

Serum-AMH-waarden bij vrouwen met een doorgemaakte preeclampsie suggereren rol voor vasculaire factoren in ovariële veroudering

drs. F. Yarde *arts-onderzoeker voortplantingsgeneeskunde, UMC Utrecht*

Achtergrond

Ovariële veroudering omvat de geleidelijke afname van zowel de kwantiteit als de kwaliteit van de primordiale follikelpool, met als resultaat het uitblijven van de menstruaties op een gemiddelde leeftijd van 51 jaar: de menopauze.²⁻⁴ Er bestaat echter een grote spreiding in interindividuele menopauzeleeftijd van 40 tot 60 jaar. Deze individuele variatie kunnen we vooralsnog niet verklaren door genetische factoren en leefstijlfactoren zoals roken.

Een vroege menopauze wordt geassocieerd met een verhoogde kans op hart- en vaatziekten (HVZ). Recente tijd is gesuggereerd dat een verhoogde aanleg voor HVZ mogelijk een causale rol speelt in het optreden van een vroege menopauze. Zo is aangetoond dat infertiele vrouwen met een verminderde respons op ovariële stimulatie bij IVF, als uiting van verminderde ovariële reserve, een grotere kans hebben op vasculaire zwangerschapscomplicaties in een daaropvolgende zwangerschap.⁵⁻⁷ Hetzelfde is vervolgens geobserveerd in vrouwen met een vroege menopauze die zwanger werden met behulp van eiceldonatie.⁸

Pre-eclampsie (PE) is een belangrijke oorzaak van zowel maternale als foetale morbiditeit en mortaliteit.⁹ Daarnaast blijkt uit de literatuur dat vrouwen die PE hebben doorgemaakt een verhoogd risico hebben op HVZ in de toekomst.¹⁰⁻¹⁴ Deze predispositie voor HVZ is vermoedelijk al aanwezig vóór de zwangerschap en komt tot uiting als PE tijdens een zwangerschap.

Vervolgens resulteert dit, op relatief jonge leeftijd, in irreversibele vaatschade, in de vorm van premature atherosclerose. Zwangerschap wordt op deze manier als een vasculaire stresstest gezien, waarbij het risico van toekomstig vaatlijden wordt blootgelegd.¹³⁻¹⁵

Studies die een mogelijke versnelling van het ovariële verouderingsproces na het doormaken van PE

beschrijven, ontbreken en voor zover wij weten is dit de eerste studie waarin de ovariële reserve van vrouwen met een doorgemaakte PE vergeleken wordt met die van vrouwen na een normotensieve zwangerschap, waarbij het Anti-Müllershormoon (AMH) als marker voor ovariële reserve wordt gebruikt. Daarnaast onderzochten we mogelijke associaties tussen vasculaire factoren en AMH.

Methode

We voerden een retrospectieve cohortstudie uit naar de ovariële reserve bij vrouwen met doorgemaakte PE en vrouwen met een normotensieve zwangerschap. De associatie tussen vasculaire factoren en AMH is onderzocht in een cross-sectioneel design.

Voor deze studie zijn de data van deelnemers van de PREVFEM-studie (Preeclampsia Risk Evaluation in FEMales) gebruikt.¹¹ Uit de obstetrische database van de Isala Klinieken in Zwolle zijn de vrouwen met PE geselecteerd, die tussen 1991 en 2007 zijn bevallen. Vervolgens zijn deze vrouwen uitgenodigd voor een cardiovasculaire screening, gemiddeld 10 jaar na de index-zwangerschap. Uit dezelfde database werd de referentiegroep geselecteerd, gematched op leeftijd en datum van de partus. Exclusiecriteria voor de referentiegroep waren gecompliceerde zwangerschappen: vroeggeboorten, hypertensieve zwangerschapscomplicaties en/of placenta problematiek. Alle deelnemers tekenden *informed consent* en METC-toestemming was verkregen in het ziekenhuis in Zwolle. In totaal waren 336 vrouwen met PE en 329 vrouwen met een normotensieve zwangerschap beschikbaar voor deze studie.

PE was gedefinieerd als diastolische bloeddruk \geq 90 mmHg met proteïnurie (\geq 0,3 gr/24hrs) gediagnosticeerd tussen 20 en 32 weken amenorroeduur bij vrouwen zonder chronische hypertensie, vrijwel

altijd leidend tot een premature partus.

