

Significato clinico dei markers di riserva ovarica

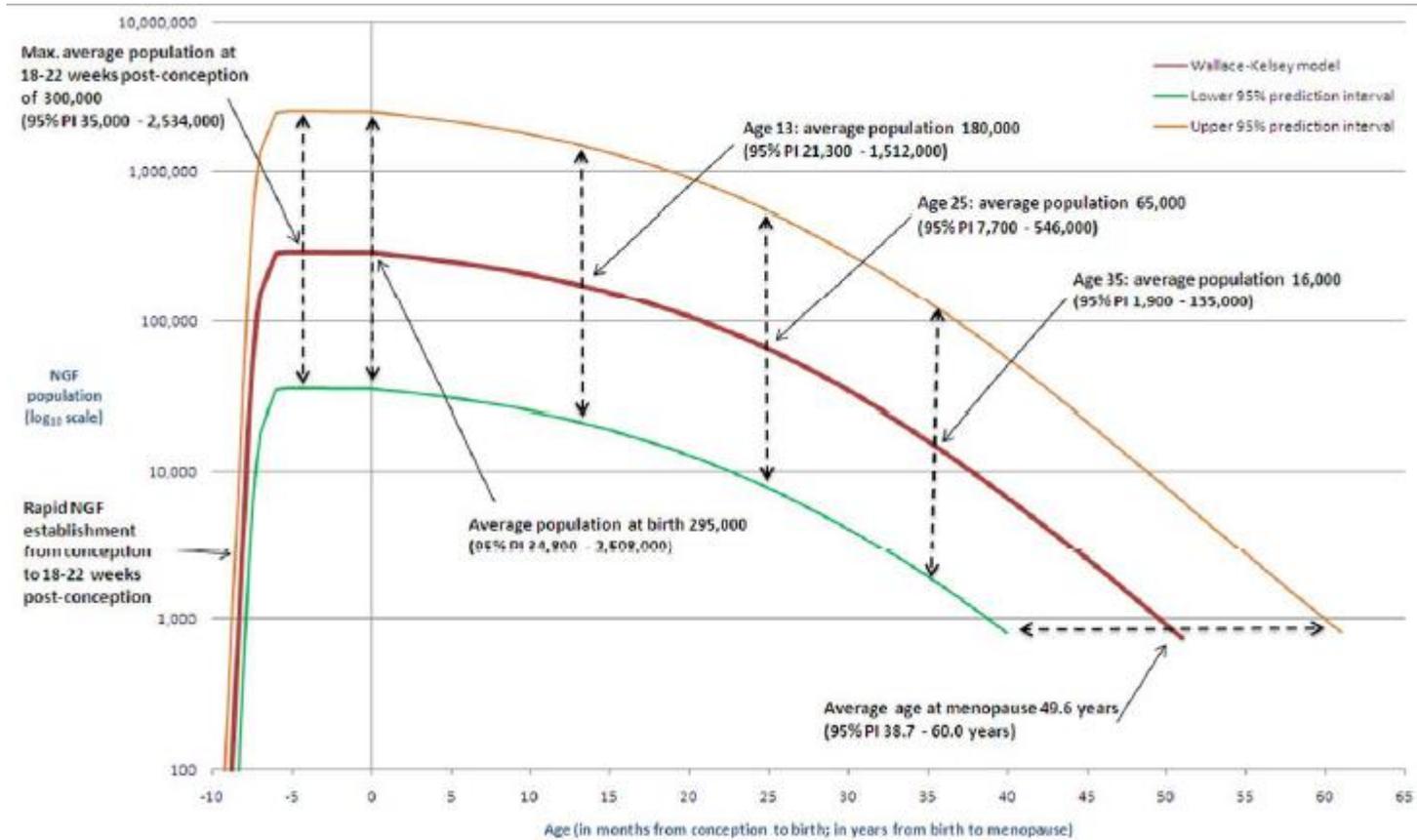
Dott.ssa Maria Giovanna Imbrogno, Dott.ssa Giovanna Sighinolfi

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Il decadimento della riserva ovarica

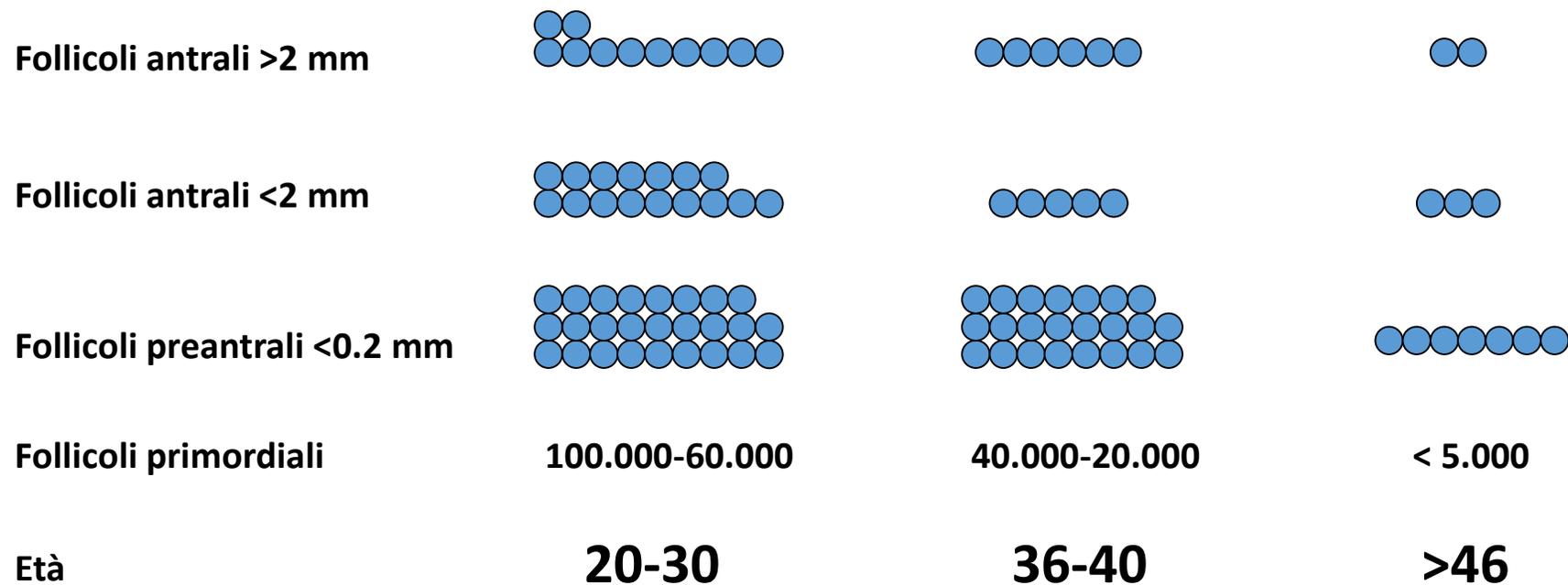
Il modello asimmetrico double Gaussian di Wallace

N=325



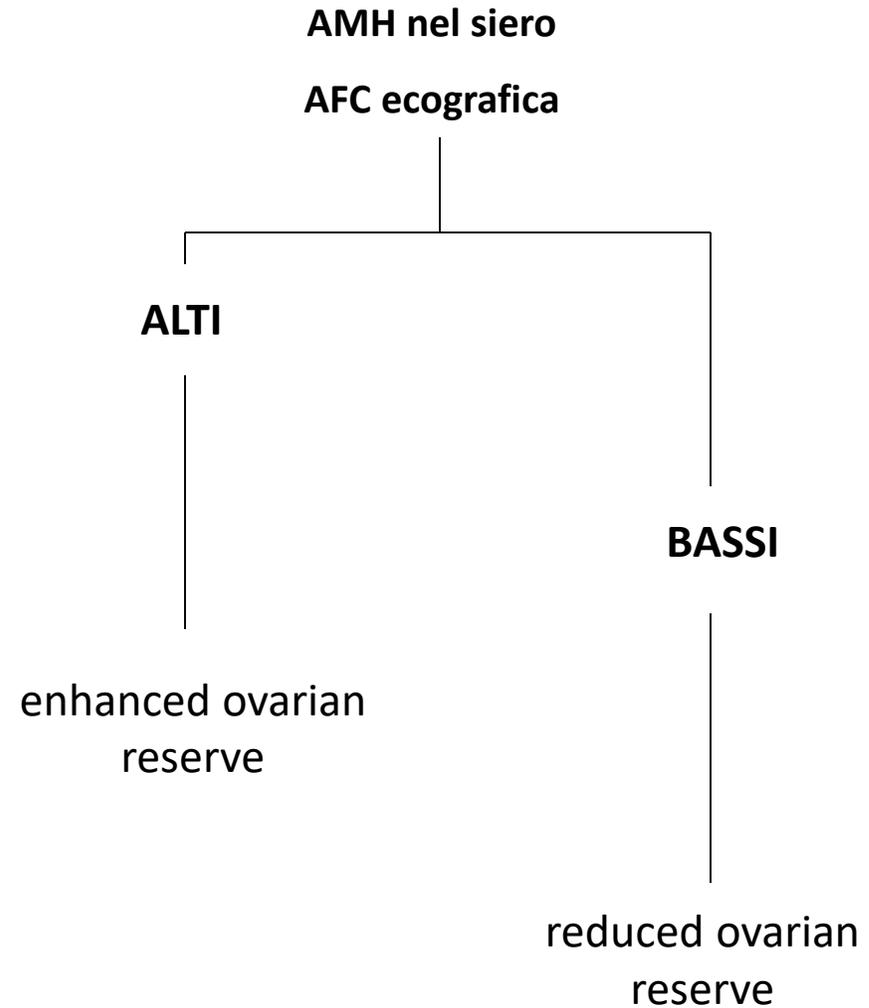
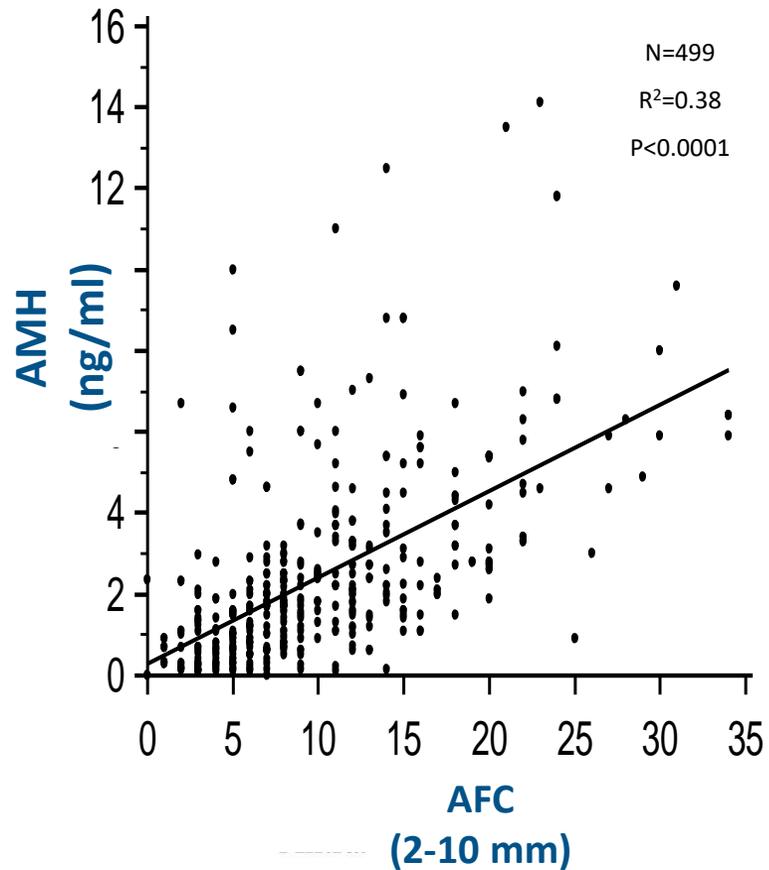
estimate that for 95% of women by the age of 30 years only 12% of their maximum pre-birth NGF population is present and by the age of 40 years only 3% remains

