



## AMH I INHIBINA B MARKERY REZERWY JAJNIKOWEJ



Według WHO z problemem niepłodności boryka się aż 12 % dorosłej populacji zamieszkującej kraje uprzemysłowione. W Polsce szacuje się, że niepłodność dotyczy ok. 1,5 miliona par, co stanowi nawet 20% społeczeństwa w wieku reprodukcyjnym. Biorąc pod uwagę coraz późniejsze wiekowo próby starania się ciężę, diagnostykę niepłodności kobiet pogłębia się o laboratoryjną ocenę rezerwy jajnikowej.

Do metod oceny rezerwy jajnikowej zalicza się zarówno metody obrazowe jak i laboratoryjne. W gabinecie lekarskim rezerwa jajnikowa oceniana jest w trakcie badania USG, wykonywanego między 2 a 5 dniem cyklu miesięcznego. Polega na zliczeniu pęcherzyków antralnych (Antral Follicle Count, AFC) o określonej średnicy. Przewagę nad obrazowaniem USG stanowią jednak badania laboratoryjne, zwłaszcza pomiar stężenia AMH, który aktualnie uznaje się za najbardziej czuły i wiarygodny wśród dostępnych metod oceny rezerwy jajnikowej.

## AMH jako marker rezerwy jajnikowej

Hormon antymüllerowski (AMH) wytwarzany jest w komórkach ziarnistych wczesnych pęcherzyków pierwotnych, największą ekspresję osiągając w pęcherzykach antralnych.

### Stężenie AMH:

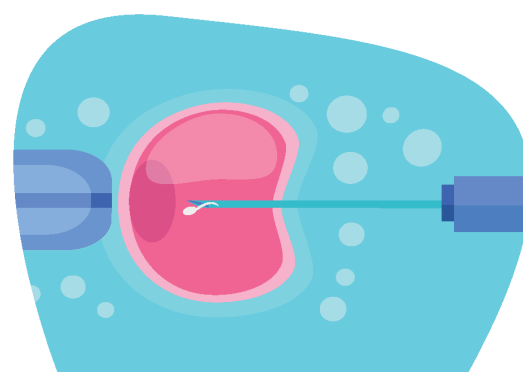
Wczesny i czuły marker rezerwy jajnikowej - stężenie AMH obniża się wraz ze zmniejszającą z wiekiem ilością pęcherzyków antralnych;
silnie koreluje z ultrasonograficznie wyznaczoną liczbą pęcherzyków wczesno-antralnych;
służy diagnozowaniu przedwczesnego wygasania czynności jajników (POF) i zespołu policystycznych jajników (PCOS);
wykorzystywane w ocenie odpowiedzi na stymulację jajników stosowaną przed rozpoczęciem procedury zapłodnienia in vitro;
obiecujący czynnik prognostycznym rezerwy jajnikowej po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej.

### Dynamika zmian stężenia AMH

Fizjologiczna, wzmożona synteza AMH występuje w okresie płodowo-noworodkowym. Kolejny, znaczny wzrost syntezy AMH obserwuje się w okresie dojrzewania, w którym osiąga średnie stężenie 2-5 ng/ml. U kobiet 35-letnich odnotowuje się średnie stężenie AMH na poziomie 2 ng/ml, które następnie zmniejsza się wraz z upływającymi latami (około 0,4 ng/ml na rok) i zbliżaniem się kobiety do okresu menopauzy. Stężenie AMH < 1 ng/ml interpretuje się jako znaczne zmniejszenie rezerwy jajnikowej. W okresie menopauzy stężenie AMH znajduje się na bardzo niskim poziomie lub jest już całkowicie niewykrywalne. W PCOS charakterystyczna jest zwiększona sekrecja AMH i stężenie przekraczające wartości referencyjne dla danego wieku. Wysokie stężenie AMH obserwuje się również w guzach jajnika (folliculoma), w których AMH może być stosowany jako marker nowotworowy do oceny odpowiedzi na leczenie i monitorowania choroby. Natomiast w POF, w którym objawy menopauzy występują często poniżej 40 roku życia, charakterystyczne jest stężenie AMH na poziomie nieprzekraczającym 1 ng/ml.

