

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO**  
**U.O.C. Ginecologia e Ostetricia**  
**SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GINECOLOGIA E OSTETRICIA**  
Direttore: Prof. Giovanni Battista Nardelli



# ORMONE ANTIMÜLLERIANO (AMH) COME FATTORE PREDITTIVO IN PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA



Dott.ssa Strzelecka Anna

# ORMONE ANTIMÜLLERIANO (AMH)



Maximal expression occurs in preantral and small antral follicles<sup>1</sup>

Expression disappears in maturing pre-ovulatory follicles (expression restricted to GCs of the cumulus)<sup>2</sup>

- Glicoproteina dimerica, membro di **TGF- $\beta$**  superfamily<sup>3</sup>
- Espresso nelle cellule Sertoli dei testicoli fetali dove induce **regressione di dotti Mulleriani**<sup>2</sup>
- Nelle donne è prodotto dalle cellule di **granulosa di follicoli antrali e pre-antrali** fino a quando non diventano sensibili a FSH<sup>1</sup>

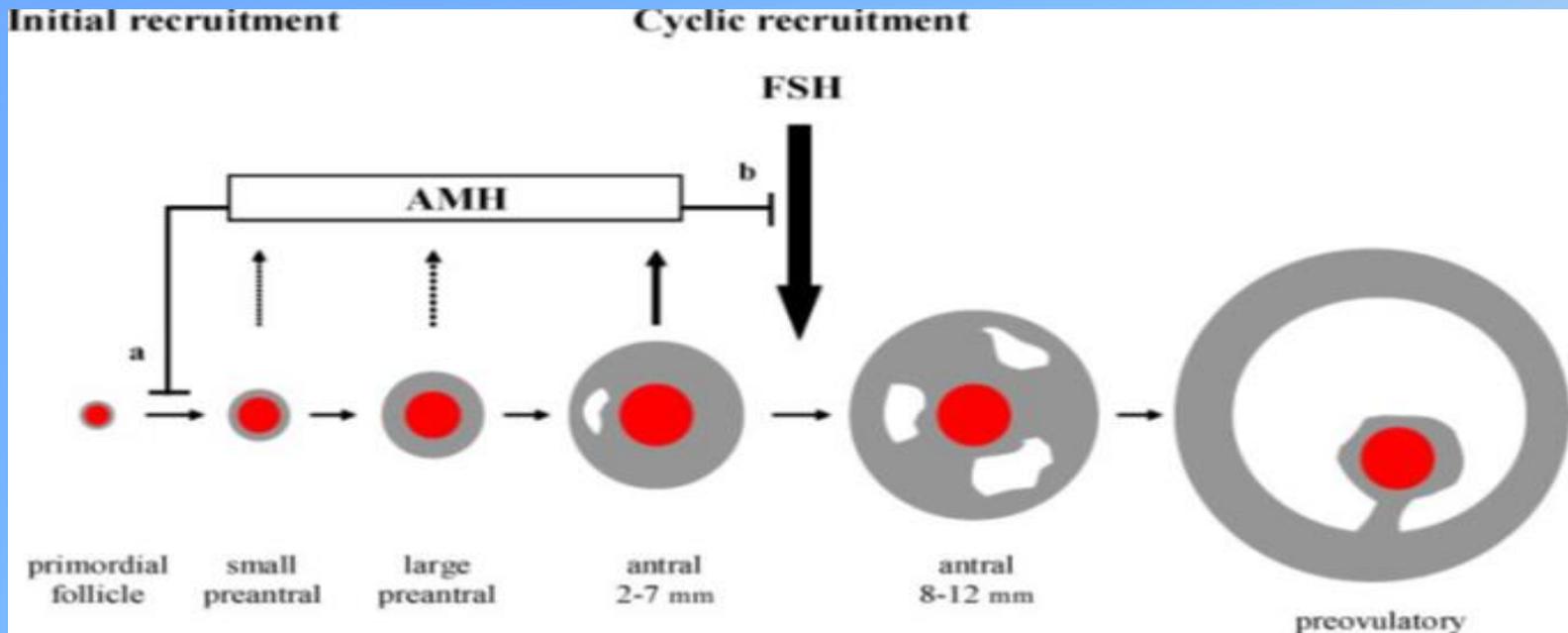
1. Visser JA, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2005;234:81–86.

2. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10:77–83.

3. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, Ninfa EG, Frey AZ, Gash DJ, Chow EP. Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 1986;45:685–698.

