de 4)

La menopausia de origen ovárico disfuncional también está determinada por el pool de células germinales almacenado y por el índice de depleción durante la vida (5).

## Envejecimiento ovárico

El fenómeno de la depleción folicular se inicia con el comienzo del desarrollo ovárico y finaliza casi cinco años después de instaurarse la menopausia.

La concentración de folículos primordiales sufre una depleción permanente en la vida intrauterina, ini-

ciándose ya en el comienzo del desarrollo, cuando las células germinales están emigrando hacia la cresta genital. Este fenómeno es evidente, bastante antes de la semana 12, (6).

Las células germinales primitivas proceden de una porción específica del botón embrionario, y desde el saco vitelino (día 24) en el techo del intestino primitivo, descienden por el ángulo celómico (día 28) a través de la vía germinal (o Keimbahn) hasta alcanzar el día 31 la cresta genital, un engrosamiento del epitelio celómico llamado epitelio germinal en un área específica situada junto a lo que serán los esbozos de los conductos de Wolff, de Müller y al lado de donde se desarrollarán los riñones y las glándulas suprarrenales.

El mecanismo de esta emigración obedece a tres causas: movimientos ameboides, un quimiotactismo recíproco de éstas hacia la cresta germinal y viceversa y por la presión sanguínea vascular que lo facilita. A mayor presión mayor rapidez en alcanzar la cresta.

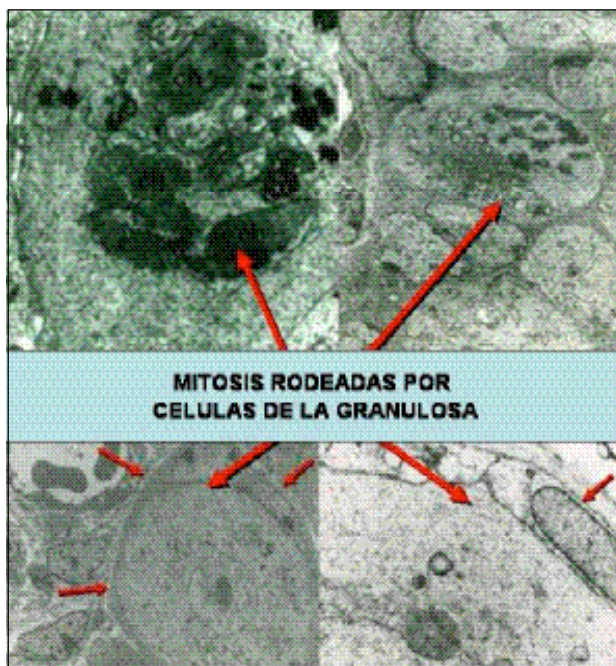
Durante esta emigración y muchas de ellas no alcanzan la cresta genital, degeneran y desaparecen o cesan en su progresión e implantándose dan lugar a los quistes pilonidales o a teratomas.

Una vez en el estroma de la cresta genital sufren un fenómeno lujurioso de multiplicación celular hasta la fase de dictiotene de la segunda división meiótica. En esta fase permanecen hasta momentos antes de la ovulación, en la vida reproductiva, cuando reiniciarán el proceso de meiosis fundamental para la fertilización.

Finalizada la división (entre las semanas 12, la mayoría, y 20 muchas menos) se rodean de unas células procedentes de los conductos de Pflüger, origen de la granulosa (Fig. 2). Este es un proceso fundamental de defensa inmunológica y genética, pues de no acontecer, las células germinales son consideradas como un aloinjerto y destruidas.

Este proceso de división es tan brutal, que el embrión de 8 semanas ya tiene almacenadas 600.000 células primordiales germinales que alcanzan en el séptimo mes los 7 millones, (6-9). Pero a partir de ahí, el fenómeno de la depleción se acentúa de forma que al nacimiento, están presentes 1 millón de folículos primordiales, 600.000 a la edad de 6 meses y en la pubertad ya solo persisten 300.000 (9).