Le varie popolazioni follicolari sono in rapporto pressoché costante



La relazione fra AMH o AFC e la RO è alla base della loro applicazione clinica

AMH e AFC ci danno le stesse informazioni



Applicazioni cliniche dei markers di riserva ovarica

- Predizione dell'età della menopausa
- Predizione della risposta ovarica in IVF
- Predizione della prognosi in IVF
- Diagnosi e gestione della PCOS
- Predizione della fertilità spontanea

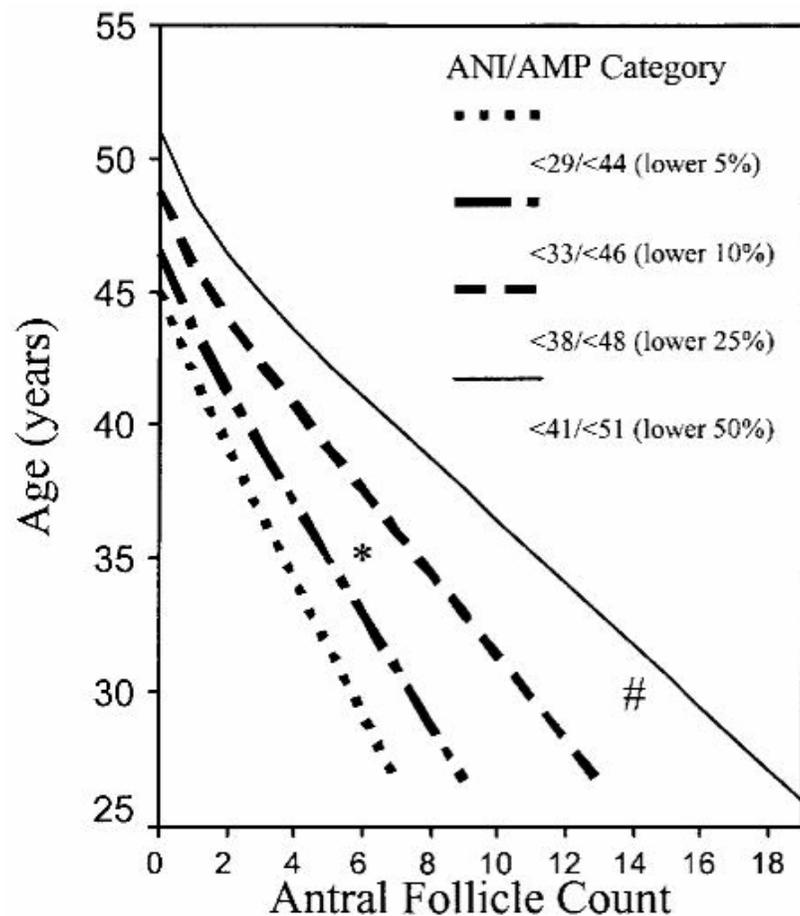
Predizione dell'età della menopausa

AFC e AMH correlano con l'età della menopausa

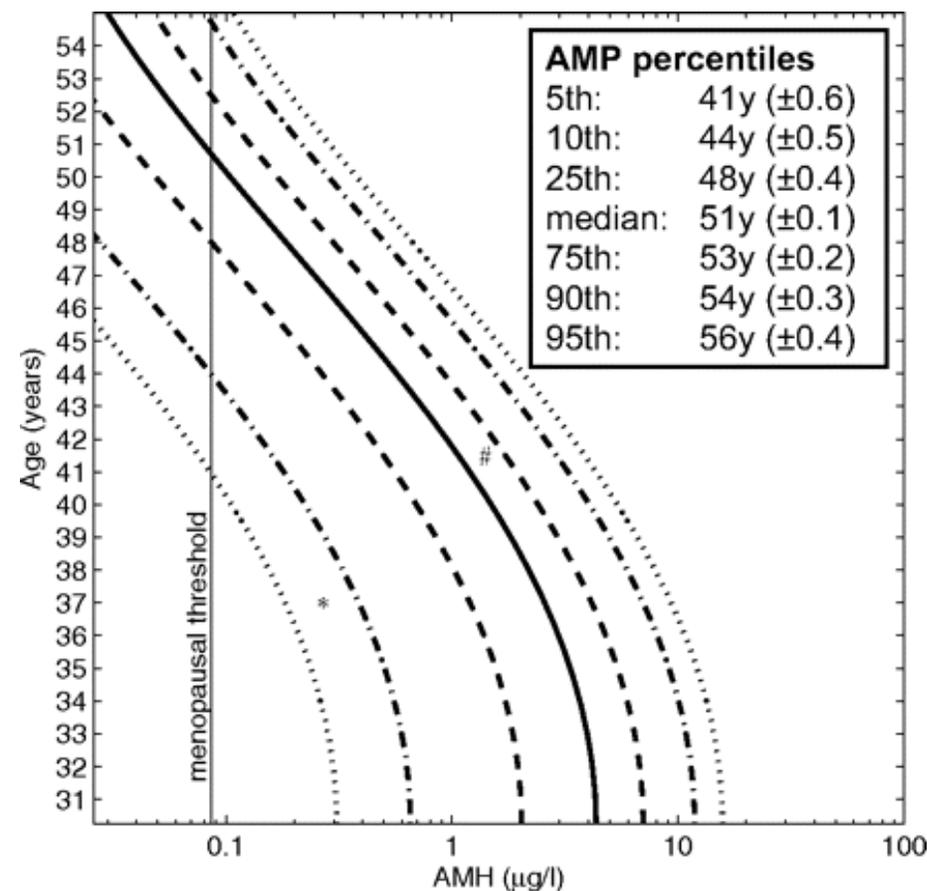
2 gruppi:

regularly cycling fertile volunteers

17357 menopausal women participating in the Prospect-EPIC study



Broekmans, 2004



Van Disseldorp, 2008

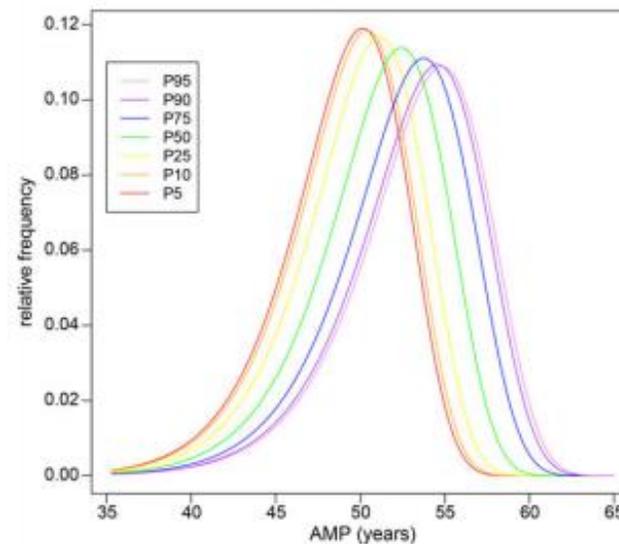
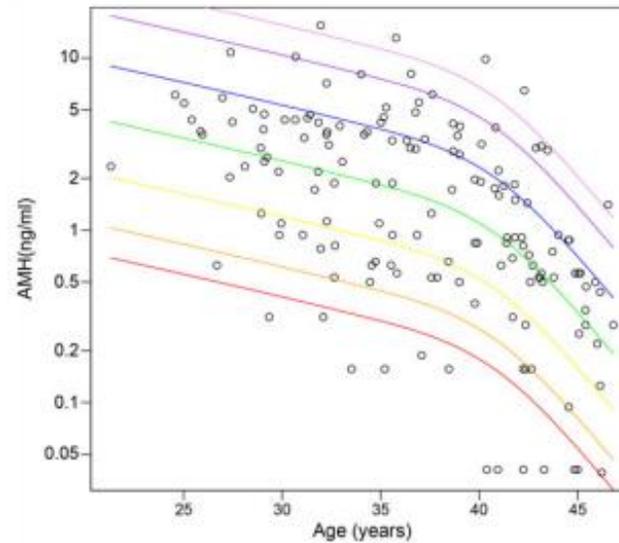
Does anti-Müllerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort study

M. Depmann^{1,*}, M.J.C. Eijkemans², S.L. Broer¹, G.J. Scheffer¹,
I.A.J. van Rooij¹, J.S.E. Laven³, and F.J.M. Broekmans¹

Studio prospettico
216 donne (21-46 anni)

T1 → FSH, AMH, AFC

T2 (10-20 anni dopo) → questionario per stato menopausale



Il valore aggiunto dell' AMH nel predire la menopausa

N= 1163 donne di età 20-59 anni (media 41 y)
Follow up 10 anni

| | Campione totale | 20-43 anni e normomestruate |
|-----------------|-----------------|-----------------------------|
| | C- stat | C-stat |
| Etá da sola | 0,88 | 0,79 |
| Modello con AMH | ➔ 0,91 | ➔ 0,87 |

Il rischio di entrare in menopausa nei successivi 10 anni è del 14% piú alto nelle donne giovani e normomestruate