De cardiovasculaire screening bestond uit een uitgebreide vragenlijst gericht op medicatie, leefstijl factoren, medische voorgeschiedenis en de familiegeschiedenis. Vervolgens werd lichamelijk onderzoek verricht (lengte, gewicht, taille- en heupomtrek en bloeddrukmetingen). Als laatste werd (nuchter) bloed afgenomen voor lipiden, CRP, glucose en HbA1c en spijserserum werd opgeslagen bij -80° Celsius. Voor de AMH-bepaling is van elke deelnemster serum ontdooid en met de Gen-II ELISA assay van DSL Beckman Coulter is de AMH-spiegel bepaald. De detectielimiet van de assay was 0,16 microgram/L, intra-assay variatie coëfficiënten 3,5-5,5% (16-3 mcg/L), inter-assay variatiecoëfficiënt 9,3% (0,5 mcg/L) en 7,3% (7,6 mcg/L).

De vasculaire factoren waren: hypertensie (systolische bloeddruk \geq 140 mmHg of diastolische bloeddruk \geq 90mmHg of het gebruik van antihypertensiva), hypercholesterolemie (cholesterol \geq 5.0mmol/L of het gebruik van statines), aantal pakjaren roken, body-mass index (BMI), taille-omtrek en C-reactive protein (CRP).

Verschillen tussen de PE-groep en de referentiegroep werden getest op significantie. Populatiekarakteristieken werden vergeleken met een t-test of Chi-square. De associatie tussen zowel PE als de vasculaire factoren met AMH werd onderzocht met gebruik van lineaire regressie, waarbij niet-detecteerbare AMH-waarden gecensureerd werden. Tevens werd gecorrigeerd voor leeftijd, roken en pilgebruik.

Resultaten

Vrouwen met PE waren ten tijde van de partus ouder (30 vs. 29 jaar, $p < 0,001$), hadden een kortere amenoroe duur (31 vs. 40 weken, $p < 0,001$), kregen kinderen met een lager geboortegewicht (1440 vs. 3410 gram, $p < 0,001$) en waren vaker primigravida (80 vs. 70%, $p = 0,003$). Ten tijde van de cardiovasculaire screening, gemiddeld tien jaar later, is de leeftijd in beide groepen niet verschillend (39 vs. 39 jaar, $p = 0,26$). Het percentage pilgebruiksters is lager in de PE-groep (31 vs. 40%, $p = 0,02$) dan in de referentiegroep.

Met betrekking tot de ovariële reserve: het percentage vrouwen dat een AMH-waarde had onder de detectielimiet is voor beide groepen gelijk (18 vs. 15%, $p = 0,22$), net als de gemiddelde AMH-waarden (2 mcg/L (SD 1,9) in de PE groep vs. 2,3 mcg/L (SD 2,6) in de referentie groep ($p = 0,67$)). Na correctie voor leeftijd, roken en pilgebruik is de relatieve verhouding in mediane AMH 0,81 (95% CI 0,67-0,94) voor de PE-groep vergeleken met de referentiegroep. Dit komt overeen met een afname van AMH van 21%. Vrouwen met een doorgemaakte PE hebben een grotere buikomvang (86 vs. 83 cm, $p = 0,002$) dan vrouwen in de referentiegroep, rookten minder (4 vs. 5 pakjaren, $p = 0,04$), hadden vaker hypertensie (43 vs. 16%, $p < 0,001$) en vaker een positieve familiegeschiedenis voor HVZ (77 vs. 65%, $p = 0,001$). We vonden

alleen een associatie tussen hypertensie en AMH. Na correctie voor leeftijd, roken en pilgebruik zorgt de aanwezigheid van hypertensie voor een relatieve AMH-daling van 22% (95%CI 0,64, 0,94). CRP vertoonde een niet-lineaire relatie met AMH, waarbij tot ongeveer een CRP van 5 mg/L AMH daalt, CRP waarden boven de 5 mg/L leiden echter niet tot een significante afname van AMH.