# ORMONE ANTIMÜLLERIANO (AMH)

Inibisce il reclutamento follicolare iniziale (a) e inibisce la crescita FSH-dipendente e la selezione dei follicoli antrali (b) e impedendo in questo modo l'esaurimento di pool di tutti i follicoli primordiali contemporaneamente <sup>1</sup>

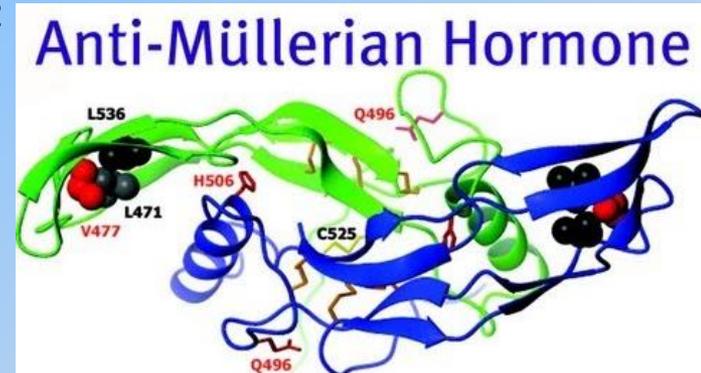


Ruolo dell'AMH nello sviluppo del follicolo ovarico (*centro rosso* rappresenta l'ovocita, *area grigia* lo strato di cellule della granulosa), da Broekmans et al (2008) *Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. Trends Endocrinol and Metab* 19:340-347

1. Themmen AP. *Anti-Müllerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:18–21.

# ORMONE ANTIMÜLLERIANO (AMH)

- AMH esercita i suoi effetti biologici attraverso un **recettore transmembrana II (AMIRI) di tipo tirosin chinasi**, che è specificamente espresso nelle gonadi e nelle cellule mesenchimali adiacenti ai dotti di Müller <sup>1</sup>
- AMH svolge il suo ruolo alterando espressione di diverse centinaia di geni. Esposizione al AMH sembra di diminuire l'espressione di fattori stimolanti, aumentano l'espressione di fattori inibitori e regolare percorsi cellulari che provocano **l'inibizione dello sviluppo di follicolo primordiale** <sup>2</sup>



1. Di Clemente N, Josso N, Goue'dard L, Belville C. Components of the anti-Mullerian hormone signaling pathway in gonads. *Mol Cell Endocrinol* 2003;211:9–14.
2. Nilsson E, Rogers N, Skinner MK. Actions of anti-Mullerian hormone on the ovarian transcriptome to inhibit primordial to primary follicle transition. *Reproduction* 2007;134:209–221.

# ORMONE ANTIMÜLLERIANO (AMH)

## LIVELLI SIERICI DI AMH:

<b>Alto</b>	<b>&gt; 3.0 ng/ml</b>
<b>Normale</b>	<b>&gt; 1.2 ng/ml</b>
<b>Basso</b>	<b>0,3- 1.0 ng/ml</b>
<b>Molto basso</b>	<b>&lt; 0,3 ng/ml</b>

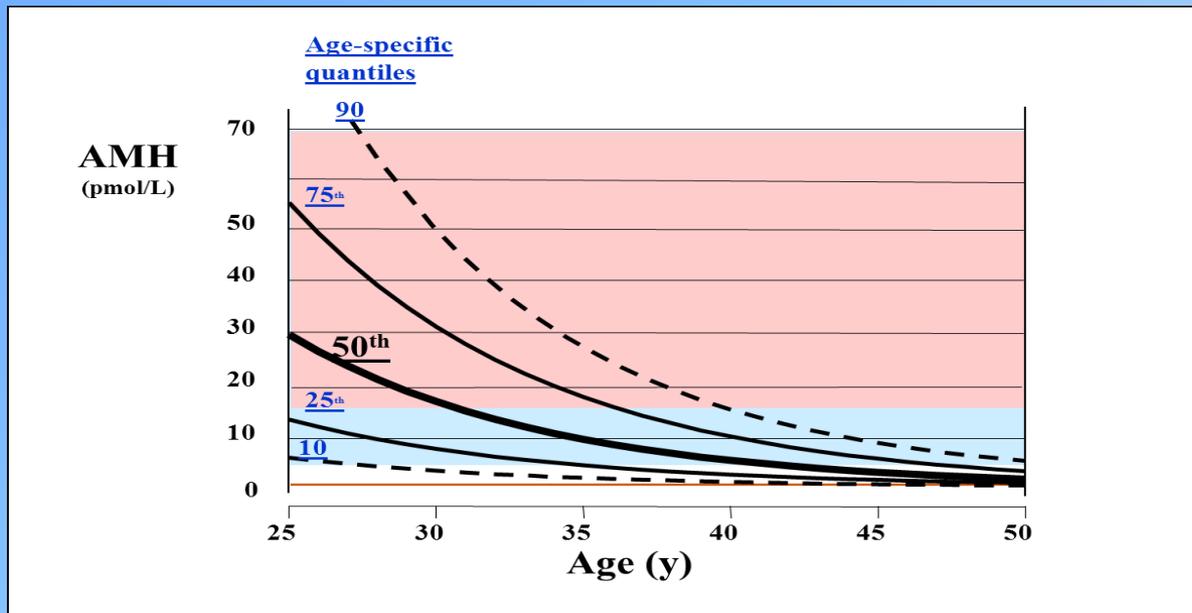
**3.** Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod* 2009