L'AMH è in grado di predire la menopausa <45 anni

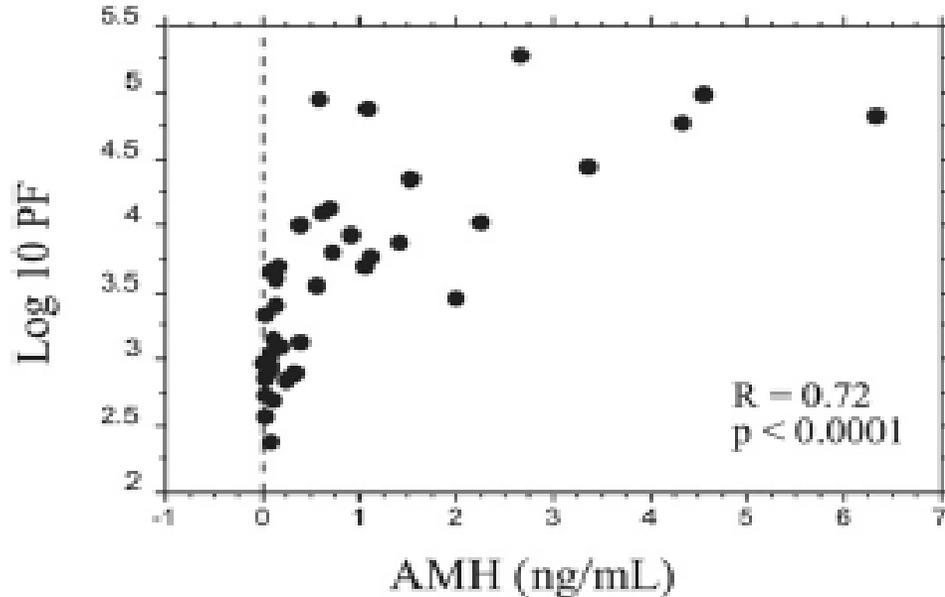
15000 donne (32-44 anni)

T1 → misurazione AMH



Follow up 15 anni

T2 → incidenza di menopausa precoce



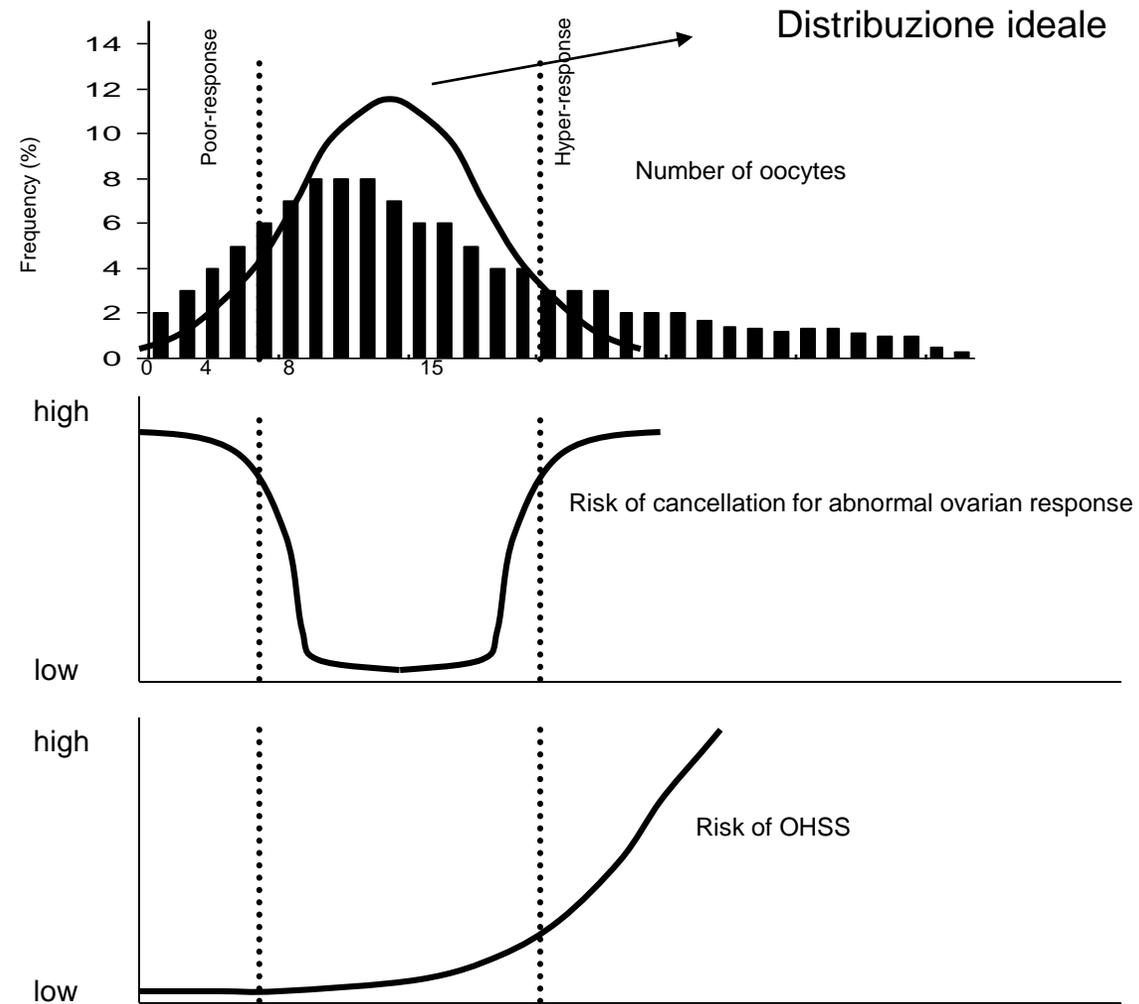
---- donne con menopausa over 45 anni

— donne con menopausa <45 anni

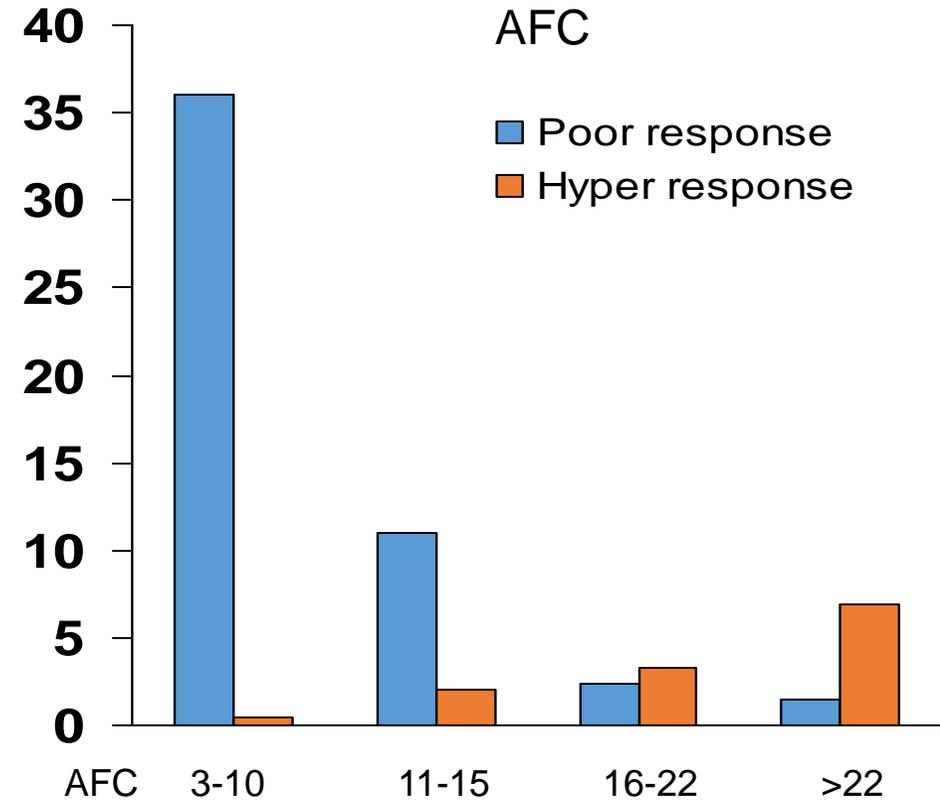
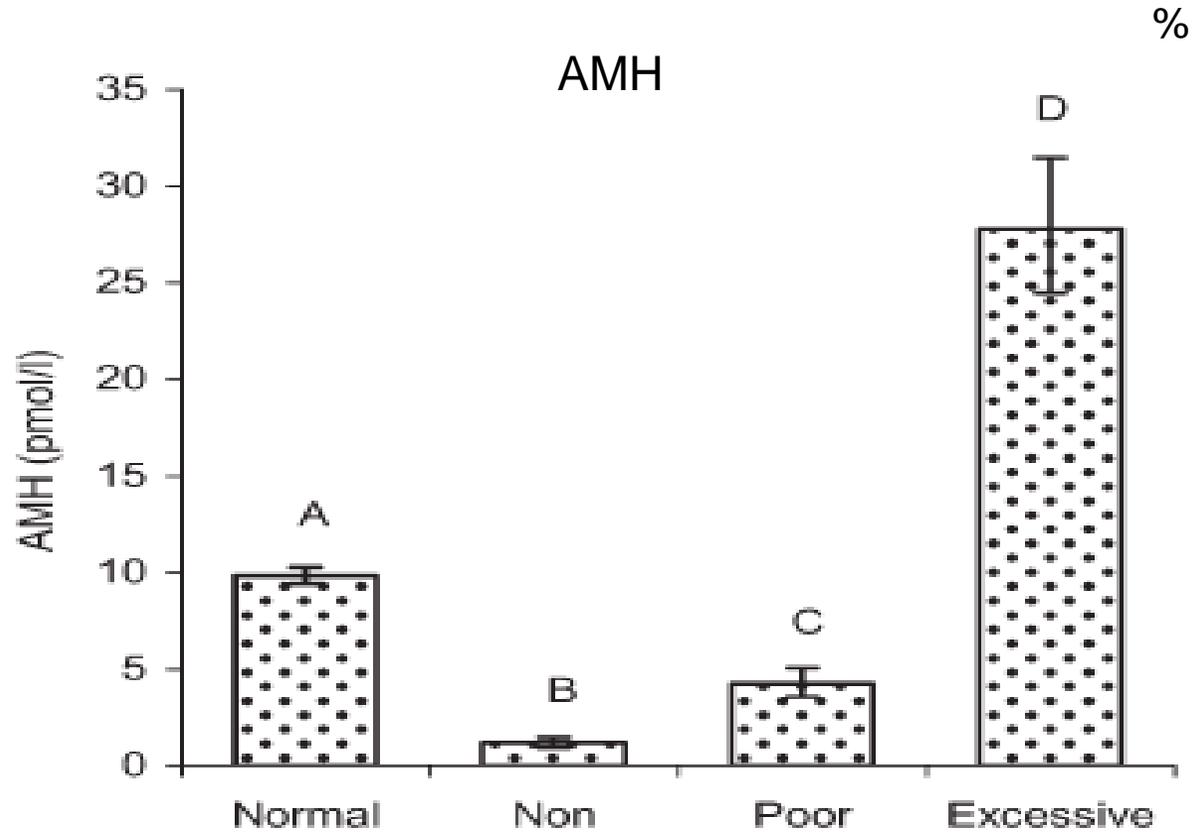
A una riduzione di 0,1 ng/ml di AMH corrisponde un aumento del rischio del 14%