• Aunque, el fenómeno de la depleción continúa a lo largo de toda la vida reproductiva, aproximadamente hacia los 37 años se acelera y disminuye rápidamente la capacidad reproductiva (10,11). A ello se añade que los folículos de mejor calidad son los primeros a ser reclutados durante los años iniciales.



**Figura 2**

*Arriba microscopía electrónica de transmisión de dos células germinales embrionarias en fase de división. Los cromosomas se observan en negro. Abajo, finalizada la división, las células germinales se rodean de una fina capa de células de la granulosa que las protege (flechas rojas) (6)*

• Así pues, el declive es exponencial y se dobla cuando la dotación cae por debajo de un nivel crítico establecido en 25.000 folículos primordiales y primarios, con una edad de 37,5 años.

• La menopausia se instaura cuando no restan más que 1.000-5.000 folículos. Se ha sugerido que estos folículos restantes serían de muy baja calidad y/o menos sensibles a los niveles elevados de gonadotropinas (12). Un 10% de las mujeres ya presentan la menopausia a los 45 años.

Las recién nacidas poseen la cortical del ovario engrosada, pues esta dotada de cientos de miles de folículos primordiales y primarios. Pueden verse muchos de ellos degenerados...

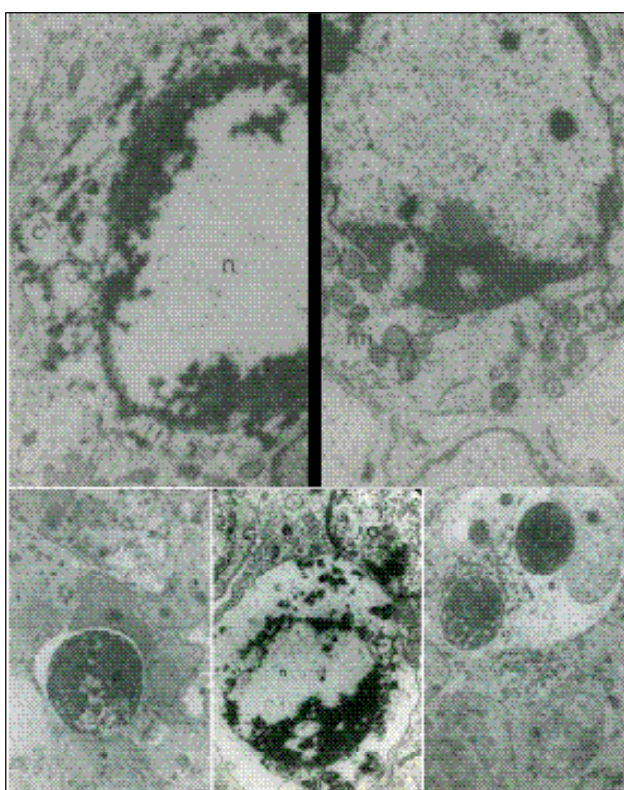
Una vez se establecen los ciclos menstruales, y unos 80 días antes de la ovulación, se inicia el *reclutamiento* de unos 450 a 500 folículos primordiales y primarios. Este fenómeno es independiente de la FSH y la LH y acontece gracias a factores de crecimiento y vasculares locales (Insulin growth factor, interleukin 1,6, vascular endothelial growth factor, etc.) (13-15).

De ellos solo 20 a 25 llegan al pico de la FSH inter-cíclica. El resto degeneran y desaparecen. De los

que llegan, *son seleccionados* unos pocos (1 a 3) que *maduran* y alcanzan la fase de folículo pre ovulatorio. Sin embargo son suficientes, pues una mujer llegará a ovular a lo largo de la vida entre 400 y 450 veces.

Los principales mecanismos y el momento en que tantos millones de células germinales degeneran a lo largo de toda la vida, especialmente al comienzo, y el por qué de que algunas mujeres vean acelerado este proceso en el tiempo son (9):

- **La necrosis.** En general de origen vascular, por pérdida o disminución de la red vascular peri folicular (Fig. 3) (16). Este es importante durante la vida intrauterina pero también, y mucho más, durante la época reproductiva. Una vez necrosados desaparecen. El proceso se ve acelerado por fallo vascular primario, infecciones, inflamaciones, endometriosis, etc.