# FATTORI CHE INFLUENZANO LIVELLI DI AMH:

## Fattori che diminuiscono livelli sierici di AMH:

- aumento dell'età

livelli di AMH sono quasi irrilevabili alla nascita, con un sottile aumento entro i primi 2 -4 anni di vita, dopo sono stabili fino all'adolescenza. Da lì diminuiscono longitudinalmente nel tempo come segnale di esaurimento della riserva follicolare e diventano irrilevabili in menopausa. <sup>1</sup>



1. Guibourdenche J, Lucidarme N, Chevenne D, Rigal O, Nicolas M, Luton D, Le'ger J, Porquet D, Noe'l M. Anti-Müllerian hormone levels in serum from human fetuses and children: pattern and clinical interest. *Mol Cell Endocrinol* 2003;211:55–63.

## FATTORI CHE INFLUENZANO LIVELLI DI AMH:

### Fattori che diminuiscono livelli sierici di AMH:

- **Obesità** <sup>1</sup>:

Su Hi et al. ha dimostrato che i livelli di AMH nel siero sono più bassi nelle donne obese rispetto alle donne di pari età e di peso normale, nonostante la stessa conta dei follicoli antrali. Questo suggerisce che i livelli di AMH nelle donne obese possono essere inferiori per motivi fisiologici legati all'obesità stessa piuttosto che dalla riserva ovarica ridotta.

- **Ovariectomia mono o bilaterale** <sup>2</sup>

AMH diventa irrilevabile già dopo 3-5 gg post intervento

1. Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause* 2008;15:857–861

2. La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L, Volpe A. Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after AMH and ART 127

# FATTORI CHE INFLUENZANO LIVELLI DI AMH:

## Fattori che diminuiscono livelli sierici di AMH:

- **Contracezione orale** <sup>1</sup>: (causando soppressione delle gonadotropine)

Livelli AMH 30% inferiori nei CO users <sup>1</sup>

Livelli AMH in aumento dopo 3 cicli mestruali naturali dalla sospensione di CO<sup>2</sup>

Livelli AMH 50% inferiori dopo 9 mesi di CO <sup>3</sup>

AMH non può mantenere la sua precisione come predittore della riserva ovarica nelle donne che utilizzando a lungo termine contraccezione ormonale.



1. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard O, Larsen EC, Friis-Hansen L, Johannsen TH, Nyboe Andersen A. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online* 2012; 25:612–619.

2. Van den Berg MH, van Dulmen-den Broeder E, Overbeek A, Twisk JW, Schats R, van Leeuwen FE, Kaspers GJ, Lambalk CB. Comparison of ovarian function markers in users of hormonal contraceptives during the hormone-free interval and subsequent natural early follicular phases. *Hum Reprod* 2010;25:1520–1527

3. Kallio S, Puurunen J, Ruukonen A, Vaskivuo T, Piltonen T, Tapanainen JS. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril* 2013;99:1305–1310

# FATTORI CHE INFLUENZANO LIVELLI DI AMH:

## Fattori che diminuiscono livelli sierici di AMH:

- **Gonadotropine**<sup>1</sup>:

Durante la somministrazione esogena di FSH livelli di estradiolo aumentano, questo comporta un down-regulation di AMH e AMH mRNA nelle ovaie<sup>1</sup>. In più la stimolazione con FSH induce la crescita dei follicoli che perdono la loro espressione AMH.<sup>1</sup>

Misurazione di AMH per prevedere la risposta ovarica alla stimolazione non deve essere eseguita durante il trattamento con le gonadotropine



**1.** Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, Grootegoed JA. Anti-Mullerian hormone and anti-Mullerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 1995;136:4951–4962

**2.** La Marca A, Nelson SM, Sighinolfi G, Manno M, Baraldi E, Roli L, Xella S, Marsella T, Tagliasacchi D, D'Amico R et al. Anti-Mullerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2011, 21:3103–3107.

## FATTORI CHE INFLUENZANO LIVELLI DI AMH:

### Fattori che diminuiscono livelli sierici di AMH:

- **Gravidanza** (per riduzione di sviluppo follicolare, emodiluizione, e aumento di plasma binding protein)

Riduzione livelli AMH alla fine di gravidanza del 50% <sup>1</sup>

- **Fumo** <sup>2</sup>
- **Chemio o radioterapia**

1. Koninger A, Kauth A, Schmidt B, Schmidt M, Yerlikaya G, Kasimir-Bauer S, Kimmig R, Birdir C. Anti-Mullerian-hormone levels during pregnancy and postpartum. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:60.

2. Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, Barriere P. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online* 2008;16:96–102.

