

Intraindividuálna variabilita sérových koncentrácií AMH u neplodných žien

Silvia Toporcerová^{1,2,3}

¹Gyncares – centrum reprodukčnej medicíny Košice

²Medirex, a. s., Pezinok

³Gynekologicko-pôrodná klinika LFUPJŠ Košice

Sérové koncentrácie anti-Müllerovho hormónu (AMH) sú dnes považované za najpresnejší biochemický ukazovateľ zásoby vajíčok vo vaječníkoch. Využívajú sa na predikciu výsledku liečby neplodnosti, nástupu menopauzy, závažnosti niektorých metabolicko-hormonálnych patológií. Dlho sa predpokladalo, že sérová koncentrácia AMH je u ženy stabilná a intra- i intercyklická variabilita je minimálna. Dnes je už známe, že koncentrácie AMH môžu varírovať až o 30 % v rámci cyklu, čo mení pohľad na manažment liečby neplodnosti predovšetkým v hraničných skupinách pacientok.

Kľúčové slová: anti-Müllerov hormón, neplodnosť, ovariálna rezerva, in vitro fertilizácia

Intraindividual variability of serum AMH concentrations in infertile women

Serum concentrations of anti-Müllerian hormone (AMH) are today considered the most accurate biochemical marker of the ovarian reserve. They are used to predict the outcome of infertility treatment, the onset of menopause, and the severity of some metabolic-hormonal pathologies. It has been assumed that the serum concentration of AMH is stable in women and that intra- and intercycle variability is minimal. Today, it is already known that AMH concentrations can vary by up to 30% within a cycle, which changes the perspective on the management of infertility treatment, especially in borderline groups of patients.

Key words: Anti-Müllerian hormone, infertility, ovarian reserve, in vitro fertilization

NewsLab, 2023; roč. 14 (2): 124-126

Úvod

Anti-Müllerov hormón (AMH), v minulosti označovaný aj Müllerian – inhibiting substance, je v súčasnosti považovaný za jeden z najlepších markerov ovariálnej rezervy. Ide o všeobecne akceptovaný biomarker, ktorý produkujú malé antrálne a preantrálne folikuly ovária – dimerický glykoproteín veľkosti 140 kDa z rodiny TGF- β (transforming growth factor beta). Pomenovanie dostala táto molekula na základe svojej významnej funkcie počas intrauterinného života u plodov mužského pohlavia. V tomto období je AMH produkovaný Sertoliovými bunkami semenníkov plodu a väzbou na AMH-II receptory Müllerových vývodov vedie k ich regresii. V prípade ženského pohlavia nie je vo včasnom embryonálnom období exprimovaný, čo vedie ku vývoju štruktúr pochádzajúcich z Müllerovho vývodu – vajcovodov, maternice a hornej tretiny pošvy. U dievčat dochádza k produkcii AMH až okolo 36. týždňa intrauterinného vývoja⁽¹⁾, avšak koncentrácie cirkulujúceho hormónu sú veľmi nízke až do 2.-4. roku života dievčat. Následne začínajú koncentrácie stúpať a vrchol dosahujú vo veku 24,5 roka. Od tohto obdobia postupne klesajú až do menopauzy⁽²⁾.

Biologický zmysel produkcie AMH granulózovými bunkami preantrálnych a malých antrálnych folikulov nie je úplne objasnený. Považuje sa za negatívny regulátor včasného folikulárneho vývoja vzhľadom na to, že blokuje rekrutáciu folikulov závislú od hormónu stimulujúceho folikuly (FSH)⁽³⁾. Napriek tomu, že sérové koncentrácie AMH vykazujú určité

variácie, sú vynikajúcim nepriamym markerom zásoby oocytov vo vaječníkoch, ako aj prediktorom odpovede ovárií na hormonálnu stimuláciu v protokoloch in vitro fertilizácie (IVF). Čo je v rámci asistovanej reprodukcie nemenej dôležité, posledné štúdie potvrdili vzťah medzi koncentráciou AMH a percentom euploidných blastocýst v programoch IVF⁽⁴⁾, ako aj koncentráciou AMH a rizikom spontánneho potratu⁽⁵⁾. Táto skutočnosť je klinicky veľmi významná, pretože v prvých rokoch využívania AMH ako markera ovariálnej rezervy sa považoval len za kvantitatívny, nie však kvalitatívny marker zásoby vajíčok vo vaječníkoch. Dnes je už potvrdené, že pri znížených koncentráciách AMH, je aj vyššie percentuálne zastúpenie aneuploidných oocytov.