Predizione della risposta ovarica in IVF

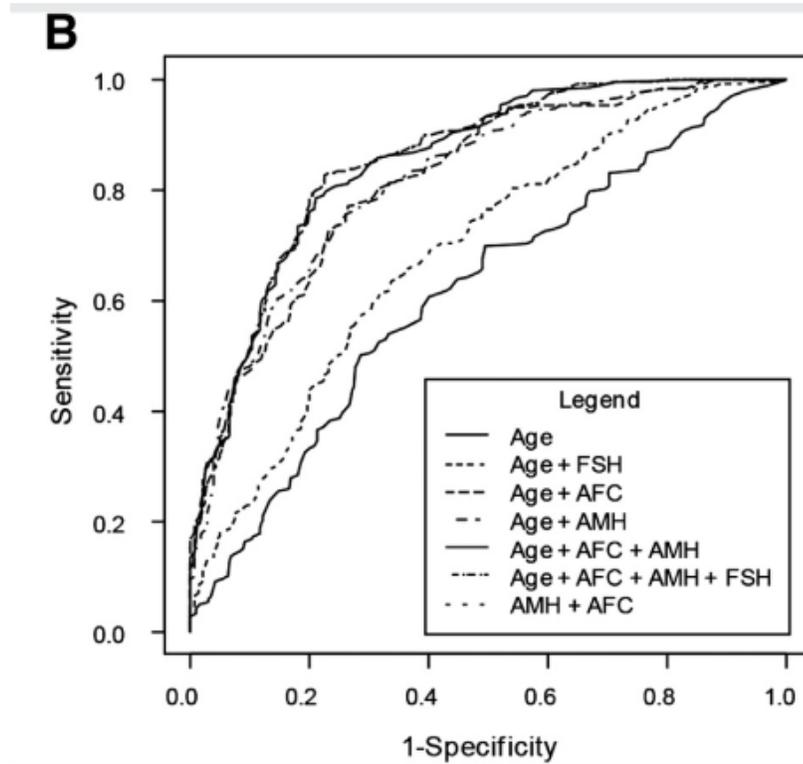
Ideale vs attuale risposta ovarica alla stimolazione



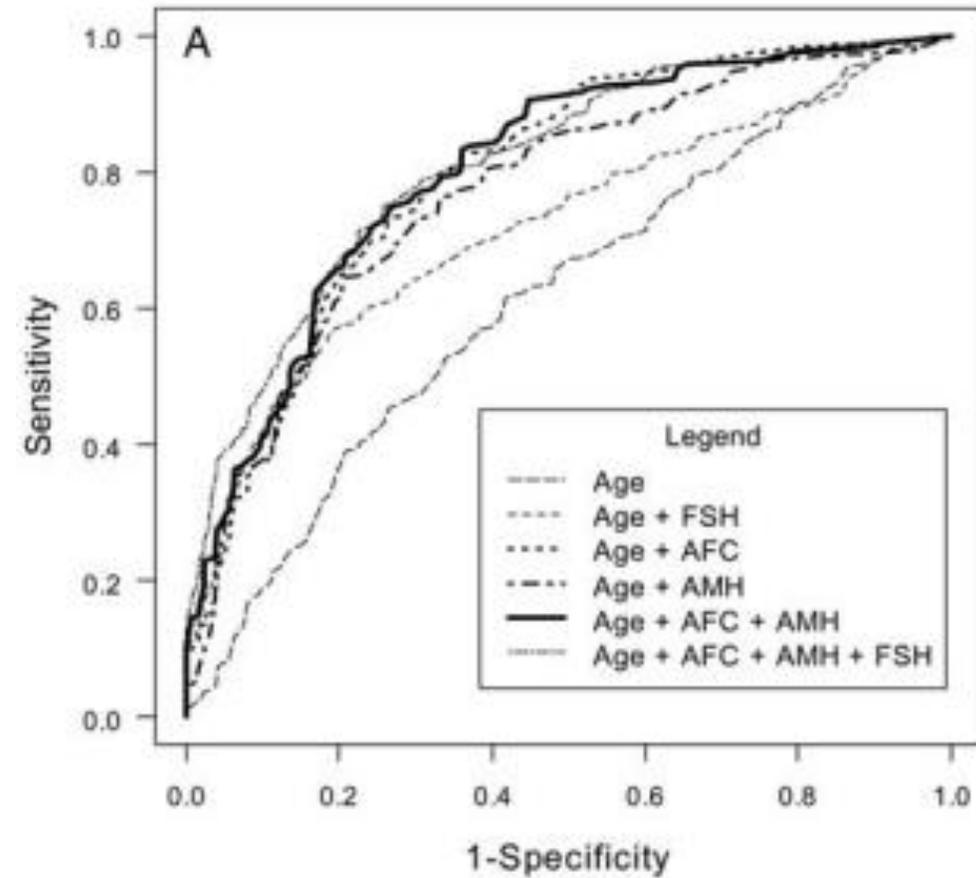
AMH and AFC predicono l'intero spettro della risposta ovarica



AMH and AFC predicono la poor e la hyper response



Predizione OHSS



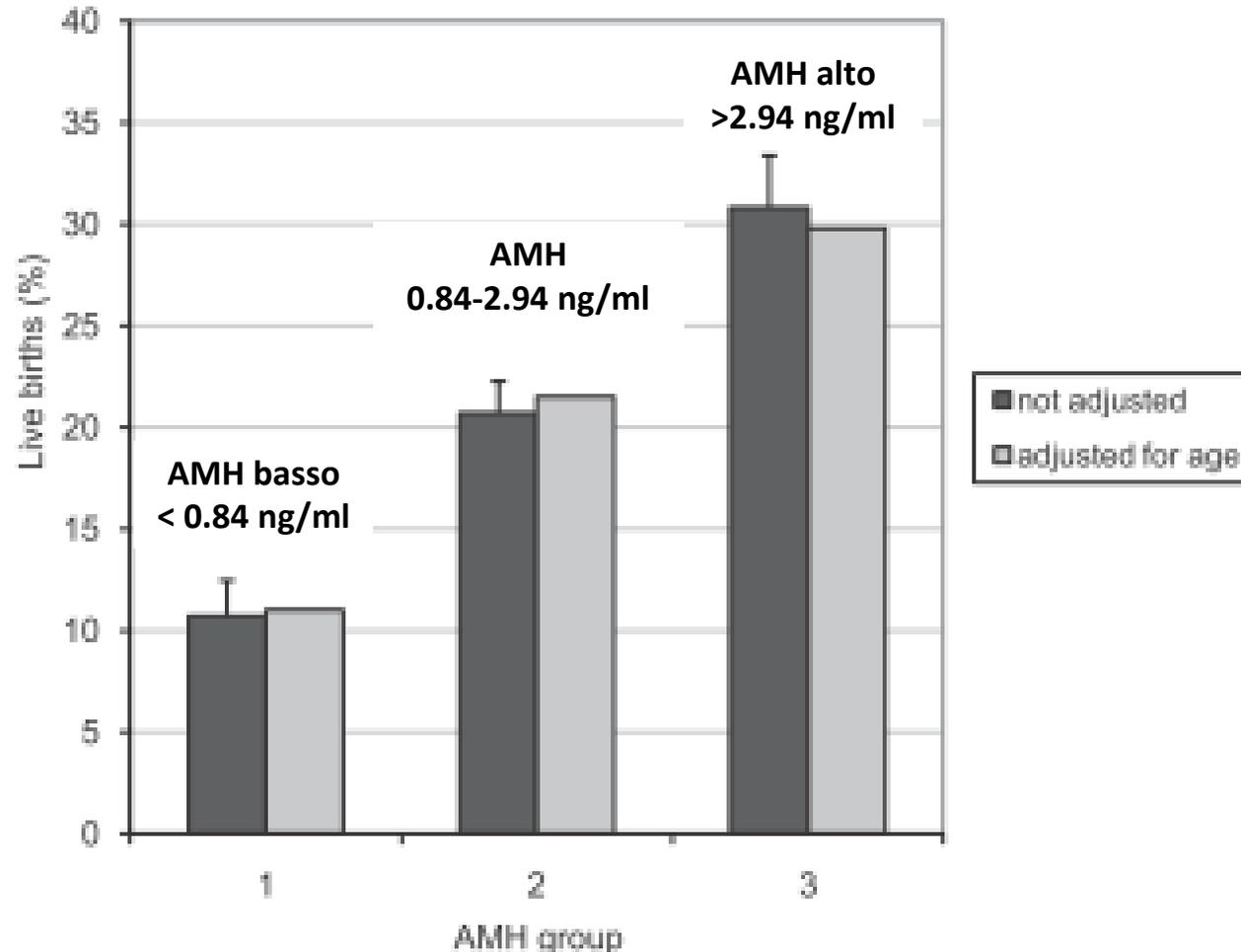
Predizione della poor response

Predizione della prognosi in IVF

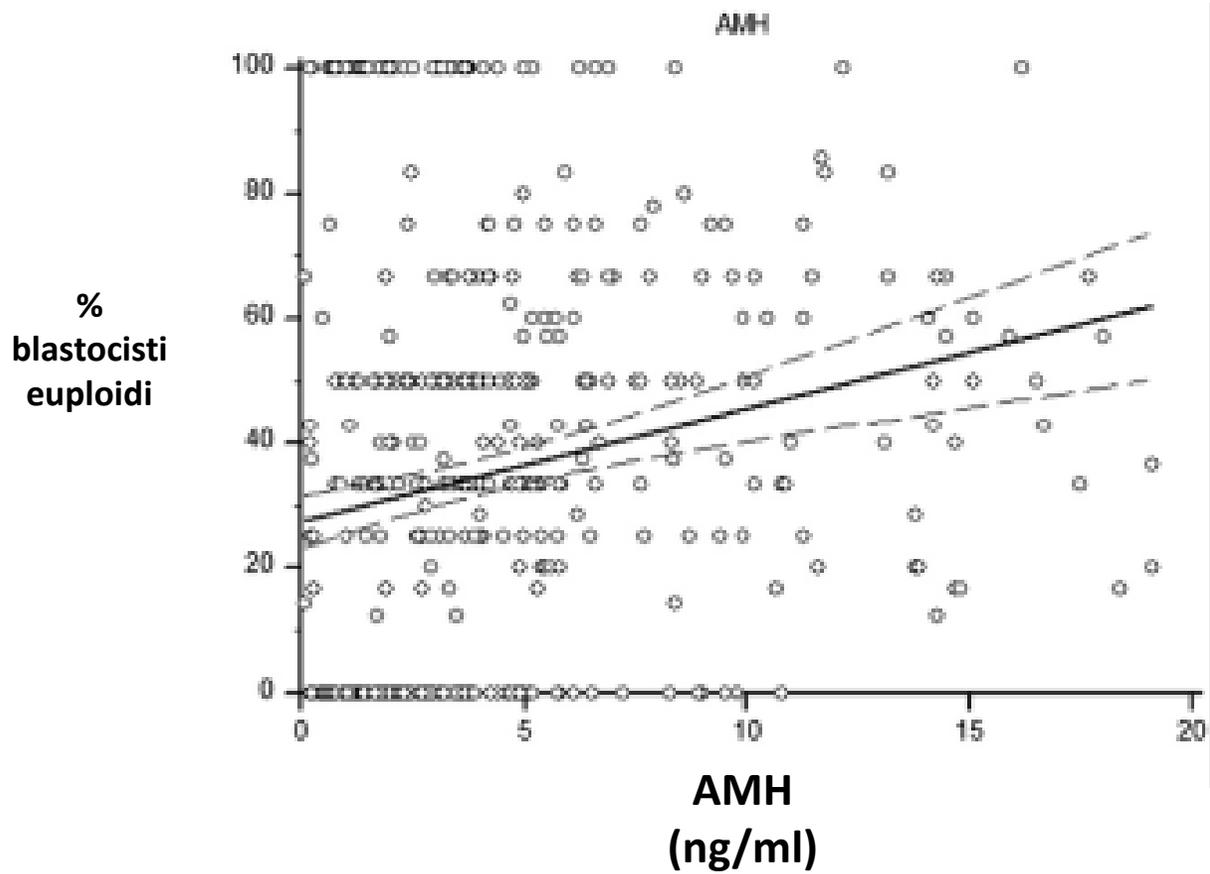
Antimüllerian Hormone Levels Are Strongly Associated With Live-Birth Rates After Assisted Reproduction