Discussie

In deze studie laten we zien dat vrouwen die een met PE gecompliceerde zwangerschap hebben doorgemaakt, een verminderde ovariële reserve hebben, met AMH als marker, vergeleken met vrouwen die een normotensieve zwangerschap hebben doorgemaakt. Daarnaast hebben we een associatie aangetoond tussen vasculaire factoren (hypertensie en CRP) en serum AMH-waarden. Deze resultaten ondersteunen de hypothese dat een vasculair gecompromitteerde status een rol speelt in het ovariële verouderingsproces. Er is weinig literatuur bekend over dit onderwerp. Kok et. al hebben eerder een associatie gevonden tussen premenopauzale cardiovasculaire risicofactoren en menopauzeleeftijd.¹⁶ De verhoogde incidentie van HVZ bij vrouwen met een vroege menopauze zou om die reden een afspiegeling kunnen zijn van een ongunstig premenopauzaal cardiovasculair risicoprofiel. Daarnaast is in een recente dierstudie een inverse associatie aangetoond tussen de hoogte van AMH en aanwezigheid van atherosclerotische plaques.¹⁷

Zowel hypertensie als verhoogde CRP-waarden zijn betrokken bij het ontstaan van vasculaire disfunctie en voorspellers voor toekomstig vaatlijden.^{18,19} Vanwege het cross-sectionele design van de studie kunnen we echter geen causaliteit aantonen evenals de richting van de associatie.

Met betrekking tot de verhoogde prevalentie van hypertensie in de PE-groep, blijft de vraag onbeantwoord of deze vasculaire disfunctie de oorzaak of het gevolg is van PE. Onze hypothese is dat een maternaal gecompromitteerde vasculaire gezondheid voorafgaat aan een vasculair gecompliceerde zwangerschap en op langere termijn predisponeert tot hart- en vaatziekten.

De daling in serum AMH bij vrouwen na een doorgemaakte PE komt ongeveer overeen met een versnelling van het ovariële verouderingsproces van 1,5 jaar. Vanwege de grote individuele spreiding in menopauze-leeftijd heeft dit geen directe klinische gevolgen.

Concluderend, vrouwen met een doorgemaakte PE hebben tien jaar later naast een toename in cardiovasculaire risicofactoren ook een verminderde ovariële reserve. Dit laatste suggereert een rol voor vasculaire factoren in het ovariële verouderingsproces en kan ons helpen om het mechanisme van individuele ovariële veroudering verder te ontrafelen.

Referenties

1. Yarde, F., A.H. Maas, A. Franx, M.J. Eijkemans, J.T. Drost, B.B. van Rijn et al. *Serum AMH levels in women with a history of preeclampsia suggest a role for vascular factors in ovarian ageing*. J Clin Endocrinol Metab 2013 Nov 18.
2. Spira, A., *The decline of fecundity with age*. Maturitas 1988;Suppl 1:15-22.
3. te Velde, E.R. & P.L. Pearson, *The variability of female reproductive ageing*. Hum Reprod Update 2002 Mar;8(2):141-54.
4. Wood, J.W., *Fecundity and natural fertility in humans*. Oxf Rev Reprod Biol 1989;11:61-109.
5. van Disseldorp, J., F.J. Broekmans, P.H. Peeters, B.C. Fauser & Y.T. van der Schouw, *The association between vascular function-related genes and age at natural menopause*. Menopause 2008 May;15(3):511-6.
6. van Disseldorp, J., R. Eijkemans, B. Fauser & F. Broekmans, *Hypertensive pregnancy complications in poor and normal responders after in vitro fertilization*. Fertil Steril 2010 Feb;93(2):652-7.
7. Woldringh, G.H., M.H. Frunt, J.A. Kremer & M.E. Spaanderman, *Decreased ovarian reserve relates to pre-eclampsia in IVF/ICSI pregnancies*. Hum Reprod 2006 Nov;21(11):2948-54.
8. Keegan, D.A., L.C. Krey, H.C. Chang & N. Noyes, *Increased risk of pregnancy-induced hypertension in young recipients of donated oocytes*. Fertil Steril 2007 Apr;87(4):776-81.
9. Sibai, B., G. Dekker & M. Kupferminc, *Pre-eclampsia*. Lancet 2005 Feb 26;365(9461):785-99.
10. Bellamy, L., J.P. Casas, A.D. Hingorani & D.J. Williams, *Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2007 Nov 10;335(7627):974.
11. Drost, J.T., G. Arpacı, J.P. Ottervanger, M.J. de Boer, E.J. van, Y.T. van der Schouw et al. *Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: the Preeclampsia Risk Evaluation in FEMales study (PREVFEM)*. Eur J Prev Cardiol 2012 Oct;19(5):1138-44.
12. Ray, J.G., M.J. Vermeulen, M.J. Schull & D.A. Redelmeier, *Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study*. Lancet 2005 Nov 19;366(9499):1797-803.
13. van Rijn, B.B., M.E. Nijdam, H.W. Bruinse, M. Roest, C.S. Uiterwaal, D.E. Grobbee et al. *Cardiovascular disease risk factors in women with a history of early-onset preeclampsia*. Obstet Gynecol 2013 May;121(5):1040-8.
14. Veltman-Verhulst, S.M., B.B. van Rijn, H.E. Westerveld, A. Franx, H.W. Bruinse, B.C. Fauser et al. *Polycystic ovary syndrome and early-onset preeclampsia: reproductive manifestations of increased cardiovascular risk*. Menopause 2010 Sep;17(5):990-6.
15. Sattar, N. & I.A. Greer, *Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening?* BMJ 2002 Jul 20;325(7356):157-60.
16. Kok, H.S., K.M. van Asselt, Y.T. van der Schouw, van dT, I, P.H. Peeters, P.W. Wilson et al. *Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse*. J Am Coll Cardiol 2006 May 16;47(10):1976-83.
17. Appt, S.E., H. Chen, T.B. Clarkson & J.R. Kaplan, *Premenopausal antimüllerian hormone concentration is associated with subsequent atherosclerosis*. Menopause 2012 Dec;19(12):1353-9.
18. Ridker, P.M., C.H. Hennekens, J.E. Buring & N. Rifai, *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med 2000 Mar 23;342(12):836-43.
19. Stamler, J., J.D. Neaton & D.N. Wentworth, *Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease*. Hypertension 1989 May;13(5 Suppl):12-12.