**Figura 3**

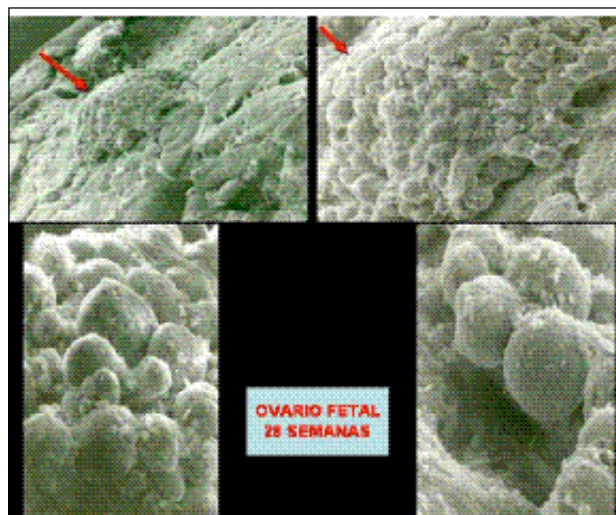
Arriba, microscopia electrónica de dos folículos primordiales fetales humanos necróticos. El ovocito muestra la cromatina concentrada e irregular en la periferia del núcleo, existe ya vacuolización intranuclear. Abajo, tres ovocitos fetales humanos ya degenerados. Los dos de los lados ya han sido fagocitados y el central ya necrosado lo está siendo. Ninguna ni sus células de la granulosa rodeándolos (6)

De ahí la importancia del estudio de los flujos vasculares en la medular del ovario en la mujer adulta.

- **La autólisis y fagocitación.** Acontece cuando no existe una capa de células de la granulosa que los rodea completamente. De alterarse esta el ovocito degenera y es fagocitado. Este fenómeno se exagera en casos de patologías de causa inmunológica o genética. Es el caso de las disgenesias gonadales (Fig. 3).

- **La Migración de los ovocitos a la superficie ovárica donde saltan y desaparecen.** Es el más importante en la vida intra uterina y continúa sólo hasta pocos meses después del nacimiento.

La confirmación ha venido de la mano de la microscopía electrónica de barrido de ovarios fetales. La superficie del ovario fetal en semana 28 es lisa y muestra entrantes (ovario girato) donde persisten, tras el nacimiento, restos del epitelio celómico. Sin embargo, cuando se amplía la imagen, se observa que muestra innumerables ovocitos que hacen resalte y que saltan a cavidad abdominal. Lo hacen de dos formas:

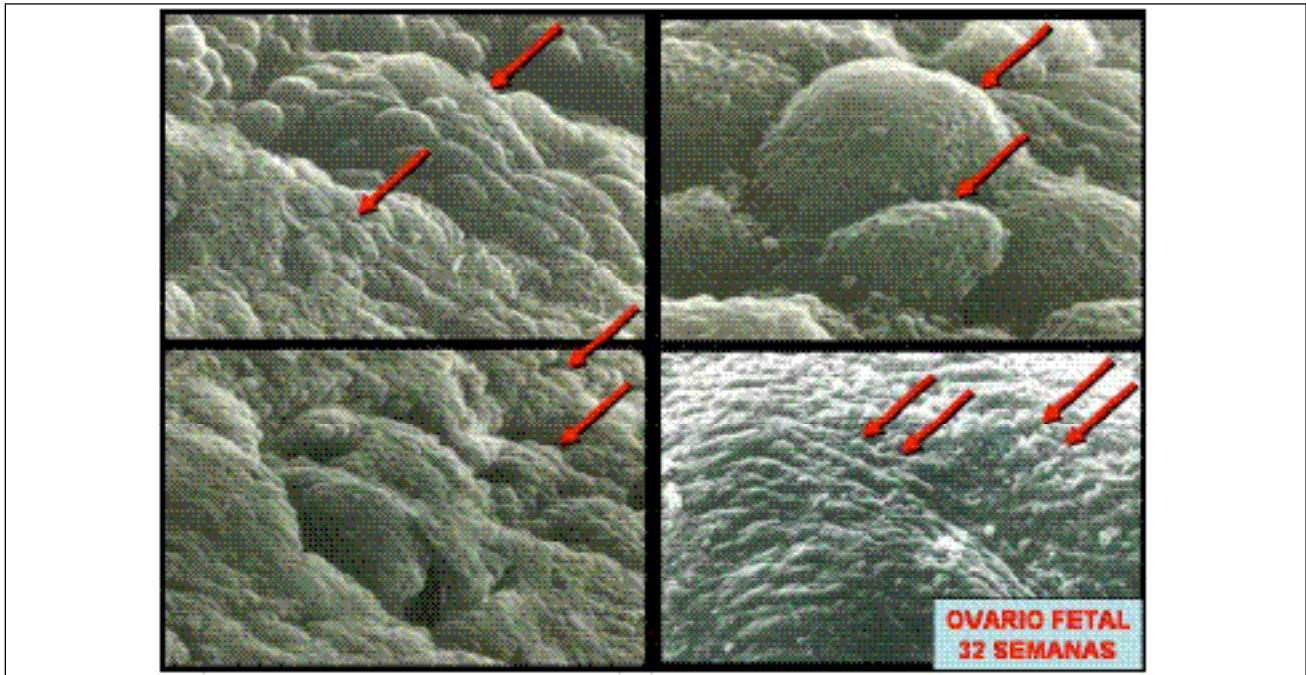


**Figura 4**

Microscopia electrónica de barrido de la superficie de un ovario fetal en semana 28. Se observan numerosos grupos de folículos primordiales saliendo de la superficie en grupos. Algunos de estos grupos (arriba e izquierda) semejan fresas o moras (6).

- Bien en grandes grupos a modo de racimos, que semejan a fresas o moras (Fig. 4), más típico de las semanas 24 a 32.

- Bien de forma aislada, pero ocupando grandes áreas y siendo, igualmente, numerosísimos los que saltan (Fig. 5).



**Figura 5**

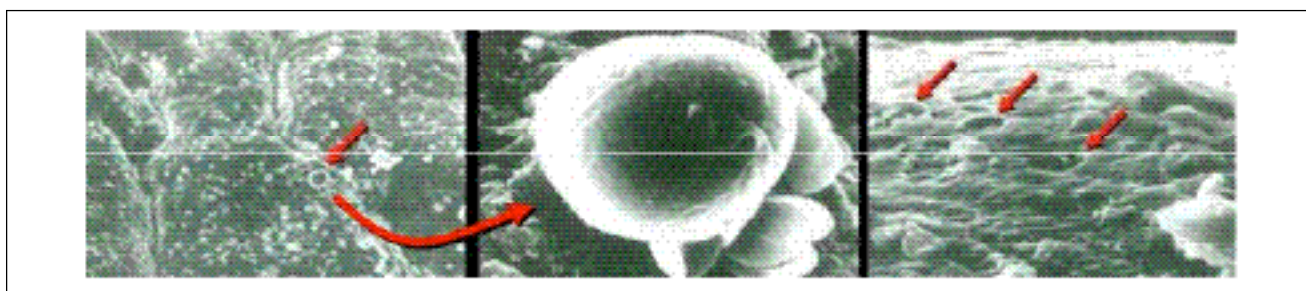
*Microscopia electrónica de barrido de la superficie de un ovario fetal en semana 32. Se observan numerosos folículos primordiales saliendo de la superficie en forma aislada. (Flechas) (6).*

El fenómeno se mantiene tras el nacimiento (Fig. 6), aunque ya de forma más selectiva y más común en la forma aislada. Finalmente, y en las zonas donde emergieron los folículos quedan lesiones en la superficie que semejan cráteres.