# FATTORI CHE INFLUENZANO LIVELLI DI AMH:

## Fattori che aumentano livelli sierici di AMH:

- **PCOS:**

Numero di follicoli antrali aumentato rispetto alle donne normali e di conseguenza livelli di AMH sono da due a tre volte superiori rispetto ai controlli sani <sup>1</sup>. Un aumento dei livelli di AMH non è causato solo da un eccessivo accumulo di follicoli antrali <sup>2</sup>, ma anche da ipersecrezione di AMH da parte della granulosa <sup>3</sup>.

1. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril* 2004b;82:970–972.

2. Wang JG, Nakhuda GS, Guarnaccia MM, Sauer MV, Lobo RA. Mullerian inhibiting substance and disrupted folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:77e1–75.

3. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Mullerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2004;19:2036–2042

## FATTORI CHE INFLUENZANO LIVELLI DI AMH:

### Fattori che aumentano livelli sierici di AMH:

- **PCOS:**

Livelli di AMH sono correlati alla gravità della sindrome, poiché sono stati osservati superiori nelle donne con PCOS insulinoresistente rispetto ai pazienti con normale sensibilità all'insulina<sup>1</sup>. Allo stesso modo AMH è più alto in PCOS con amenorrea rispetto le donne con oligomenorrea<sup>2</sup>

*2. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Mullerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. Hum Reprod 2004;19:2036–2042*

*1. Fleming R, Deshpande N, Traynor I, Yates RW. Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Mullerian hormone. Hum Reprod 2006;21:1436–1441.*

## FATTORI CHE NON INFLUENZANO LIVELLI DI AMH:

- **Ciclo mestruale**

Variazioni di AMH nel siero durante ciclo mestruale sono considerati sufficientemente basse da permettere casuale tempi di misura di AMH durante il ciclo mestruale <sup>1</sup>

1. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006a; 21:3103–3107.



**QUESTA CARATTERISTICA RENDE AMH UN  
OTTIMO BIOMARKER DELLA RISERVA  
OVARICA**



# RUOLO DI AMH NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

- **Biomarker della riserva ovarica residua**

Attualmente è il migliore test in termini di sensibilità e specificità rispetto a AFC e alle concentrazioni FSH, E2 e inibina B

*Practic Committee ASRM. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril 2012;98:1407–1415.*

- Previsione della risposta ovarica alla stimolazione <sup>1</sup>
- Individualizzazione del trattamento per migliorare l'outcome
- Identificazione di pazienti che hanno possibilità di gravidanza dopo IVF vicina a zero (1-3%) <sup>2</sup>: <0.25 ng/ml e il successivo counseling per i rischi e i benefici

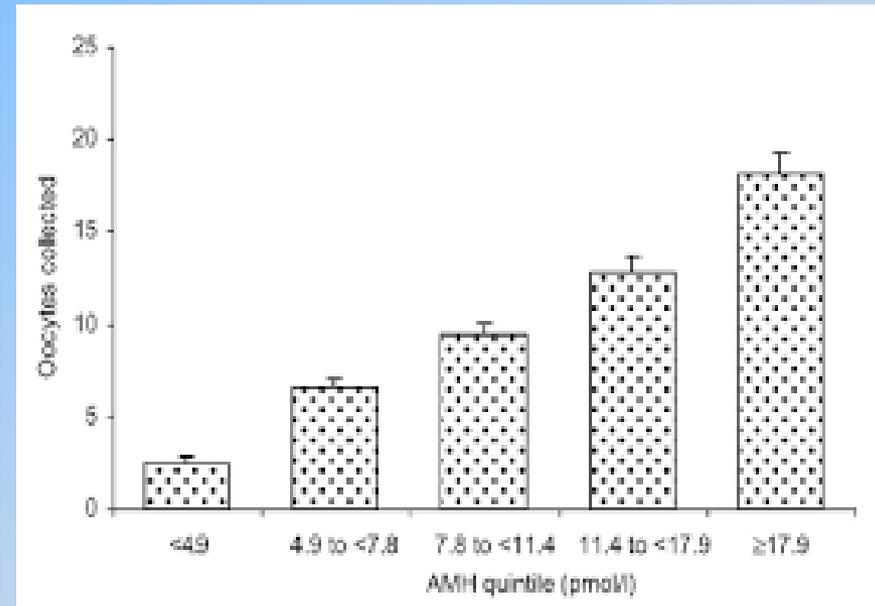
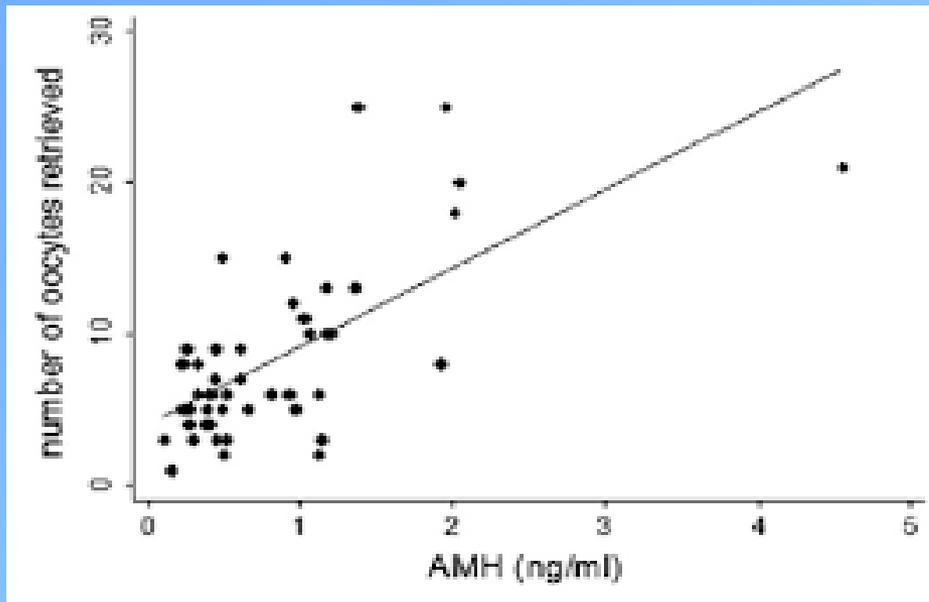
- 1. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Mullerian hormone as a predictor of IVF outcome. Reprod Biomed Online 2007;14:602–610.*
- 2. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. Hum Reprod 2007;22:2414–2421.*