Thomas Brodin, Nermin Hadziosmanovic, Lars Berglund, Matts Olovsson, and Jan Holte

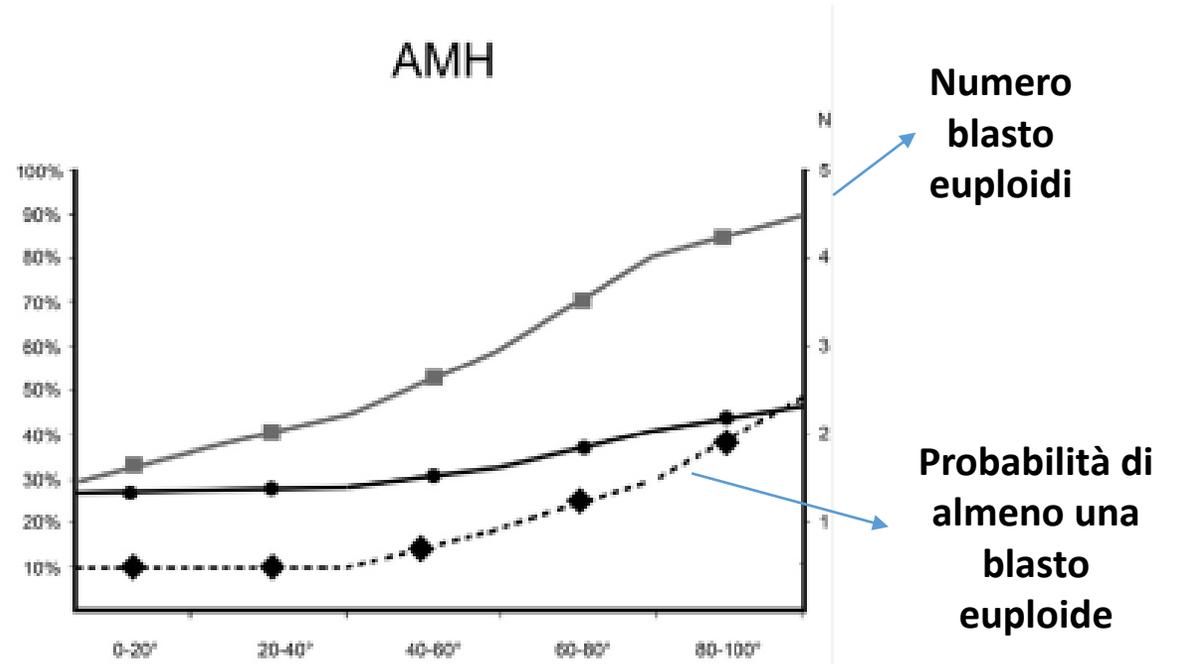
Studio prospettico
1230 cicli IVF
Età media 36 ± 4.2 y



L'AMH predice il numero di blastocisti euploidi

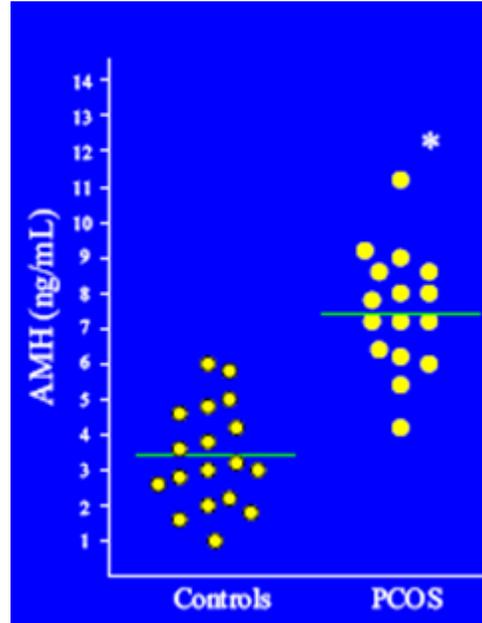


578 coppie sottoposte a IVF+PGS
Età media: 37.6 ± 4.1 y



Diagnosi e gestione della PCOS

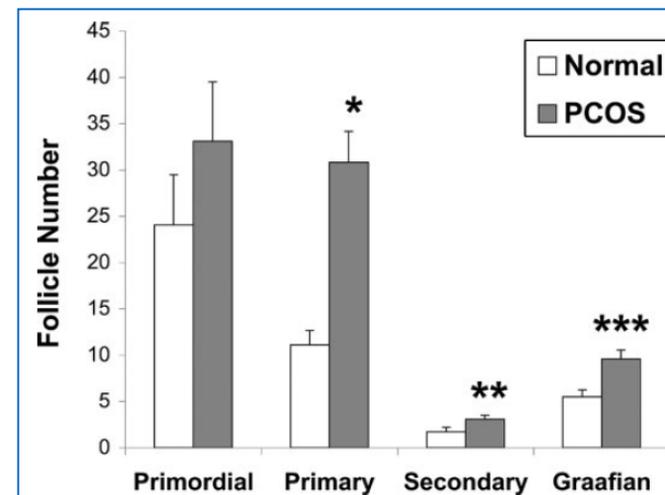
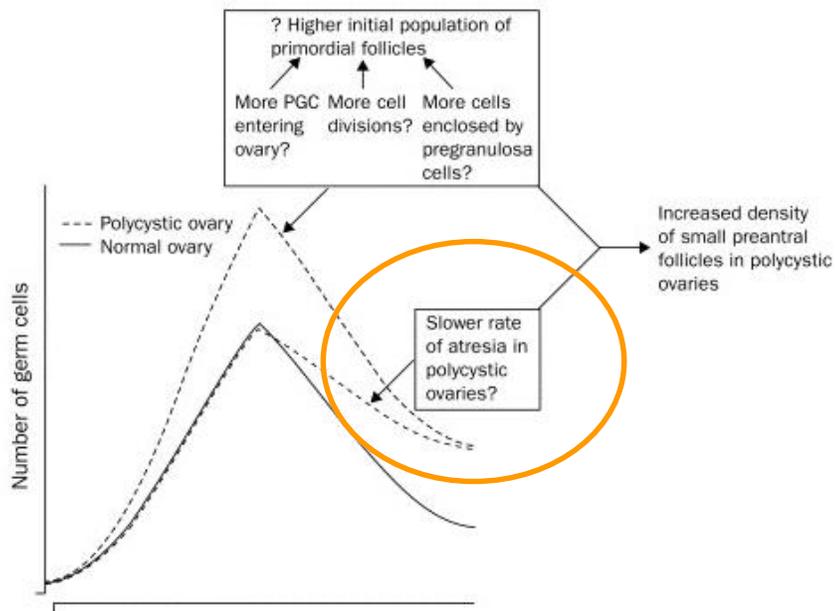
Il valore di AMH è aumentato in PCOS



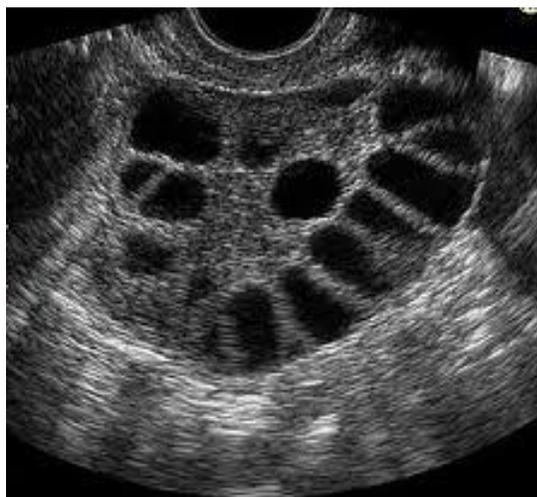
La Marca ,HR 2006

| author | year | No. | Fold increase in AMH |
|------------|------|-----|----------------------|
| Cook | 2002 | 47 | 3 |
| Pigny | 2003 | 104 | 3,5 |
| Laven | 2004 | 109 | 5,5 |
| Piltonen | 2005 | 170 | 5,7 |
| Eldar-Geva | 2005 | 52 | 3,5 |
| La Marca | 2006 | 34 | 4 |
| Wachs | 2007 | 27 | 5 |

PCOS è associato ad un aumento nel numero dei follicoli che producono AMH



Maciel et al., 2004



↑ AFC

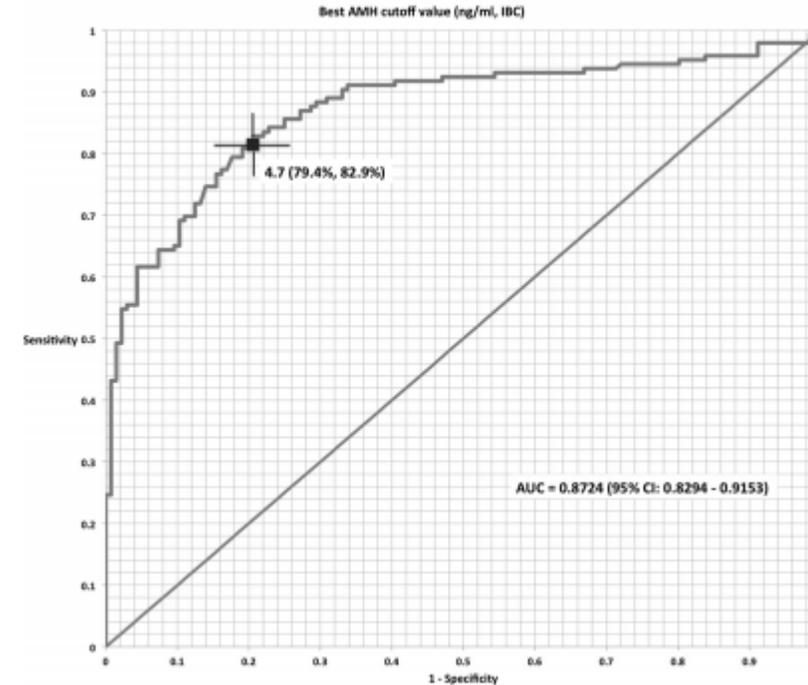


↑ AMH

Can Anti-Müllerian Hormone Predict the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome? A Systematic Review and Meta-Analysis of Extracted Data