En resumen, el declive es permanente, mas acentuado en la vida intrauterina y muchísimo más en la época premenopáusica, pero persiste hasta cinco años después de la menopausia. Estos ovocitos restantes tienen unas características morfológicas y de calidad

diferentes, especialmente desde unos trece años antes de que la menopausia se instaure.

Queda claro que la importancia de estos procesos (y situaciones que los agraven), tanto en la vida pre como postnatal, en la determinación del pool folicular serán esenciales y que tienen lugar mediante una muerte celular programada o apoptosis. Pero se conoce que, las gonadotropinas, los estrógenos, los factores de crecimiento, las citoquinas, la reorganización de la actina del citoesqueleto y el óxido nítrico prote-



**Figura 6**

*Microscopia electrónica de barrido de la superficie de un ovario a los tres meses del nacimiento. Se siguen observando folículos primordiales saliendo de la superficie en forma aislada (izquierda y centro, flecha), pero en menor cuantía. En las zonas donde se ha producido la emigración quedan agujeros en la superficie que semejan cráteres (derecha, flechas) (6).*

gen frente a ésta. Al mismo tiempo, el factor de necrosis tumoral alfa, los andrógenos, las familias de los genes BCL2 e ICE la promueven (13).

Un pool inicial folicular disminuido o una tasa de atresia folicular aumentada, darán lugar a un agotamiento folicular prematuro.

### **ETIOLOGÍA DEL FALLO OVÁRICO PRECOZ**

Este fue definido por De Moraes-Ruehsen en 1967, como el cese no fisiológico de la menstruación antes de los 40 años y después de la menarquia (17, 18).

Los factores etiológicos han sido clasificados en (18):

### **DEPLECIÓN FOLICULAR**

- Pool folicular inicial deficiente:
  - Disgenesia gonadal pura.
  - Aplasia o hipoplasia tímica. La timectomía intraútero produce una dotación anormal de folículos primordiales.
  - Idiopática.
- Atresia folicular acelerada:
  - Alteraciones cromosómicas
    - Numéricas
      - \* Síndrome de Tumer
      - \* Mosaicismos
    - Estructurales
      - \* Delecciones del cromosoma X
- Galactosemia
- Agentes externos
  - \* Iatrogénicos (cirugía de trompas, ovario, embolizaciones que reducirían bien volumen ovárico, bien vascularización, quimioterapia dependiente de fármaco dosis y edad de la mujer, radioterapia pélvica superior a 600 cGrays).
  - \* Otros (tabaco, de enorme importancia, endometriosis, infecciones como la parotiditis, metales pesados, disolventes, pesticidas, plásticos y químicos industriales o la propia epilepsia).
- Alteraciones inmunológicas. Se asocia a enfermedades autoinmunes endocrinas (hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, Addison, Diabetes) como no endocrinas (candidiasis crónica, púrpura trombocitopénica, vitíligo, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, lupus, artritis reumatoide, Chron, síndrome de Sjogren, cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica activa autoinmune).
- Idiopáticas

### **DISFUNCION FOLICULAR**

- \* Alteraciones inmunológicas (autoinmunidad, ooforitis linfocítica).
- \* Déficit enzimáticos.
  - De 17 $\alpha$  hidrolasa.
  - De 17-20 desmolasa.
  - De colesterol desmolasa.
  - De galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa.
- \* Anomalías gonadotrópicas.
- \* Síndrome del ovario resistente.

### **IDIOPÁTICO**

Su incidencia se estima inferior al 1% de las mujeres menores de 40 años (18, 19).

Desde el punto de vista anatómico y funcional se han descrito dos variedades de fallo ovárico precoz:

- La afolicular, propia de las disgenesias gonadales, gonadoblastomas y hermafroditismos, donde existe una depleción total de los folículos, y
- La folicular, donde pueden detectarse algunas estructuras foliculares y en las que, teóricamente, puede reaparecer, en algunas ocasiones, cierta función ovárica. Dentro de esta se distinguen la ooforitis (a nivel folicular), los ovarios con pocos folículos y los ovarios con numerosos folículos (síndrome de ovarios resistentes o refractarios).