Intra- a intercyklické zmeny koncentrácie AMH u žien

Koncentrácie AMH majú vysokú interindividuálnu variabilitu aj v rovnakých vekových skupinách pacientov. Dlhodobo sa však AMH považoval za marker s veľmi nízkou intraindividuálnou variabilitou, jeho koncentrácie sa považovali za stabilné v rámci jedného menštruačného cyklu, ako aj intercyklicky. Štúdie z posledných rokov však začali poukazovať na skutočnosť, že koncentrácia AMH stanovená *ad hoc* kedykoľvek v priebehu menštruačného cyklu nemusí byť úplne stabilná. Ukázalo sa, že na koncentrácie AMH má vplyv fáza cyklu (vyššia koncentrácia vo folikulárnej fáze), že intracyklická variácia AMH sa môže líšiť v závislosti od veku pacien-

tok a dokonca boli potvrdené aj cirkadiánne fluktuácie sérovej AMH koncentrácie⁽⁶⁾. Vzhľadom na to, že niektoré typy gonadotropínov v protokoloch asistovanej reprodukcie majú byť podľa SPC (súhrn charakteristických vlastností lieku) dávkované len na základe sérovej koncentrácie AMH, je veľmi dôležité poznať tieto odchýlky a do budúcnosti určiť, ako často je vhodné AMH v rámci liečby neplodnosti laboratórne stanovovať a či by nebolo vhodnejšie stanovovať aj tento hormón v špecifickej fáze menštruačného cyklu.

Interindividuálne odchýlky koncentrácie AMH v rovnakých vekových skupinách sú veľmi veľké a v prvom rade odrzkadľujú rôznu veľkosť zásoby intraovariálnych folikulov u jednotlivých žien. Ďalšími faktormi, ktoré môžu ovplyvňovať koncentráciu AMH, sú napríklad užívanie hormonálnej antikoncepcie, obezita, stanovenie počas tehotenstva, fajčenie a užívanie gonadotropínov v rámci ovariálnej stimulácie. Nižšie koncentrácie AMH u pacientok s hypogonadotropným hypogonadizmom, ako aj u dlhodobých užívateľiek hormonálnej antikoncepcie vyplývajú z blokácie folikulogenézy u týchto žien, a preto koncentrácia AMH v týchto prípadoch nie úplne reálne odrzkadľuje ovariálnu rezervu. Posledné štúdie potvrdili, že koncentrácie AMH sú mierne vyššie vo folikulárnej fáze cyklu oproti luteálnej fáze, a to tak pri normálnej koncentrácii AMH, ako aj u žien s nízkou alebo vysokou ovariálnou rezervou. Koncentrácia AMH by tak mohla charakterizovať skôr regrutovanú kohortu folikulov v ovárii ako celkovú kapacitu primordiálnych folikulov v ováriách. Najnižšie koncentrácie AMH sú zaznamenávané v období stredocyklového vyplavenia gonadotropínov – v období ovulácie. Táto skutočnosť vysvetľuje určitý význam molekuly AMH v rámci folikulárneho rastu. Potvrdené boli už aj cirkadiánne zmeny koncentrácie AMH, pri ktorých sa predpokladá pozitívna korelácia medzi koncentraciami AMH a LH (luteinizačný hormón)⁽⁷⁾. Intracyklické variácie koncentrácie AMH podľa niektorých autorov závisia aj od veku ženy. U mladších žien varujú sérové koncentrácie AMH podstatne viac ako u žien starších⁽⁸⁾. Napriek tomu však väčšina autorov dlhodobo potvrdzuje skutočnosť, že tieto relatívne aj absolútne intracyklické aj intercyklické odchýlky u jednotlivých žien, hoci sú štatisticky dokázateľné, nemajú významný vplyv na zmenu manažmentu liečby u neplodných žien a že jednorazový odber AMH je možné považovať za vynikajúci ukazovateľ tak ovariálnej rezervy, ako aj ovariálnej odpovede na hormonálnu stimuláciu⁽⁹⁾.