Stamatina Iliodromiti,* Thomas W. Kelsey,* Richard A. Anderson, and Scott M. Nelson

55 studies included



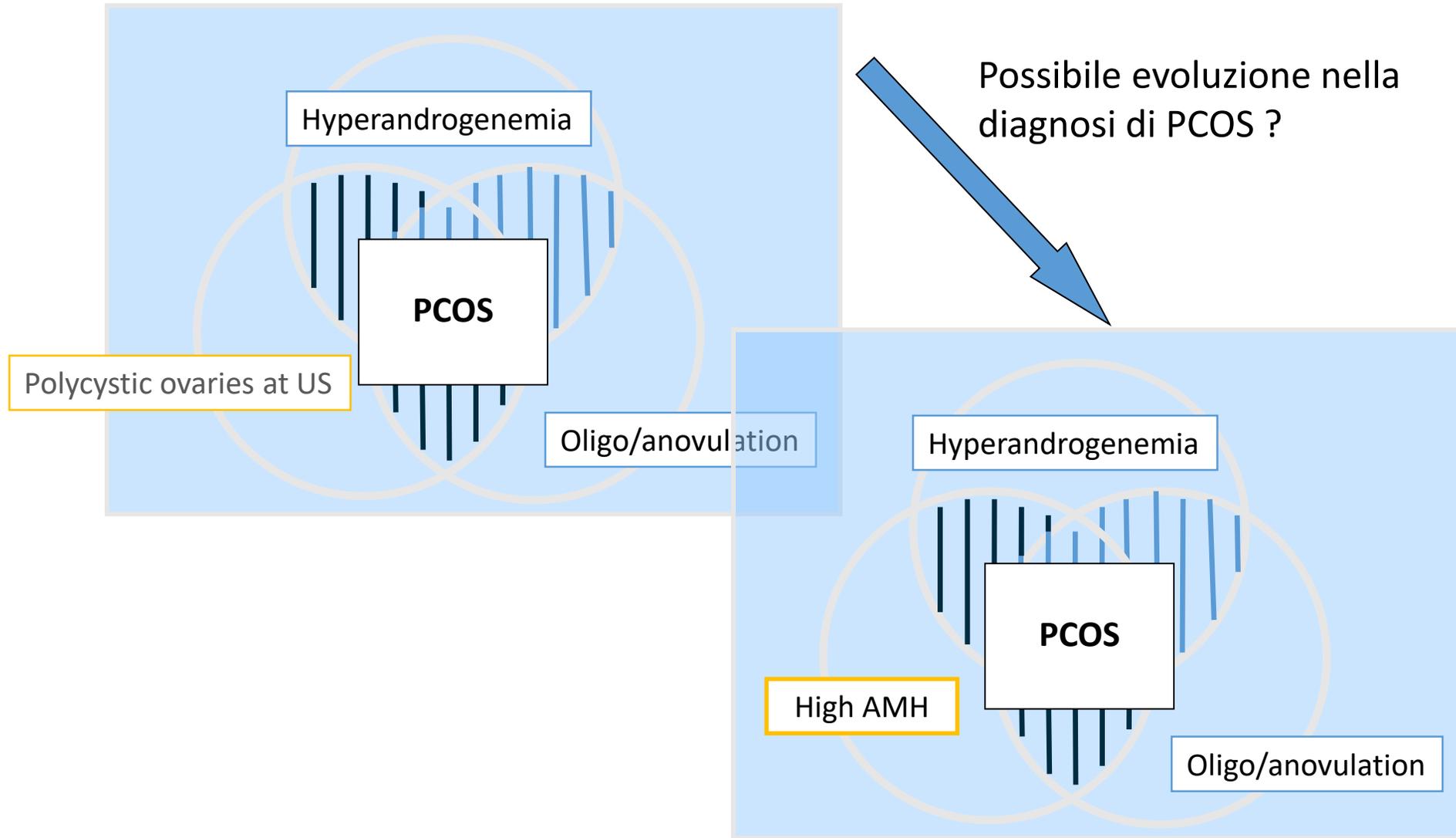
Sensitivity and Specificity of AMH-based PCOS Diagnosis

| AMH Cutoff, ng/mL | Specificity | | | Sensitivity | | |
|-------------------|-------------|---------------|-------------|-------------|---------------|-------------|
| | Low 95% CI | Median 95% CI | High 95% CI | Low 95% CI | Median 95% CI | High 95% CI |
| 2 | 31.6 | 39.7 | 47.8 | 89.0 | 93.2 | 97.3 |
| 3 | 50.7 | 59.6 | 67.7 | 87.0 | 91.8 | 96.6 |
| 4 | 65.4 | 73.5 | 80.1 | 80.1 | 85.6 | 91.1 |
| 4.7 | 72.1 | 79.4 | 86.0 | 76.7 | 82.9 | 89.0 |
| 5 | 75.0 | 81.6 | 88.2 | 72.6 | 79.5 | 85.6 |
| 6 | 83.1 | 89.0 | 94.1 | 61.6 | 69.2 | 76.7 |

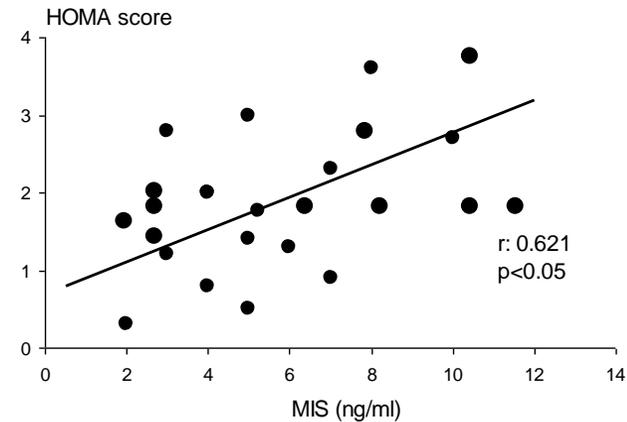
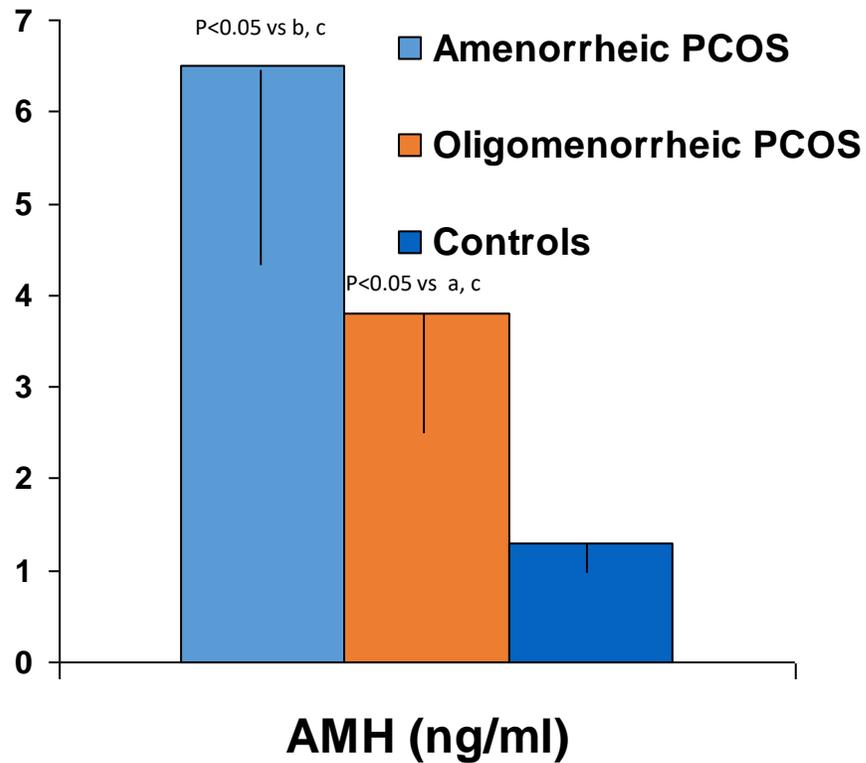
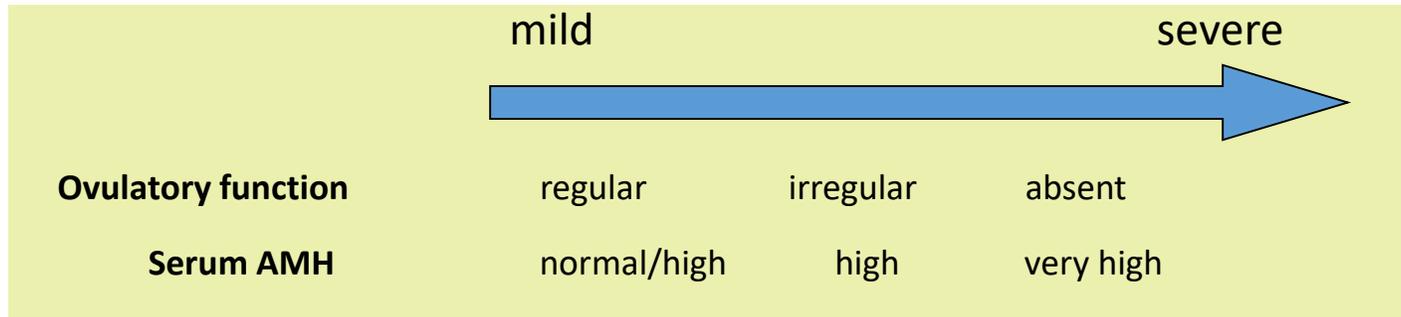
Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)

The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group

Correspondence to: Bart C.J.M.Fauser, Center of Reproductive Medicine, Erasmus Medical Center, 3015 GD Rotterdam, The Netherlands. E-mail: b.fausser@erasmusmc.nl



