

Metody oceny rezerwy jajnikowej: **AMH i Inhibina B**



Wiele kobiet, które w wieku 30 lat decyduje się na posiadanie dziecka, nie może zająć w ciążę przez kilka lat. U wielu z nich leczenie nie przynosi oczekiwanego rezultatu.

Z wiekiem zmniejsza się ilość i jakość pęcherzyków (rezerwa jajnikowa), co skutkuje pogorszeniem funkcji rozrodczych kobiety.

Najnowsze badania wskazują, że jakość oocytów jest uzależniona od wieku biologicznego, a nie wieku chronologicznego.

Poszukuje się parametrów, które wiarygodnie odzwierciedlałyby wielkość rezerwy jajnikowej.

AMH - znaczenie kliniczne markera

Hormon antymüllerowski (AMH) – marker oceny rezerwy jajnikowej

AMH należy do rodziny transformujących czynników wzrostu beta (TGFB). Wytwarzany jest w komórkach ziarnistych wczesnych pęcherzyków pierwotnych, z największym stężeniem w pęcherzykach antralnych.

Hormon ten pełni kontrolną funkcję wzrostu pęcherzyków pierwotnych, hamując ich rozwój. Ponadto działając parakrynnie, hamuje pobudzony przez FSH rozwój pęcherzyka, przyczyniając się tym samym do wyłonienia pęcherzyka dominującego.

Te unikalne właściwości AMH predestynują go do markerów odzwierciedlających liczbę rosnących pęcherzyków (rezerwa jajnikowa).

AMH jako parametr oceny rezerwy jajnikowej:

AMH jest stosunkowo nowym i czułym parametrem oceny rezerwy jajnikowej.

- W cyklu miesięczkowym stężenie AMH, w odróżnieniu od innych wskaźników hormonalnych, pozostaje na stosunkowo stałym poziomie (nie zależy od fazy cyklu miesięczkowego).
- Zmiany w stężeniach AMH wyprzedzają zmiany w stężeniach FSH, estradiolu czy inhibiny B.
- Stężenie AMH zmniejsza się wraz z wiekiem i wiąże się to ze zmniejszeniem puli pęcherzyków wzrastających.
- Stężenie AMH silnie koreluje z ultrasonograficznie wyznaczoną liczbą pęcherzyków wczesno-antralnych (ang. antral follicle count, AFC).

Ograniczenia metod oceny rezerwy jajnikowej

- **FSH, estradiol i inhibina B** tworzą klasyczną oś podwzgórze-przysadka-gonady i nie są od siebie niezależne. Poza tym zmiany ich stężeń występują relatywnie późno w stosunku do wieku reprodukcyjnego.
- **Testy dynamiczne** - uciążliwe z uwagi na inwazyjny charakter oraz istnieje ryzyko wystąpienia powikłań.
- **Ultrasonograficzne badanie AFC** wymaga odpowiedniego sprzętu i opiera się na subiektywnej ocenie wykonującego USG.

AMH - charakterystyka markera

Zmiany stężeń AMH w różnych okresach życia kobiety

Wzmożona synteza AMH występuje w okresie płodowo-noworodkowym, po czym zmniejsza się.

Kolejny wzrost wytwarzania tego hormonu obserwuje się w okresie dojrzewania (2-5 ng/ml).

U kobiet 35-letnich odnotowuje się średnie stężenia AMH na poziomie 2 ng/ml, a następnie jego stężenie w surowicy zmniejsza się.

W okresie menopauzy stężenie AMH znajduje się na bardzo niskim poziomie lub jest ono niewykrywalne.

Uważa się, że u kobiet z niskimi poziomami AMH (w odniesieniu do średniej dla danego wieku), można podejrzewać, że wcześniej osiągną one menopauzę, zaś u kobiet z wysokimi poziomami AMH – że wystąpi ona później. Niski poziom AMH (< 1 ng/ml) wskazuje na znaczne zmniejszenie rezerwy jajnikowej.