Samenvatting

Vrouwen die een pre-eclampsie (PE) hebben doorgemaakt in een zwangerschap hebben 10 jaar nadien een verminderde ovariële reserve in vergelijking met vrouwen met een normotensieve zwangerschap. Dit blijkt uit onze retrospectieve cohortstudie onder 665 vrouwen, waarin Anti-Müllershormoon (AMH) in serum als marker werden gebruikt voor ovariële reserve. Onze bevindingen steunen de hypothese dat een vasculair gecompromitteerde status tot een versneld ovarieel verouderingsproces kan leiden.

Trefwoorden

Pre-eclampsie, ovariële reserve, Anti-Müllershormoon, hart- en vaatziekte.

Summary

We demonstrated that women with a history of pre-eclampsia (PE) have a significantly lower ovarian reserve status compared to women with normotensive pregnancies, a decade after this pregnancy. This was studied in a retrospective cohort design in 665 women where we used serum Anti-Müllerian hormone (AMH) levels as marker for ovarian reserve status. Our findings support the hypothesis that compromised vascular health could act as a causative mechanism in advanced ovarian ageing.

Keywords

Preeclampsia, ovarian reserve, Anti-Müllerian hormone, cardiovascular risk factors

Mede-auteurs

prof. dr. A.H.E.M. Maas, *cardiologie Radboudumc*
 prof. dr. A. Franx, *perinatologie, UMC Utrecht*
 dr. M.J.C. Eijkemans, *Julius Centrum, UMC Utrecht*
 drs. J.T. Drost, *cardiologie, Isala klinieken Zwolle*
 dr. B.B. van Rijn, *obstetrie, UMC Utrecht*
 dr. J. van Eyck, *obstetrie, Isala klinieken Zwolle*
 prof. dr. ir. Y.T. van der Schouw, *JC, UMC Utrecht*
 prof. dr. F.J.M. Broekmans, *vpg UMC Utrecht*.

Gepubliceerd in The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism: *Serum AMH levels in women with a history of preeclampsia suggest a role for vascular factors in ovarian aging*, Volume 99 Issue 2, 2014 Feb: 579-86.¹

Contactgegevens

drs. Felicia Yarde, arts-onderzoeker vpg UMCU,
 Postbus 85500, 3508 GA Utrecht.
 e f.yarde@umcutrecht.nl

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.