# RUOLO DI AMH NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

## • Previsione della risposta ovarica quantitativa in PMA<sup>1</sup>

*Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 2002;77:468–471.*

- Primo studio che ha dimostrato forte correlazione tra livello basale di AMH e risposta ovarica alle gonadotropine.
- Più alto AMH giorno3 di stimolazione, più alto numero di ovociti recuperati



# RUOLO DI AMH NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

Author	n	R with oocytes*	AMH better than					
			AFC	Ov. Vol	d3 FSH	d3 E2	d3 inhB	Age
Seifer <i>et al.</i> (2002)	107	0.48			✓	✓		
Van Rooij <i>et al.</i> (2002)	130	0.57	=		✓	✓	✓	✓
Fanchin <i>et al.</i> (2003a, b)	93	0.43						
Muttukrishna <i>et al.</i> (2004)	69	0.69			✓		✓	
Hazout <i>et al.</i> (2004)	109	0.38			✓	✓	✓	✓
Muttukrishna <i>et al.</i> (2005)	108	0.5	=		✓		✓	✓
Eldar-Geva (2005)	56	0.64	X		✓		✓	
Silberstein <i>et al.</i> (2006)	257	0.33			✓			
Fıçcıoğlu <i>et al.</i> (2006)	50	0.56	✓		✓	✓		✓
Lekamge <i>et al.</i> (2007)	126	0.34	=					
La Marca <i>et al.</i> (2007)	48	0.7						
Kwee <i>et al.</i> (2007)	110	0.63	X	✓	✓			✓
Nakhuda <i>et al.</i> (2007)	77	0.63			✓			
McIveen <i>et al.</i> (2007)	84	0.78	✓	✓	✓		=	✓
Nelson <i>et al.</i> (2007)	340	0.71			✓			✓
Elgindy <i>et al.</i> (2008)	33	0.88	=	✓	✓			
Lie Fong <i>et al.</i> (2008)	125	0.47						
Jee <i>et al.</i> (2008)	59	0.53					X	
Jayaprakasan <i>et al.</i> (2008)	135	0.47	=	✓	✓	✓		✓
Wunder <i>et al.</i> (2008)	276	0.35			✓		X	

Studi presenti in letteratura che hanno ritrovato correlazione tra **AMH e ovociti recuperati**, concludendo definitivamente che **AMH è il migliore marker per predire risposta ovarica alla stimolazione**, superando AFC e età

# RUOLO DI AMH NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

## • Previsione di poor response e di cancellazione ciclo

**2-30%** di pazienti sottoposte a IVF risultano POR

*(Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. Fertil Steril 2005;83:291–301).*

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE 2011)

### **DEFINIZIONE DI POR:**

**Almeno due** tra le seguenti tre caratteristiche devono essere presenti

- Età materna avanzata ( $\geq 40$  anni) o qualsiasi altro fattore di rischio per POR;
- Pregressa POR ( $\leq 3$  ovociti con un protocollo di stimolazione convenzionale);
- Test di riserva ovarica (ORT) anormale (i.e. AFC  $< 5-7$  follicoli o **AMH  $< 0.5-1.1$  ng/mL**)

In alternativa, due episodi di POR in seguito a stimolazione massima sono sufficienti per definire una paziente come poor-responder in assenza di età materna avanzata o anomalie dell'ORT.