V začiatkoch stanovovania AMH sa za možný faktor ovplyvňujúci interindividuálne odchýlky považovali aj analytické variácie spôsobené rôznou dĺžkou a typom skladovania vzorky, eventuálne použitím rôznych laboratórnych metód. Biochemické laboratória nepovažujú molekulu AMH za úplne ľahko merateľnú aj pre jeho viaceré izoformy. Dnes sa však na stanovovanie AMH používajú už len plne automatizované metódy, ktorých senzitivita a presnosť sa považujú za veľmi vysoké. Napriek tomu, že laboratórne súbory udávajú intraindividuálnu variáciu menšiu ako 5 %, viaceré štúdie potvrdili, že táto odchýlka môže presahovať až 20 % hodnoty v rámci troch menštruačných cyklov a viac ako 28 % aj v rámci jedného menštruačného cyklu, čo sa už stáva významným faktorom⁽⁶⁾. Predovšetkým v skupine hraničných koncentrácií AMH (okolo hodnoty 1,2 ng/ml) táto fluktuácia je už na hrane klinickej významnosti a napriek tomu, že asi nie je úplným ga-

me-changerom v rámci hormonálnej hyperstimulácie, môže klinika ovplyvniť v dávkovaní gonadotropínov a vo výbere stimulačného protokolu, a tým aj zmeniť výsledok hormonálnej stimulácie. Na druhej strane existujú dnes štúdie, ktoré tvrdia, že intercyklické variácie koncentrácie AMH sú podstatne menej významné ako variácie intracyklické, a preto stanovovanie AMH v špecifickej fáze menštruačného cyklu (podobne ako bazálne koncentrácie FSH 2.-3. deň menštruačného krvácania) môžu objektivizovať výsledok tohto vyšetrenia⁽⁸⁾.

Ovplyvnenie koncentrácie AMH v sére pri farmakoterapii

Nemožno zabúdať ešte na nemenej dôležitú skutočnosť, že aj užívanie niektorých liekov môže významne ovplyvniť sérové koncentrácie AMH u žien, čo môže viesť k misinterpretácii laboratórneho výsledku. Okrem spomínanej kombinovanej orálnej kontracepcie sa medzi látky schopné ovplyvňovať koncentráciu AMH v sére zaraďujú: metformín, analógy gonadoliberínu, dehydroepiandrosterón, vitamín D, klomifencitrát a letrozol⁽⁹⁾. Downregulačný efekt kombinovanej kontracepcie (COC – combined oral contraception) na koncentrácie AMH je zreteľný dokonca už aj po krátkodobom užívaní (napr. štandardná 12- až 21-dňová aplikácia pred hyperstimuláciou vaječníkov s cieľom zlepšiť ovariálnu odpoveď znížením endogénnych gonadotropínov). Pri dlhodobjšom užívaní COC sa zrejme tento efekt COC na koncentrácie AMH neprehľbuje, čo sa vysvetľuje adaptáciou granulózových buniek na znížené koncentrácie FSH. Pokles AMH pri dlhodobom užívaní COC môže byť zodpovedný aj za pomerne časté ovulácie v prvých mesiacoch po vysadení antikoncepcie aj u žien, ktoré bežne ovuláciu nemajú (predovšetkým pacientky so syndrómom polycystických vaječníkov – PCOS). Po vysadení COC by tento downregulačný efekt na AMH mal vymiznúť do troch mesiacov, keď už je možné považovať namerané koncentrácie AMH za relevantné.

Rovnaký efekt na koncentrácie AMH ako COC má podľa viacerých autorov aj metformín. Tento efekt sa prejavuje u pacientok s PCOS dokonca aj pri normálnej hmotnosti pacientok, čo čiastočne vysvetľuje význam podávania metformínu aj u neobéznych žien s PCOS⁽⁹⁾. V reprodukčnej medicíne často používaný liek dehydroepiandrosterón (DHEA) môže mať tiež významný vplyv na sérové koncentrácie AMH. Napriek tomu, že v súčasnosti najnovšie štúdie nepotvrdili jeho pozitívny vplyv na výsledky liečby u pacientok s hroziacim ovariálnym zlyhaním, stále sa pomerne často používa. Má androgénny a slabý estrogénny efekt, ktorým by mal zlepšovať intraovariálne mikroprostredie, ktoré by malo byť vhodnejšie na dozrievanie folikulov. Týmto vplyvom by sa mala zlepšovať jednak ovariálna odpoveď a jednak kvalita oocytov v podobe nižšieho percenta aneuploidných oocytov⁽¹⁰⁾. Už pri krátkodobom užívaní DHEA môže dôjsť k vzostupu sérového AMH, avšak pozitívny efekt tejto liečby na výsledky IVF po prehodnotení väčšieho počtu štúdií neboli potvrdené⁽¹¹⁾.