Più alto l'AMH, più severa la sindrome

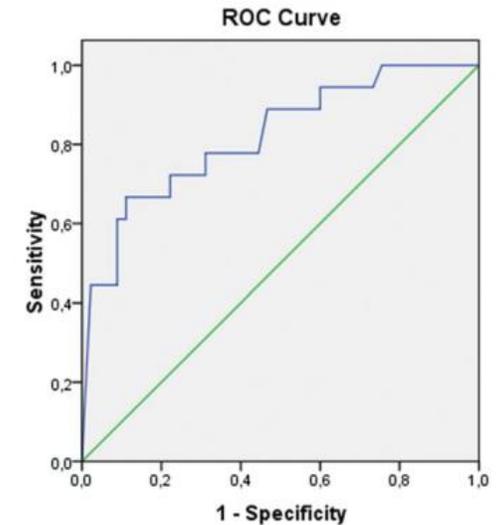
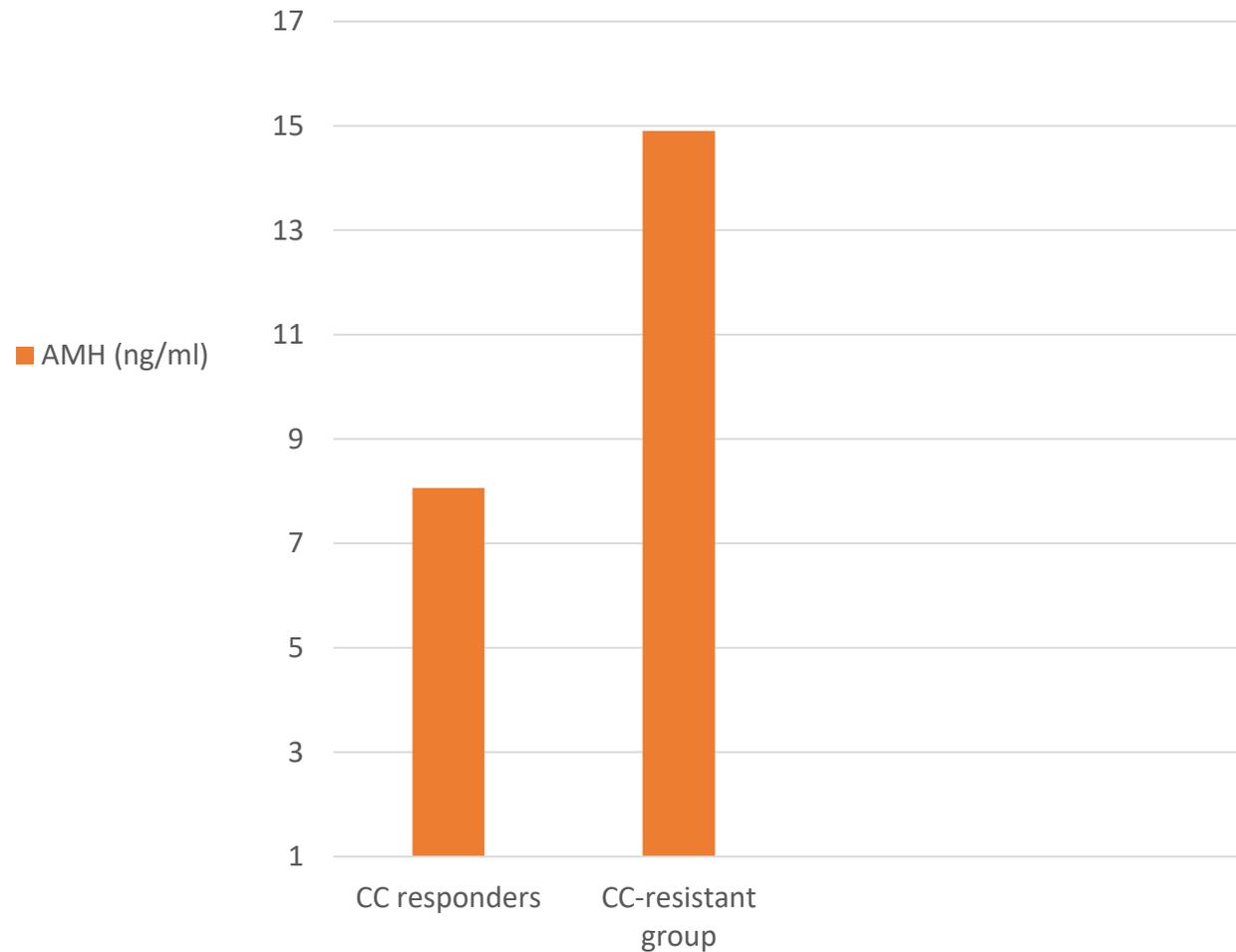


AMH predice il ripristino dell'ovulazione con clomifene citrato

Studio prospettico

N= 90 donne con anovulazione da PCOS

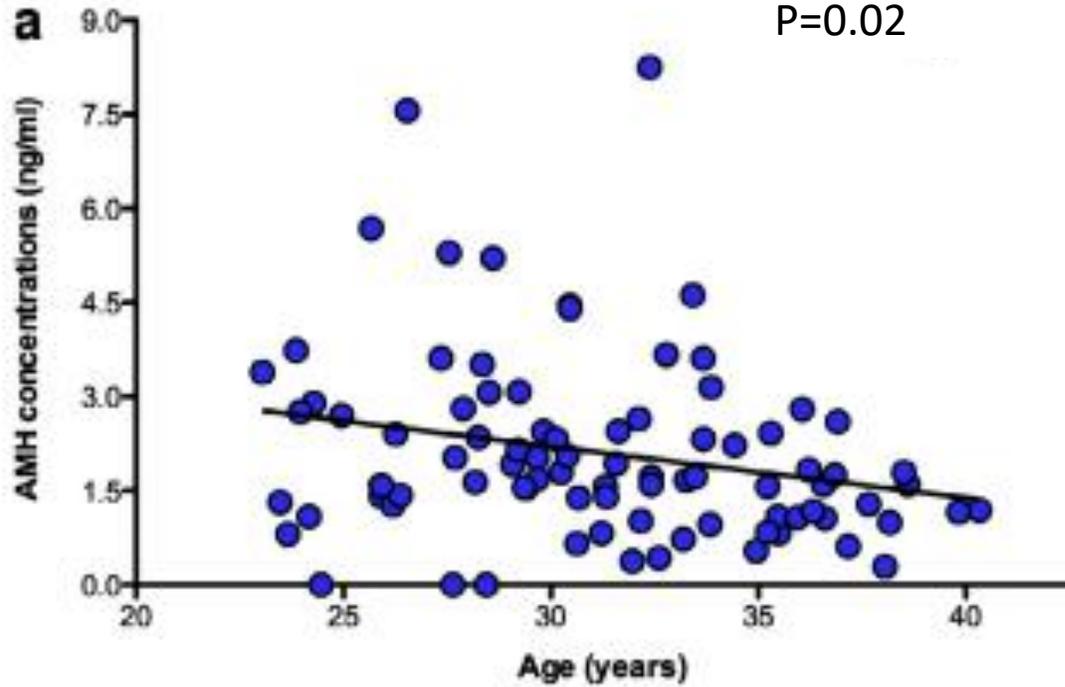
CC 50-150 mg per almeno 3 cicli



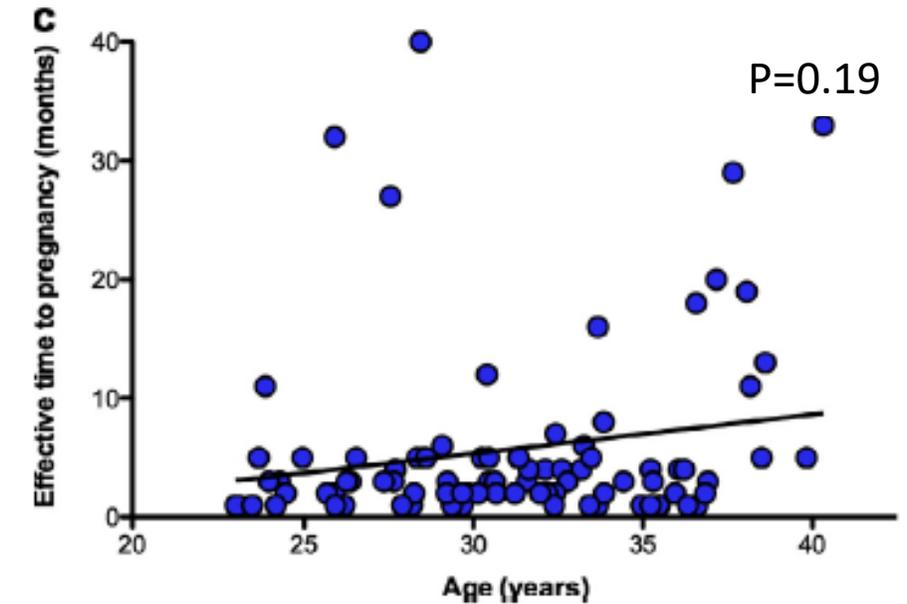
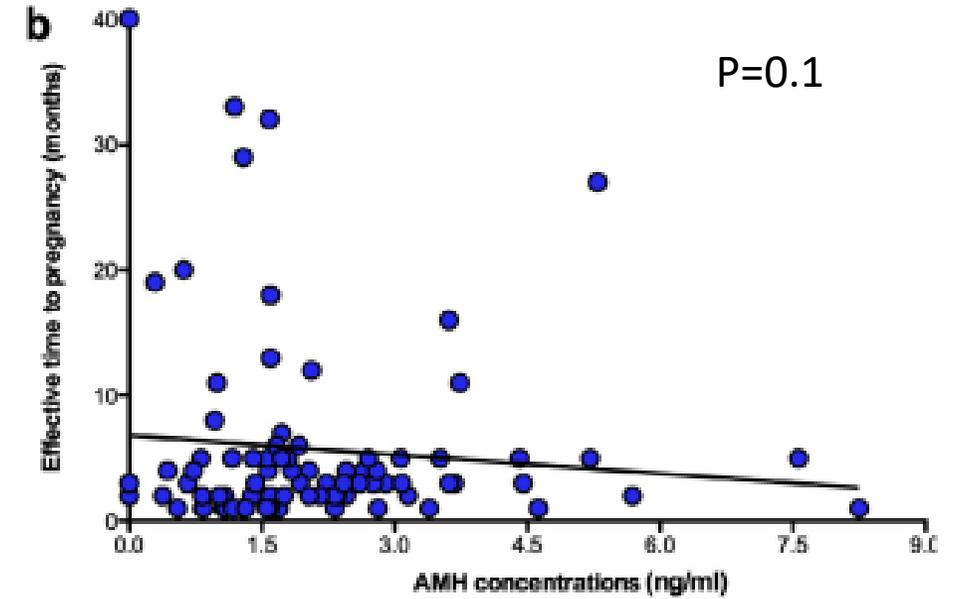
Predizione della fertilità spontanea

AMH concentration is not related to effective time to pregnancy in women who conceive naturally