# RUOLO DI AMH NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

- **Previsione di poor response e di cancellazione ciclo**

*La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, Volpe A. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. Hum Reprod 2007;22:766–771.*

Primo studio pubblicato basato sulla singola misura AMH random ha calcolato:

- **Sensibilità 80%**
- **Specificità 93%**

Nel predire poor response alla stimolazione

# RUOLO DI AMH NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

- Più di metà dei studi ha **mostrano specificità superiore a 0,85**

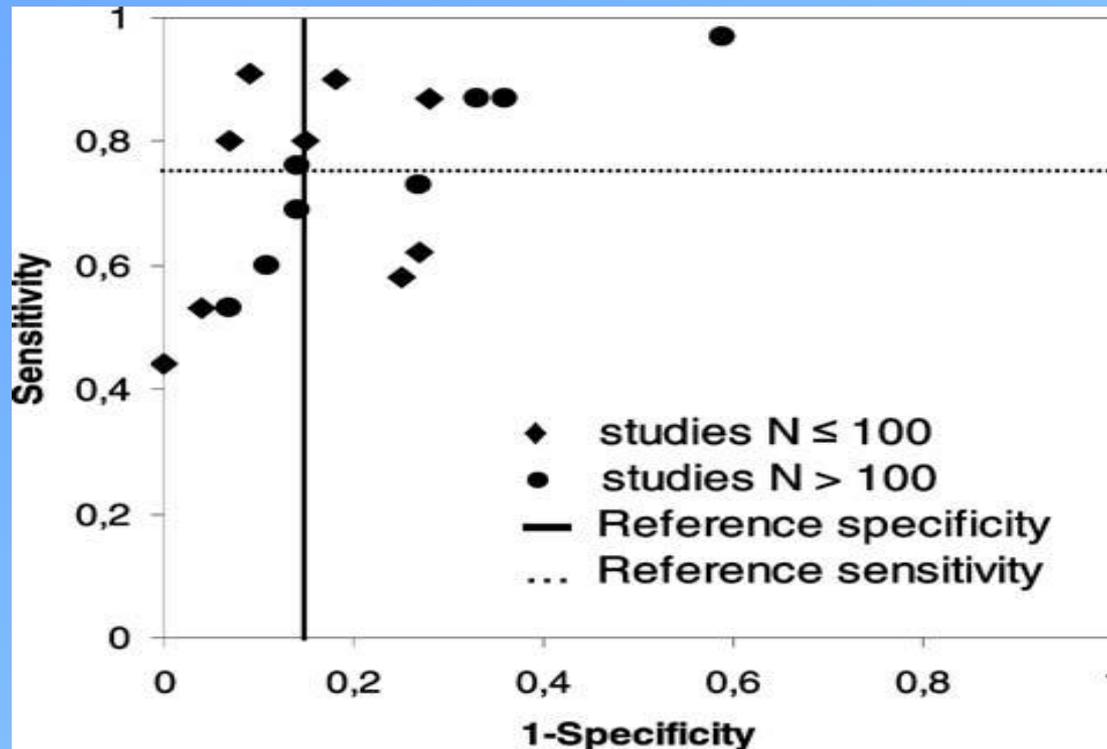


Figure. Sensitivity–specificity points for all studies reporting on the performance for AMH in the prediction of poor response.

Reference lines indicate a desired level for sensitivity (0.75) and specificity (0.85).

*La Marca A, Nelson SM, Sighinolfi G, Manno M, Baraldi E, Roli L, Xella S, Marsella T, Tagliasacchi D, D'Amico R et al. Anti-Mullerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. Reprod Biomed Online 2011*

# RUOLO DI AMH NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

## • Previsione di hyper-response e OHSS

Esagerata risposta ovarica a gonadotropine

- Più di 15 ovociti recuperati (Broer et al Human Reprod Update 2010)
- 15-20% of IVF treatments can occur: mild, moderate OHSS
- 1-3% of IVF treatments: severe (*Practice Committee of ASRM 2008*)

➤ **Sensitività 90,5%**

➤ **Specificità 81,3%**

**AMH cut of value per hyper response 3,5 ng/ml**

*Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. Hum Reprod 2008;23:160–167.*

# AMH e OHSS

- Nelle pazienti affette da OHSS nel liquido follicolare sono presenti minori concentrazioni di AMH e inferiore l'espressione del AMHR2 nelle cellule della granulosa, verosimilmente a causa di un feedback negativo da parte di alte concentrazioni di E2 presenti nel liquido follicolare.
- Questo comporta un importante peggioramento di OHSS perché l'effetto inibitorio di AMH sulla folliculogenesi è diminuito, e risulta alterato l'equilibrio tra la promozione e inibizione dello sviluppo del follicolo.

Di conseguenza, le pazienti sono più sensibili all FSH esogeno, e le loro ovaie iperstimolano più facilmente.

Nel caso di una iniziale gravidanza post embrotransfer, la situazione peggiora a causa di E2 in progressivo aumento.