Vitamín D je ďalšou molekulou, ktorá sa v súčasnej reprodukčnej medicíne často využíva, vzhľadom na jeho predpokladaný pozitívny efekt na folikulogenézu a kvalitu oocytov. Ovplyvnenie sérovej koncentrácie AMH bolo potvrdené pri užívaní vitamínu D u ovulujúcich žien, u ktorých môže dôjsť krátko po začatí liečby k vzostupu sérového AMH. Tento efekt však nebol potvrdený u žien s PCOS⁽⁹⁾. Po stimulá-

cii ovárií klomifencitrátom dochádza, naopak, ku krátkodobému poklesu koncentrácie AMH v sére. Tento vplyv však nebol jednoznačne potvrdený pri letrozole, ktorý sa dnes považuje za vhodnejší liek na navodenie ovulácie u anovulačných pacientok⁽¹²⁾.

Záver

Možno konštatovať, že sérová koncentrácia AMH nevykazuje až takú intraindividuálnu stabilitu, aká bola primárne predpokladaná pri zavádzaní tohto vyšetrenia do bežnej klinickej praxe. Každopádne, všetky ostatné biochemické ukazovatele ovariálnej rezervy (FSH, inhibín B) varujú intra- a intercyklicky podstatne viac ako AMH. Sérová koncentrácia AMH preto zostáva zlatým štandardom stanovenia ovariálnej rezervy ženy. Predovšetkým v kombinácii s ultrazvukovým obrazom vaječníkov (počet antrálnych folikulov ovárií pri ultrazvukovom vyšetrení – AFC – antral follicle count) je ne-

nahradiateľným ukazovateľom starnutia vaječníkov a prediktorom reakcie vaječníkov na ováriálnu hyperstimuláciu, ako aj výsledku liečby neplodnosti. Každopádne pri vyhodnotení jeho koncentrácií je potrebné brať do úvahy viacero parametrov – či už fázu menštruačného cyklu, v ktorej bol stanovovaný, ako aj možný vplyv užívaných liekov.

Podakovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Podpora výskumno-vývojových kapacít zameraných na digitálnu transformáciu klinických a laboratórnych postupov pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti, kód ITMS: 313011BWX3, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

LITERATÚRA

1. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, et al. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(10): 3836-3844.
2. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, et al. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One* 2011; 6(7): e22024.
3. Buratini J, Dellaqua TT, Dal Canto M, et al. The putative roles of FSH and AMH in the regulation of oocyte developmental competence: from fertility prognosis to mechanisms underlying age-related subfertility. *Hum Reprod Update* 2022; 28(2): 232-254.
4. La Marca A, Minasi MG, Sighinolfi G., et al. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2017; 108(5): 777-783.
5. Tarasconi B, Tadros T, Ayoubi JM, et al. Serum antimüllerian hormone levels are independently related to miscarriage rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2017; 108(3): 518-524.
6. Melado L, Lawrenz B, Sibal J, et al. Anti-müllerian hormone during natural cycle presents significant intra and intercycle variations when measured with fully automated assay. *Frontiers in endocrinology* 2018; 9: 686.
7. Cimino I, Casoni F, Liu X, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun.* 2016; 12: 7: 10055.
8. Biniash M, Laubender RP, Hund M, et al. Intra- and inter-cycle variability of anti-Müllerian hormone (AMH) levels in healthy women during non-consecutive menstrual cycles: the BICYCLE study. *Clin Chem Lab Med.* 2021; 60(4): 597-605.
9. Yin WW, Huang ChCh, Chen YR, et al. The effect of medication on serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in women of reproductive age: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22(1): 158.
10. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012; 24(6): 664-669.
11. Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9: 67.
12. Yoan WS, Abu MA, Ahmad MF, et al. Effects of Dehydroepiandrosterone (DHEA) Supplementation on Ovarian Cumulus Cells following In Vitro Fertilization (IVF)/Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Treatment-A Systematic Review. *Life* 2023; 13(16): 1237.

doc. MUDr. Silvia Toporcerová, PhD., MBA

Gyncare, s.r.o.

Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice

e-mail:silvia.toporcerova@gyncare.sk