Streuli, RBMonline, 2013



Studio retrospettivo
87 donne fertili 23-41 anni



Prospective time-to-pregnancy study

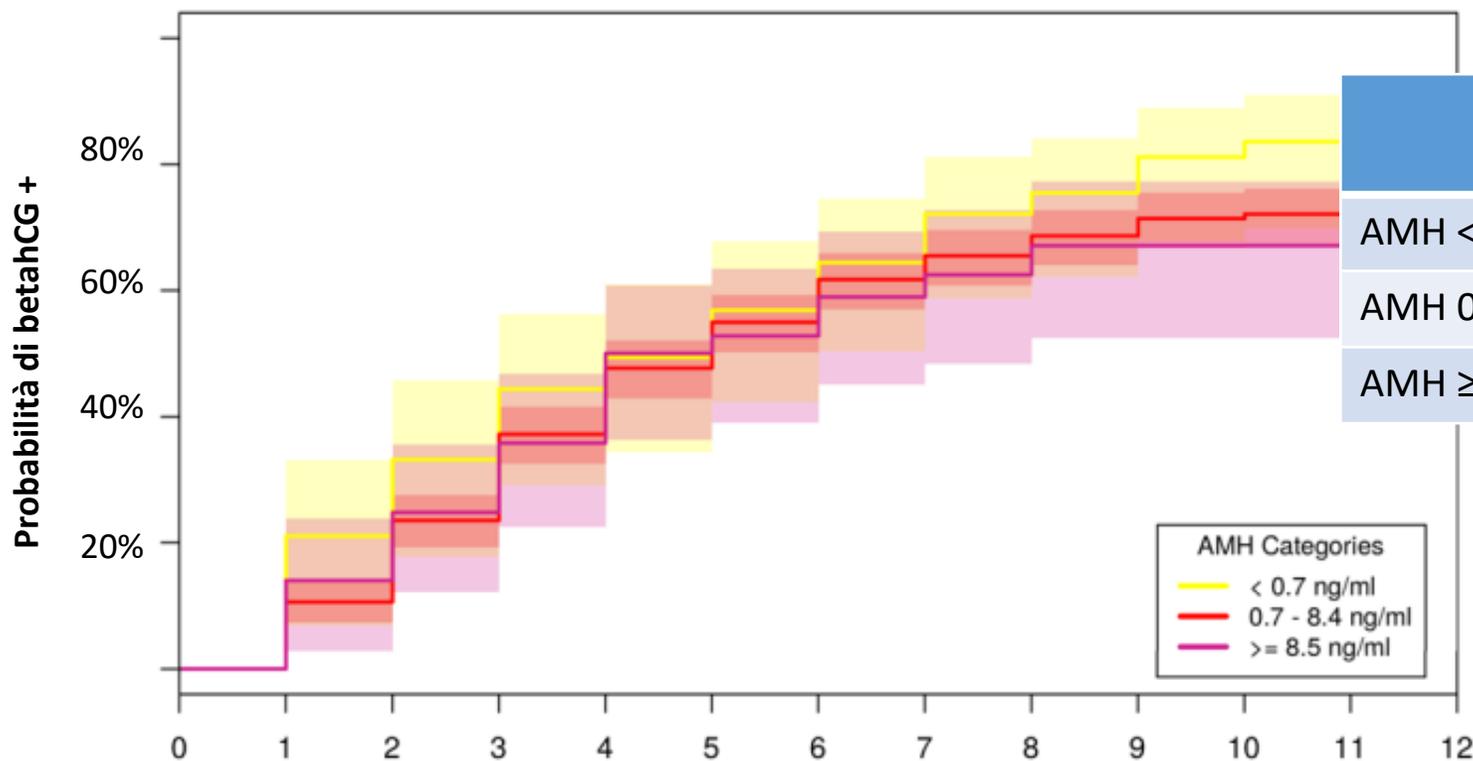
750 donne età 30-44 (12% over 38 anni)



Follow up 12 mesi di
ricerca gravidanza

Markers di riserva ovarica

(62-65% PR)



| | Concepimento 6 mesi | Concepimento 12 mesi |
|---------------------|---------------------|----------------------|
| AMH < 0.7 ng/ml | 62% | 75% |
| AMH 0.7 - 8.4 ng/ml | 63% | 82% |
| AMH ≥ 8.4 ng/ml | NV | NV |

Antimüllerian hormone as a risk factor for miscarriage in naturally conceived pregnancies

Studio prospettico

533 donne non infertili di età 30-44 anni con test di gravidanza +

| | n (%) | ABORTI (%) | p value |
|--------------------|-------|------------|---------|
| AMH (ng/ml) | | | |
| ≤ 0.4 | 5.6% | 50% | 0.006 |
| fra 0.4 e 1 | 10% | 24% | |
| >1 | 84.4% | 22% | |
| Età | | | |
| 30-34 y | 75% | 22% | |
| 35-37 y | 17% | 29% | |
| 38-40 y | 6% | 24% | |
| >40 y | 2% | 56% | |
| BMI | | | |
| sottopeso | 12% | 12% | |
| normopeso | 56% | 23% | |
| sovrappeso | 19% | 24% | |
| obesità | 13% | 28% | |

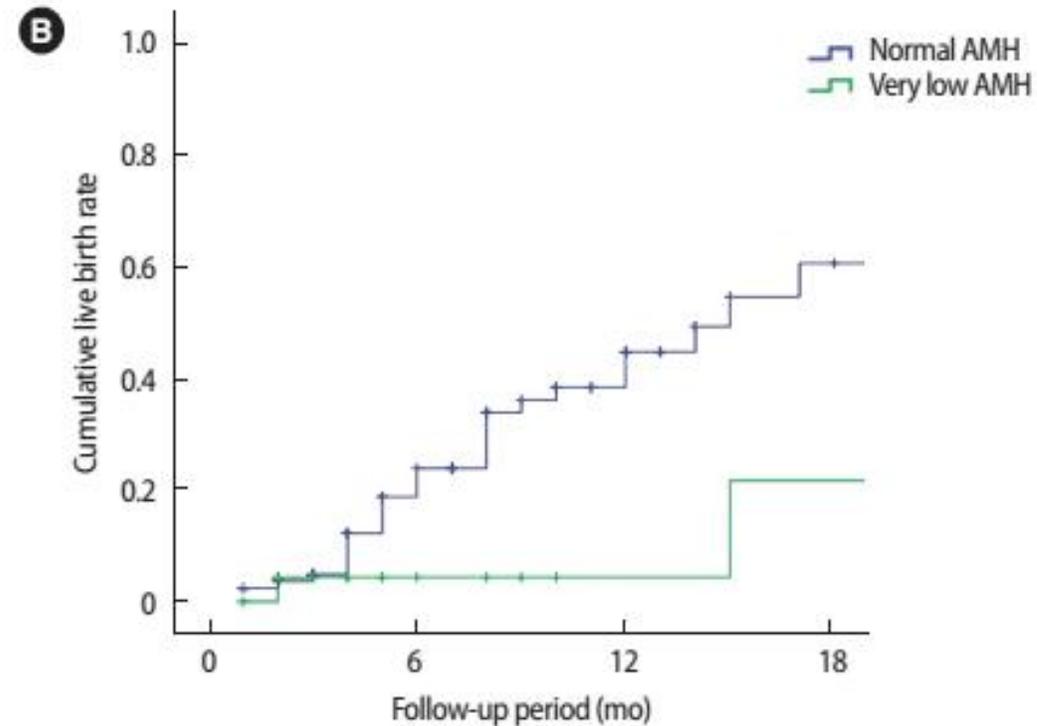
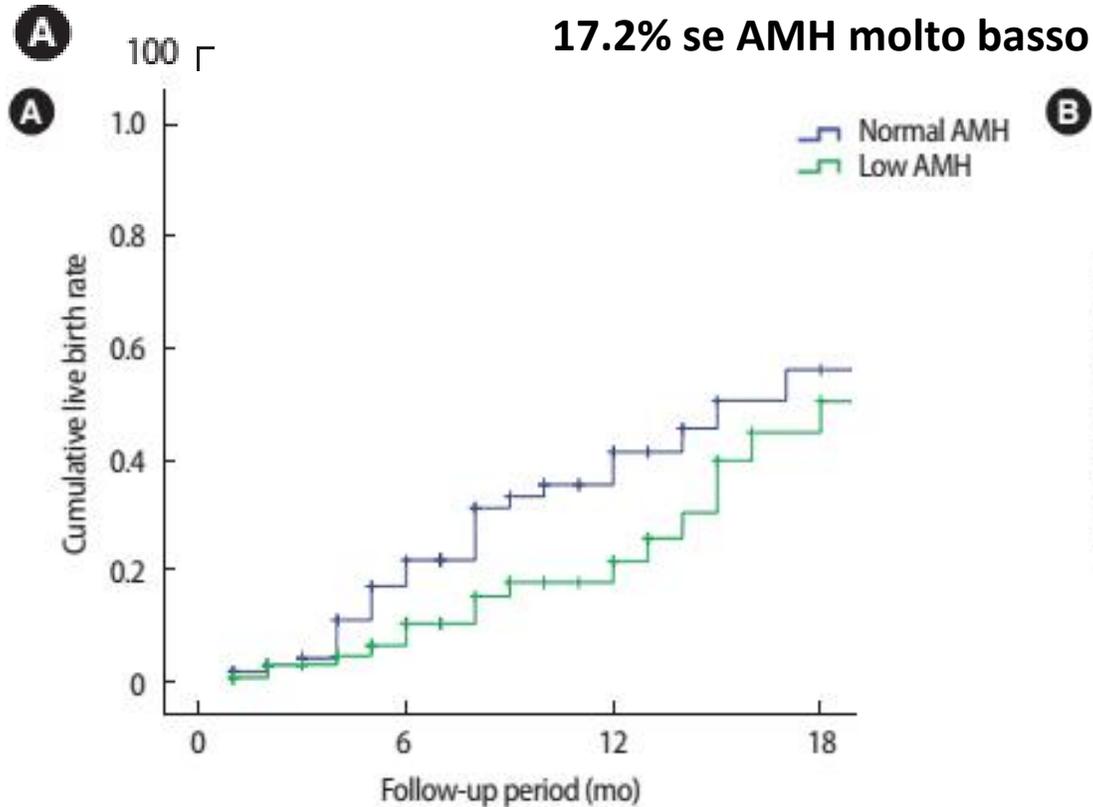
| | n (%) | ABORTI (%) | p value |
|---------------------------|-------|------------|---------|
| abitudine tabagica | | | |
| sì | 2% | 0% | NS |
| no | 98% | 24% | |
| precedenti aborti | | | |
| ≤2 | 99% | 24% | NS |
| >2 | 1% | 60% | |

Donna >35 con AMH molto basso (<0,4 ng/ml) → 2.2 volte in più il rischio di abortire rispetto a una donna con AMH>1 ng/ml

Donna <35 con AMH molto basso (<0,4 ng/ml) → 2.3 volte in più il rischio di abortire rispetto a una donna con AMH>1 ng/ml

The likelihood of achieving pregnancy through timed coitus in young infertile women with decreased ovarian reserve

LBR a 18 mesi: 41.8% se AMH normale
37.3% se AMH basso
17.2% se AMH molto basso



Studio retrospettivo

202 pazienti <35 con infertilità idiopatica:

- AMH normale (48.5%) se >2 ng/ml
- AMH basso (37.2%) se fra 2 e 0,6 ng/ml
- AMH molto basso (14.3%) se < 0.6 ng/ml

Conclusioni

La riserva ovarica condiziona rilevanti aspetti riproduttivi (e non) della donna

La riserva ovarica è misurabile attraverso semplici strumenti di laboratorio

AMH e AFC predicono in modo molto accurato l'**età alla menopausa** e la **risposta alla stimolazione con gonadotropine**

AMH è anche in grado di predire la **probabilità di live birth dopo IVF**

AMH rientra nei criteri diagnostici della **PCOS** ed è in grado di predire la risposta ai trattamenti

AMH sembra capace di stimare la probabilità di concepimento spontaneo nella popolazione generale