*WANG, Lan, et al. Attenuated AMH signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. American journal of translational research, 2015, 7.10: 1925.*

# RUOLO DI AMH NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

- **Previsione della risposta ovarica qualitativa in PMA**

correlazione positiva tra livelli sierici di **AMH/qualità ovocitaria**<sup>1</sup>

Livelli periferici di AMH non dipendono solo dal numero di follicoli antrali; ma anche dalla loro individuale capacità di produrre AMH perciò la loro funzionalità. AMH sierico riflette non solo quantitativa ma anche qualitativa risposta ovarica alla stimolazione.

*1. Fanchin R, Louafi N, Méndez Lozano DH, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Per-follicle measurements indicate that anti-müllerian hormone secretion is modulated by the extent of follicular development and luteinization and may reflect qualitatively the ovarian follicular status. Fertil Steril 2005a;84:167–173.*

# RUOLO DI AMH NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

- **Previsione della risposta ovarica qualitativa in PMA:**

correlazione positiva tra livelli follicolari di AMH/qualità ovocitaria e AMH/morfologia embrionaria <sup>1</sup>

- 118 cicli monofollicolari studiati in modo prospettico
- AMH misurato nel liquido follicolare
- qualità ovocitaria e embrionale migliore nel gruppo con più alto livello follicolare di AMH

**1.** Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N,. Anti-Mullerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1796–1802.

# RUOLO DI AMH NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

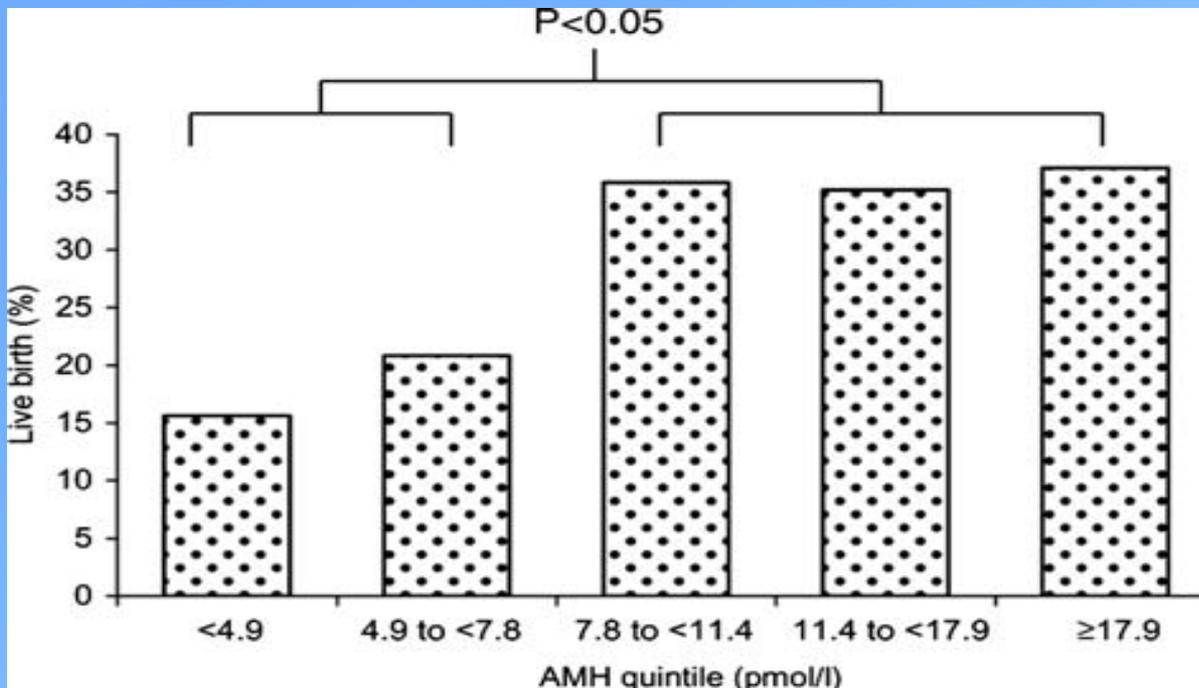
- **Previsione della risposta ovarica qualitativa in PMA:**

correlazione positiva tra livelli sierici di AMH e live birth rate a seguito di IVF <sup>1</sup>

- Studio prospettico, 340 pazienti (Fanchin et al. 2007)
- Live birth rate cresce con la crescita di AMH basale (fino 7pmol/L)

AMH basale non serve per predire la gravidanza ma identifica bassa o alta possibilità di gravidanza dopo IVF

# RUOLO DI AMH NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA



The mean live birth rate following IVF according to basal serum AMH levels.

1. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N,. Anti-Mullerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1796–1802.