### AMH w procedurze In vitro

U kobiet przygotowywanych do procedury zapłodnienia In vitro stymuluje się owulację w celu uzyskania zwiększonej ilości komórek jajowych. U niektórych z kobiet odpowiedź na stymulację jest niska, co zmniejsza prawdopodobieństwo powodzenia leczenia. Dane literaturowe pokazują, że badanie stężenia AMH może być przydatne w określeniu odpowiedzi jajników na stymulowanie owulacji. Wykazano, że stężenia AMH są niższe u pacjentek ze słabą odpowiedzią jajników, w porównaniu do kobiet z dobrą odpowiedzią na stymulację owulacji. Zatem ocena rezerwy jajnikowej przed rozpoczęciem procedury In vitro, ułatwia właściwą identyfikację kobiet słabo odpowiadających na planowaną stymulację gonadotropinami. Pozwala to na wcześniejsze wykluczenie pacjentki z nieskutecznego w tym wypadku leczenia niepłodności.



## Zabezpieczeniu płodności w chorobie nowotworowej

Coraz więcej kobiet w wieku reprodukcyjnym podlega leczeniu onkologicznemu, którego konsekwencją jest niewydolność jajników i bezpłodność po zakończeniu leczenia. Dla wielu kobiet możliwość zachowania płodności ma duże znaczenie, stąd badanie stężenia AMH przed rozpoczęciem terapii coraz częściej wykorzystuje się do identyfikacji kobiet obarczonych wyższym prawdopodobieństwem niepłodności związanej z leczeniem przeciwnowotworowym. Świadomość pacjentki dotycząca możliwości zachowania płodności, umożliwia podjęcie działań zwiększających szansę na posiadanie potomstwa po zakończonym leczeniu (np. pobranie i zamrożenie komórek jajowych przed rozpoczęciem terapii).



## Zalety oznaczenia AMH

Stężenie AMH utrzymuje się na podobnym poziomie w trakcie całego cyklu miesięcznego. Z tego też powodu pacjentka może wykonać badanie w dowolnym dniu cyklu, w przeciwieństwie do innych wykorzystywanych w ocenie rezerwy jajnikowej markerów (FSH, estradiol, Inhibina B). Ponadto zmiany w stężeniu AMH w przypadku zmniejszania się rezerwy jajnikowej zauważalne są wcześniej niż w przypadku innych hormonów, stąd też AMH jest nie tylko czułym, ale także wczesnym markerem oceny rezerwy jajnikowej.

## Możliwe przyczyny nieprawidłowości w wynikach AMH

Pomiar stężenia AMH należy wykonywać w obrębie jednego laboratorium. Poziomy AMH oznaczane różnymi testami mogą różnić się nawet 40% [1]. Różnice są tym większe im niższe jest stężenie AMH [2].

Rozbieżność między stężeniem AMH a liczbą pęcherzyków antralnych może wynikać ze współtowarzyszących zaburzeń metabolicznych (otyłość, hiperinsulinemia, insulinooporność, zespół metaboliczny) [3] oraz towarzyszyć uzależnieniu od nikotyny [4].

Czynnikiem interferującym mającym wpływ na oznaczenie jest stosowana immunoterapia lub obecność przeciwciał heterofilnych, które zafalszowują wyniki oznaczeń immunochemicznych.

U osób leczonych biotyną w dawce >5mg/dobę wynik stężenia AMH może być niewiarygodny, jeżeli krew pobrano wcześniej niż 8 godzin od ostatniego podania biotyny.

Na oznaczenie nie ma wpływu żółtaczką, hemoliza oraz większość często stosowanych leków w stężeniach terapeutycznych, np. paracetamol, ibuprofen, ampicylina, kwas askorbinowy, metformina i heparyna.