AMH - marker starzenia się jajników

AMH jest hormonem, którego stężenie odzwierciedla wielkość puli pęcherzyków wzrastających (rezerwa jajnikowa). Wiadomo, że starzenie się jajników wiąże się ze zmniejszeniem puli pęcherzyków pierwotnych. Ponieważ nie jest możliwe bezpośrednie zbadanie liczby pęcherzyków pierwotnych, uważa się, że pośrednio o tej puli świadczy liczba pęcherzyków wzrastających. AMH jest wytwarzany w komórkach granulozy pęcherzyków rosnących, aż do fazy selekcji. **Wykazano, że stężenie AMH, jak i liczba pęcherzyków antralnych maleją wraz z wiekiem, a stężenie AMH silnie, dodatnio koreluje z oceną AFC.**

AMH a odpowiedź jajników na stymulację owulacji

Wyrazem starzenia się jajników u kobiet leczonych z powodu niepłodności jest zmniejszona odpowiedź jajników na stymulację gonadotropinami i w konsekwencji zmniejszone prawdopodobieństwo uzyskania ciąży.

Uważa się, że AMH może być wartościowym parametrem, przydatnym w określaniu odpowiedzi jajników na stymulowanie gonadotropinami w trakcie procedur programu IVF. Wykazano, że stężenia AMH mierzone w 3. dniu cyklu naturalnie owulujących kobiet, były niższe u pacjentek ze słabą odpowiedzią jajników, w porównaniu do kobiet z normalną odpowiedzią. Dodatkowe oznaczenie FSH i inhibiny B znacznie podwyższyły wartość prognostyczną tego badania.

Właściwa identyfikacja kobiet słabo odpowiadających na stymulację gonadotropinami, poprzez określenie rezerwy jajnikowej, przed wdrożeniem programu zapłodnienia *In vitro* jest bardzo ważne, np. dla kobiet starszych, które łatwiej jest przekonać, aby zrezygnowały z dalszego leczenia. Z drugiej strony, określenie rezerwy jajnikowej, może być istotne dla kobiet, które z zasady, ze względu na wiek, mogłyby być wykluczone z programu.

Piśmiennictwo

Berrington A. *Population trends*. 2004. 117: 9-19.

Lockwood G.M. *CLI*. 2009. 4:20-22.

Van R., Ilse A.J., de Jong E., i wsp. *Fertil. Steril*. 2004. 81:1496-1497.

Reame N.E., Wyman T.L., Phillips D.J. i wsp. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1998. 83: 3302-7.

Bukulmez O., Arici A. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2004. 16, 231-237.

Bukman A., Heineman M.J. *Hum. Reprod. Update*. 2001. 7. 581-90.

Cook C.L., Siow Y., Taylor S., Fallat M.E. *Fertil. Steril*. 2002. 73(4): 859-861

Lee M.M., Madhusmita M., Donahoe P., i wsp. *Mol. Cel. Endocrinol*. 2003. 211(1-2):91-98.

Scheffer G.J., Broekmans F.J., Looman C.W., i wsp. *Human. Reprod*. 2003. 18. 700-7006.

Durlinger A.L.L., Visser J.A., Themmen A.P.N. 2002. *Reproduction*. 124:601-609.

Visser J.A., de Jong F.H., Laven J.S.E., Themmen A.P.N. 2006. *Reproduction*. 131:1-9.

van Rooij J.A., Broekmans F.J., te Velde E.R., i wsp. 2002. *Hum. Reprod*. 17:3065-3071.

Burger H.G., Dudley E.C., Hopper J.L., i wsp. 1995. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 80:3537-3545.

Seifer D.B., MacLaughlin D.T., Christian B.P., i wsp. *Fertil. Steril*. 2002. 77:468-471.

Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i niepłodność. Wydanie polskie Red. Jakimiuk. A., Czajkowski K. Warszawa. 2007. Medipage.