Es evidente que este puede ser producido por múltiples causas responsables de la progresiva, y a veces muy rápida, disminución y desaparición de los folículos o de la falta de respuesta de estos a los estímulos hormonales habituales.

En algunos casos existe historia familiar (19, 20), de aquí la importancia del conocimiento de los antecedentes al investigar la anamnesis.

Entre los factores etiológicos mencionados la *disminución en el pool original en la fase embrionaria*, no es bien conocido. Se habla tanto de una dotación inicial deficiente de folículos primordiales, lo más común, como de una tasa acelerada de atresia folicular. Se implican factores cromosómicos (disgenesias gonadales, etc.), enzimáticos e inmunológicos (hipoplasia o aplasia tímica).

Los mecanismos reguladores de la migración de las células germinales faltan por estar perfilados y una alteración en cualquiera de ellos puede resultar en una reducción de la población inicial o incluso en su ausencia total (disgenesias).

Es importante saber que estas pacientes no tienen por qué presentar necesariamente amenorrea primaria, ya que leves alteraciones pueden dar lugar a desarrollo de los caracteres secundarios, pubertad y fertilidad inicial.

*La atresia folicular acelerada, tanto prenatal como postnatal*, origina gónadas sin folículos o muy escasos y se involucran factores genéticos, enzimáticos, inmunológicos y agentes externos.

La reducción prematura de la población suele deberse a un incremento de la atresia folicular a través de un proceso de apoptosis programado. Este está mediado por numerosas moléculas del ovario fetal y del adulto con acción pro-apoptósica y pro-supervivencia, cuyo desequilibrio puede determinar el incremento de la tasa de atresia folicular.

Las alteraciones cromosómicas, tanto numéricas como estructurales, aparecen en un 20-50% de los casos. Caben resaltar el síndrome de Turner, la trisomía X presente en el 3,8% de mujeres con fallo ovárico prematuro, las alteraciones de los brazos cortos y largos, los isocromosomas y el síndrome del cromosoma X frágil, pero los más frecuentes son los mosaicismos (45XO/46XX; 45X/47XXX, 46XX/47XXX, etc.) con una incidencia que oscila entre el 5 y el 40%. En ellos el daño gonadal suele ocurrir una vez ha tenido lugar el desarrollo y la diferenciación del ovario y por ello, con frecuencia, queda algún grado de función folicular. También se imbrican defectos genéticos autosómicos.

Es necesaria la presencia de los dos cromosomas X para el desarrollo normal de la gónada, la ausencia de uno de ellos no interfiere en el proceso de la emigración de las células germinales primitivas, pero sí acelera la atresia, de forma que al nacimiento la gónada es disgenética y sinfolículos.

La Galactosemia, trastorno hereditario autosómico recesivo del metabolismo de los hidratos de carbono, por déficit de la enzima galactosa-1-fosfato-uridintransferasa produce alteraciones en la función ovárica en el 30-60% de los casos, pero se desconoce el mecanismo.

La presencia de folículos, en la disfunción folicular, no es sinónimo de función ovárica normal. Aunque muchas son desconocidas, conocemos algunas de sus causas tales como las alteraciones enzimáticas de la esteroidogénesis.

Numerosos estudios (19) han mostrado que la autoinmunidad es una de las causas potenciales. Las enfermedades autoinmunes endocrinas producen una regulación aberrante de la respuesta inmune, tanto de la inmunidad celular (células T, células NK), como de la humoral (anticuerpos) convirtiéndose el tejido endocrino en blanco del ataque autoinmunitario, resultando, finalmente, la destrucción de la glándula.

Parece que en la patogénesis de estos fallos endocrinos se requiere la participación conjunta de factores genéticos y ambientales (20-21).

Son numerosas las enfermedades autoinmunes capaces de actuar sobre el ovario (hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, candidiasis muco cutánea, miastenia gravis, enfermedad de Chron, vitíligo, anemia perniciosa, diabetes mellitus, lupus, artritis reumatoide, etc).