## Znaczenie kliniczne i zastosowanie Inhibiny B

Oznaczenie stężenia Inhibiny B ma ugruntowaną pozycję w ocenie rezerwy jajnikowej i uznawane jest jako jej marker. Posiada również udokumentowaną wartość prognostyczną w ocenie odpowiedzi jajników na stymulację owulacji w terapii niepłodności. Inhibina B jest glikoproteiną wytwarzaną podobnie jak AMH przez pęcherzyki antralne. Odmienne jednak niż AMH, podlega wpływom stężenia hormonu FSH, co powoduje, że w trakcie cyklu miesięcznego stężenie Inhibiny B zmienia się. Fizjologicznie w początkowych dniach cyklu osiąga wysokie wartości i koreluje z ilością pęcherzyków antralnych, następnie w fazie lutealnej wydzielanie Inhibiny B spada. Ponieważ pula pęcherzyków antralnych zmniejsza się w procesie starzenia i wygaszania czynności jajników, stężenie Inhibiny B obniża się wraz z wiekiem, wskazując na pogorszenie jakości oocytów i potencjału płodności. W okresie 4-5 lat poprzedzających wystąpienie menopauzy, stężenie Inhibiny B znajduje się poniżej granic wykrywalności. Ze względu na to, że Inhibina B podlega wahaniom w trakcie cyklu miesięcznego **oznaczenie jej stężenia zalecane jest w 3 dniu cyklu.**

Dostępne oznaczenia w sieci laboratoriów Diagnostyka	Kod oferty
AMH - hormon antymüllerowski	Kod: 137
Inhibina B	Kod: 138

Testy oceny rezerwy jajnikowej są istotnym i przydatnym narzędziem w poszukiwaniu przyczyn 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.

### Pismienictwo:

1. Anti-müllerian Hormone During Natural Cycle Presents Significant Intra and Intercycle Variations When Measured With Fully Automated Assay. Melado L., Lawrenz B, Sibal J, Abu E, Coughlan C, Navarro AT, Fatemi HM. Front. Endocrinol. 2018, 9, 686.
2. The correlation between AMH assays differs depending on actual AMH levels. Magnusson Å, Oleröd G, Thurin-Kjellberg A, Bergh C. Hum Reprod Open. 2017 Dec 8;2017(4): hox026. doi: 10.1093/hropen/hox026. eCollection 2017. PMID: 30895238.
3. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. Su, H.I.; Sammel, M.D.; Freeman, E.W.; Lin, H.; Deblasis, T.; Gracia, C.R. Menopause 2008, 15, 857-861.
4. Reproductive and lifestyle determinants of anti-müllerian hormone in a large population-based study. Dólleman M, Verschuren WMM, Eijkemans MJC, Dollé MET, Jansen EHJM, Broekmans FJM, Van der Schouw YT. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013, 98, 2106-2115.
5. AMH and Its Clinical Implications. Shrikhande L, Shrikhande B, Shrikhande A. J Obstet Gynaecol India. 2020 Oct;70(5):337-341. doi: 10.1007/s13224-020-01362-0. Epub 2020 Aug 19. PMID: 33041549 Free PMC article. Review.
6. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. Bedenk J, Vrta nik-Bokal E, Virant-Klun I. J Assist Reprod Genet. 2020 Jan;37(1):89-100. doi: 10.1007/s10815-019-01622-7. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31755000 Free PMC article. Review.
7. Different anti Müllerian hormone (AMH) levels respond to distinct ovarian stimulation methods in assisted reproductive technology (ART): Clues to better ART outcomes. Ishii R, Tachibana N, Okawa R, Enomoto M, Asami M, Toriumi R, Hamada R, Horikawa M, Akiba Y, Taketani Y. Reprod Med Biol. 2019 Jul; 18(3): 263-272. Published online 2019 Apr 4. doi: 10.1002/rmb2.12270 PMID: PMC6613008
8. Zmienność stężenia hormonu anty-Müllerowskiego i hormonu folikulotropowego u kobiet w wieku rozrodczym w zależności od prawidłowej lub zaburzonej funkcji jajników. Małgorzata Jusiakowska - Piputa. Uniwersytet im. A. Mickiewicza, Praca doktorska, Poznań 2020
9. Can Inhibin B Reflect Ovarian Reserve of Healthy Reproductive Age Women Effectively? Wen J, Huang K, Du X, Zhang H, Ding T, Zhang C, Ma W, Zhong Y, Qu W, Liu Y, Li Z, Deng S, Luo A, Jin Y, Zhang J, Wang S. Front. Endocrinol., 14 April 2021 | <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626534>
10. Serum Inhibin B Correlates with Successful Ovulation in Infertile Women. Luisi S, Palumbo M, Calonaci G, De Leo V, Razzi S, Inaudi P, Cobellis G, Petraglia F. J Assist Reprod Genet. 2003 Jun; 20(6): 241-247. doi: 10.1023/A:1024111629191 PMID: 12877256