Inhibina B - znaczenie kliniczne markera

Inhibina B należy do rodziny transformujących czynników wzrostu beta (TGFB) i wytwarzana jest przede wszystkim w komórkach ziarnistych pęcherzyka jajnikowego – głównie w fazie pęcherzykowej cyklu miesięczkowego. Pierwszy pik wydzielania inhibiny B obserwuje się po wzroście stężenia FSH, a drugi wyraźny pik – dwa dni po szczycie wydzielania LH. W fazie lutealnej stężenia inhibiny B utrzymują się na niskich poziomach. Inhibina B wybiórczo hamuje wydzielanie FSH na drodze sprzężenia zwrotnego ujemnego. FSH pobudza wzrost pęcherzyków, których komórki granulozy wydzielają inhibinę B, a ta hamuje syntezę przysadkowej FSH.

Stężenia inhibiny B zmniejszają się z wiekiem, wraz ze zmniejszeniem liczby pęcherzyków. W rezultacie, w okresie około menopauzalnym nawet przy prawidłowych poziomach estradiolu i LH występują wysokie stężenia FSH. Stężenie inhibiny B jest nieoznaczalne w okresie menopauzy.

INHIBINA B – ocena rezerwy jajnikowej

Oznaczenia stężeń inhibiny B mają ugruntowaną pozycję w ocenie rezerwy jajnikowej.

Oprócz oznaczania stężeń AMH i oceny liczby pęcherzyków antralnych czy objętości jajników, hormon ten zaliczany jest do najbardziej prognostycznych parametrów szacowania rezerwy jajnikowej.

- Stężenia inhibiny B we wczesnej fazie folikularnej odzwierciedlają liczbę oraz jakość pęcherzyków jajnikowych. Istnieje silna dodatnia korelacja pomiędzy stężeniami inhibiny B a AFC w początkowych dniach cyklu miesięczkowego.
- Inhibina B jest czułym i swoistym parametrem pozwalającym ocenić liczbę uzyskiwanych oocytów.
- Stężenie inhibiny B ma udokumentowaną wartość prognostyczną w odpowiedzi jajników na stymulację owulacji.

Testy oceny rezerwy jajnikowej są istotnym i przydatnym narzędziem w ocenie niepłodności. Ich wyniki dostarczają informacji, które mogą mieć wpływ na rokowanie, poradnictwo i decyzje terapeutyczne. Są to testy wiarygodne, ale podobnie jak inne badania diagnostyczne, należy je interpretować w odniesieniu do całości obrazu klinicznego pacjentki. Nieprawidłowy wynik testu nie wyklucza możliwości ciąży.

Piśmiennictwo

- Męczekalski B., Podfigurna-Stopa A. *Pol. Merk. Lek.* 2009. XXVI. 153:258-252.
Berrington A., *Population trends.* 2004. 117: 9-19.
Lockwood G.M. *CLI.* 2009. 4:20-22.
Muttukrishna S., Child T., Lockwood G.M., i wsp. *Human Reproduction.*, 2000. 15: 549-556.
Groome N.P., Illingworth P.J., O'Brien M. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. 81. 1401-1405.
Danforth D.R., Arbogast L.K., Mroueh J., i wsp. *Fertil. Steril.* 1998. 70:119-123.
Reame N.E., Wyman T.L., Philips D.J. i wsp. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. 83: 3302-7.
Van R., Ilse A.J., de Jong E., i wsp. *Fertil. Steril.* 2004. 81:1496-1497.
Bukulmez O., Arici A. *Curr Opin Obstet. Gynecol.* 2004. 16, 231-237.
Bukman A., Heineman M.J. *Hum. Reprod. Update.* 2001. 7, 581-90.
Tinkanen H., Bläuer M., Laippala P. i wsp. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001. 94, 109-113.
Ficicioglu C., Kutlu T., Demirbasoglu S. i wsp. *Gynecol. Endocrinol.*, 2003, 17, 287-293.
Burger H.G., Dudley E., Marners P. i wsp. *Climacteric.* 2000, 3, 17-24.6.
Scheffer G.J., Broekmans F.J., Looman C.W., i wsp. 2003. *Human. Reprod.* 18, 700-7006.
Kliniczna endokrynologia ginekologiczna i niepłodność. Wydanie polskie Red. Jakimiuk. A., Czajkowski K. Warszawa. 2007. Medipage.

**Kontakt z Działem Obsługi
Klienta DIAGNOSTYKI:**