# CONCLUSIONI

- AMH sierico riflette pool di follicoli antrali presenti nelle ovaie, in più il suo livello non varia durante il ciclo mestruale, per questo motivo risulta di **essere il miglior marker di riserva ovarica.**
- Misurazione di AMH per valutare riserva ovarica prima del ciclo di IVF ci permette di **prevedere la risposta ovarica alle gonadotropine** e di classificare i pazienti come poor-, normal- o iper-responder.



# CONCLUSIONI

- Di conseguenza possiamo **usare protocolli di stimolazione personalizzati** con adeguato dosaggio di gonadotropine, migliorando l'efficienza e la sicurezza di IVF
- Nei pazienti iper-responder, uno degli obiettivi più importanti è quello di **prevenire l'OHSS**.  
(somministrazione di basse dosi di FSH con GnRH-antagonista)
- Identificazione di poor responder è importante anche per **counseling a riguardo dei rischi e dei benefici** di IVF nel caso di basse possibilità di gravidanza

# CONCLUSIONI

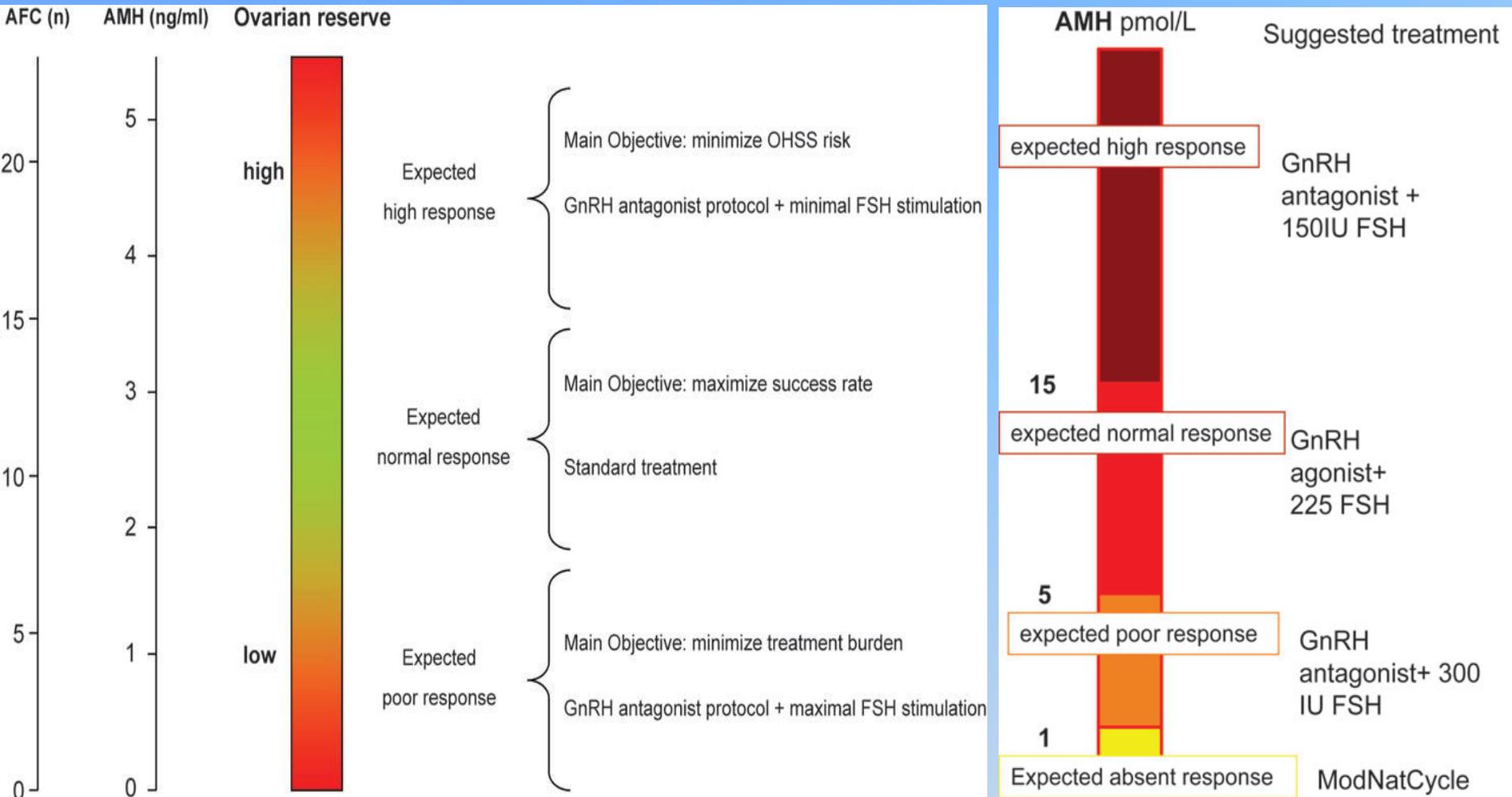


Figure Strategic modelling of controlled ovarian stimulation on the basis of ovarian reserve markers. (LA Marca et al. Human Reprod Update 2014)