Son conocidos casos de presencia de anticuerpos circulantes frente al receptor de la FSH, de la LH, anti-zona pelúcida, etc.

A pesar de todo ello, se desconoce el mecanismo implicado en la autoinmunidad contra el ovario.

Finalmente, cuando no se encuentra una causa, y son muchos los casos, se denominan idiopáticos. Algunos son transitorios y la paciente recupera la función ovárica de forma espontánea, incluso quedan gestantes, si bien es frecuente que vuelva a repetirse el fallo ovárico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Bukman A, Heineman MJ.:** Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Human Reprod Update.* 2001; 7: 581- 590.
2. **Tarin JJ, Ruiz A, Miró F, Bonilla-Musols F, Pellicer A.:** Failed in vitro fertilization of human oocytes: a cytogenetic analysis. *Fertil Steril* 1991; 56: 290-295.
3. **Pellicer A, Rubio C, Vidal F, Remohi J.:** In vitro fertilization plus preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent miscarriage: an analysis of chromosome abnormalities in human preimplantation embryos. *Fertil Steril* 1999; 71: 1033-1039.
4. **Scheffer GJ, Brockmans FJM, Dorland M et al.:** Antral follicle counts by transvaginal sonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 845-851.
5. **Navot D, Drews MR, Bergh PA, et al.:** Age related decline in female fertility is not due to diminishing capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil. Steril* 1994; 61: 97-1001.
6. **Bonilla-Musoles E.:** Embriología y Anatomía del ovario. *Rev Esp Obstet Ginecol* 1974a; 31: 675-714.
7. **Block E.:** Quantitative morphological investigations of the follicular system in women. Variations at different ages. *Acta Anat.* 1952; 14: 108-123.
8. **Baker TG.:** A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc. R. Soc. London Biol. J.* 1963; 158: 417-433.
9. **Bonilla-Musoles F, Renau J, Hernandez-Yago J, Torres JV.:** How do oocytes disappear? *Arch. Gynaekol.* 1974b; 218: 233-241.
10. **Menken J, Trusell J, Larsen U.:** Age and Infertility *Science* 1986; 233: 1389-1394.
11. **Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, et al.:**

Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life.: implications for forecasting menopause. *Human Reprod* 1992; 7: 1342-1346.

12. **Blumenfeld Z, Haim N.:** Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Ann Med.* 1997; 29: 199-206.
13. **Kaipia A, Hsueh AJ:** Regulation of ovarian follicle at resis. *Ann Rev Physiol* 1997; 59: 349-363.
14. **Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C.:** The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1B, Interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999; 71: 482-489.
15. **Casañ EM, Raga F, Bonilla-Musoles F, Poland ML.:** Human oviductal gonadotrophin-releasing hormone: Possible implications in Fertilization, early embryonic development and implantation. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2000; 85: 1377-1381.
16. **Pellicer A, Ballester MJ, Serrano MD, Mir A, Serra V, Remohi J, Bonilla-Musoles F.:** Aetiological factors involved in the low response to gonadotrophins in infertile women with normal basal FSH levels. *Human Reprod.* 1994; 9: 906-911.
17. **Sherman BM, Wallace RB, Treloar AD.:** The menopausal transition: endocrinological and epidemiological considerations. *J. Biosoc. Sci. Suppl.* 1979; 6: 19-35.
18. **Castelo-Branco CA, Del Rio M, Colodrón M.:** Fallo ovárico prematuro. In: *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción.* Cabero, L and Cabrillo E (Ed.). Panamericana Publish. Madrid, 2003, Vol II, 1344-1350.
19. **Coulam CB, Stringfellow N, Hoefnagel D.:** Evidence for a genetic factor in the etiology of the premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1983; 40: 693-695.
20. **Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF.:** Incidence of premature ovarian failure *Obstet Gynecol.* 1986; 67: 604-606.
21. **Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA.:** Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18: 107-134.
22. **Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G.:** Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles.