

©Borgis

Monika Krawczyńska¹, *Jadwiga Słowińska-Srzednicka²

Zastosowanie oznaczeń stężeń hormonu antymüllerowskiego (AMH) w diagnostyce chorób endokrynych

The utilization of anti-müllerian hormone (AMH) plasma level measurements in diagnosis of endocrine diseases

¹Szpital Specjalistyczny im. Świętej Rodziny, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Warszawa
Kierownik Przychodni Przyszpitalnej: lek. spec. Katarzyna Jaroszevska

²Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

hormon antymüllerowski (AMH), hipogonadyzm, oporność na androgeny, zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników, rezerwa jajnikowa, zespół PCOS

Keywords

anti-müllerian hormone (AMH), hypogonadism, androgens resistance, premature ovarian failure, ovarian reserve, PCOS syndrome

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Jadwiga Słowińska-Srzednicka
Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 560-95-29
j.slowinska@cmkp.edu.pl

Hormon antymüllerowski (ang. *anti-Müllerian hormone* – AMH), zwany również substancją bądź czynnikiem hamującym rozwój przewodów Müllera (ang. *Müllerian-inhibiting substance* – MIS, ang. *Müllerian-inhibiting factor* – MIF), produkowany jest przez gonady – komórki Sertolego w jądrze i komórki ziarniste w jajniku. Swoją nazwę AMH zawdzięcza roli, jaką odgrywa w życiu płodowym, powodując u płodów

Streszczenie

Antymüllerowski hormon (AMH), znany jako substancja hamująca rozwój przewodów Müllera, jest wydzielany u kobiet przez komórki ziarniste pęcherzyków pierwotnych, preantralnych i małych antralnych, natomiast u chłopców przez komórki Sertolego jąder od 8. tygodnia ciąży do okresu dojrzewania. Klasycznym działaniem hormonu antymüllerowskiego u chłopców jest regresja przewodów Müllera w okresie życia płodowego.

Przedstawiono zastosowanie oznaczeń stężeń hormonu antymüllerowskiego (AMH) w diagnostyce chorób endokrynologicznych u kobiet i u mężczyzn. U chłopców i u mężczyzn oznaczenie poziomu AMH może mieć zastosowanie w ocenie zaburzeń wydzielania androgenów, jako swoisty marker obecności tkanki jądrowej, w diagnostyce hipogonadyzmu hipogonadotropowego oraz jako marker toksycznego uszkodzenia jąder po chemioterapii.

U dziewcząt i u kobiet może być użyty do: oceny rezerwy jajnikowej, diagnozy hipogonadyzmu hipogonadotropowego, diagnozy i leczenia zespołu policystycznych jajników, zespołu przedwczesnego wygasania czynności jajników oraz jako marker toksycznego uszkodzenia jajników po chemioterapii.

Summary

The anti-müllerian hormone (AMH) also known as müllerian-inhibiting substance, is produced by the granulosa cells of preantral and small antral follicles in women. It is also produced by the Sertoli cells of the testis beginning in the 8 wk gestation until puberty in boys. Its classical action is to regress the müllerian ducts during male fetal development. An overview of the utilization of AMH plasma level measurements in detection of endocrine diseases in both men and women is presented. In boys and men, the AMH plasma level can be utilized to detect defects in androgen production, as a marker of the presence of tissue of the testis, in the diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism, and as a marker for chemotherapy induced testicular toxicity.

In girls and women, it can be used as a marker of ovarian reserve, and for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism, for the diagnosis and treatment PCOS syndrome, premature ovarian failure and as a marker for chemotherapy induced ovaries toxicity.

płci męskiej zanik struktur powstających z przewodów Müllera.

AMH jest glikoproteiną należącą do nadrodziny cytokin TGF-β (transformujących czynników wzrostu β). Do rodziny TGF-β należą także: inhibina, aktywina, białka morfogenetyczne kości. W przekazywaniu sygnału z udziałem AMH udział biorą dwa typy receptora: AMH-RI i AMH-RII oraz białka Smad. Gen kodujący

AMH u ludzi zlokalizowany jest na chromosomie 19, a gen receptora typu 2 dla AMH na chromosomie 12. Mutacja w genie kodującym AMH lub receptor dla AMH może powodować obecność przetrwałych struktur z przewodów Müllera u osobników płci męskiej (1). Ekspresja i wydzielanie AMH jest hamowane przez androgeny i estrogeny.

AMH W ŻYCIU PŁODOWYM

U płodów obu płci znajdują się zawiązki struktur zarówno męskich, jak i żeńskich narządów płciowych – przewody okołosródnerczowe Müllera, z których u płodów żeńskich powstają jajowody, macica i 1/3 górna część pochwy, oraz przewody śródnerczowe Wolffa. Z przewodów Wolffa u płodów płci męskiej powstają: najądrza, nasieniowody, pęcherzyki nasienne, przewody wytryskowe oraz brzuszna część prostaty. Dopiero czynność gonad i działanie hormonów powodują różnicowanie struktur w odmiennym kierunku. U płodów płci męskiej w obecności prawidłowo funkcjonujących jąder już około 8. tygodnia życia płodowego zwiększa się wydzielanie AMH w komórkach Sertolego. Jest to okres wrażliwości przewodów Müllera na działanie AMH. Maksymalną produkcję tego hormonu obserwuje się między 12. a 16. tygodniem życia płodowego. Obecność AMH warunkuje regresję (apoptozę) przewodów okołosródnerczowych (Müllera). Również od 8. tygodnia życia płodowego komórki Leydiga w jądrach stymulowane przez HCG wydzielają testosteron. Wysokie stężenia testosteronu są konieczne do przekształcenia przewodów Wolffa w męskie wewnętrzne narządy płciowe, a powstający z testosteronu (pod wpływem enzymu 5- α -reduktazy) dihydrotestosteron (DHT) jest niezbędny do ukształtowania męskich zewnętrznych narządów płciowych (1, 2).

U płodów płci żeńskiej, przy braku funkcjonowania jąder, czyli braku testosteronu i działania AMH, dochodzi do różnicowania przewodów Müllera oraz zaniku przewodów Wolffa. Nieobecność AMH warunkuje przekształcenie przewodów Müllera w żeńskie wewnętrzne narządy płciowe, natomiast nieobecność testosteronu powoduje, że zanikają kanały Wolffa. Brak DHT umożliwia natomiast powstanie zewnętrznych żeńskich narządów płciowych (1, 2).

Jajniki w życiu płodowym różnicują się później niż jądra. Obecność pierwotnych pęcherzyków jajnikowych stwierdza się ok. 90. dnia od zapłodnienia. Produkcja AMH u płodów żeńskich rozpoczyna się około 36. tygodnia życia płodowego – znacznie po okresie wrażliwości przewodów Müllera na jego działanie (do 10. tygodnia życia płodowego). Brak wydzielania tego hormonu we wcześniejszym okresie zapewnia prawidłowy rozwój jajowodów i macicy.

Warto zaznaczyć, że AMH ma działanie parakryne – „miejscowe”, powodując regresję przewodów Müllera po tej samej stronie. To tłumaczy jednostronne zaburzenia w różnicowaniu struktur płciowych, np. w sytuacji, gdy osobnik w okresie życia płodowego posiada po jednej stronie prawidłowo funkcjonujące jądro, a po drugiej

dysgenetyczną gonadę. W tej sytuacji dojdzie do rozwoju struktur męskich i zaniku przewodu Müllera po stronie prawidłowo funkcjonującego jądra, natomiast po stronie dysgenetycznej gonady dojdzie do rozwoju struktur müllerowskich (żeńskich) i zaniku przewodu Wolffa.

AMH oprócz regresji przewodów Müllera, powoduje również migrację komórek śródnercza i waskularyzację męskiej gonady oraz zatrzymuje podziały gonocytów aż do okresu pourodzeniowego (1, 2).

STĘŻENIE AMH U KOBIET I MĘŻCZYZN

U płodów płci męskiej wzrost ekspresji i wydzielanie AMH w komórkach Sertolego ma miejsce już około 8. tygodnia życia płodowego, maksymalna produkcja tego hormonu występuje między 12. a 16. tygodniem życia płodowego.

Po urodzeniu w pierwszych dwóch tygodniach życia stężenie AMH jest stosunkowo niskie, następnie od 4. miesiąca życia bardzo szybko wzrasta do ok. 350 pmol/l (50 ng/ml) i utrzymuje się na wysokim poziomie aż do okresu dojrzewania. U dorosłych mężczyzn stężenie AMH istotnie się zmniejsza i wynosi ok. 30 pmol/l (4,2 ng/ml) (3).

U dziewcząt stopniowy wzrost stężenia AMH jest obserwowany od urodzenia, ale stężenie AMH jest znacznie niższe niż u chłopców (ok. 25 pmol/l, czyli 3,5 ng/ml). Maksymalne stężenia AMH stwierdzone są ok. 25. roku życia. W okresie dojrzałości AMH u kobiet jest produkowany przez komórki ziarniste pęcherzyków pierwotnych, preantralnych i małych antralnych, wspomaga dojrzewanie pęcherzyków i odgrywa rolę w rekrutacji pęcherzyka dominującego.

Pęcherzyki jajnikowe można podzielić na: primordialne (milczące – oocyty z jedną warstwą płaskich komórek przedziarnistych), pierwotne (oocyty z jedną warstwą walcowatych komórek ziarnistych), wzrastające – preantralne i antralne (posiadające jamkę), owulacyjne i atrezyjne. AMH jest nieobecny w pęcherzykach primordialnych. Produkowany jest przez komórki ziarniste pęcherzyków pierwotnych, preantralnych i antralnych. Najwyższe stężenie AMH wykazują małe pęcherzyki antralne (o średnicy 2-4 mm). Stężenie AMH obniża się w pęcherzykach przedowulacyjnych, w których zdolność wydzielania AMH zachowują jedynie komórki ziarniste wieńca promienistego otaczające komórkę jajową. Stężenie AMH w komórkach ziarnistych drobnych pęcherzyków jest około 3 razy wyższe w porównaniu do pęcherzyka przedowulacyjnego i pozostaje w ujemnej korelacji ze stężeniem estradiolu, co sugeruje, że FSH negatywnie reguluje wydzielanie AMH. Ekspresji AMH nie stwierdza się w pęcherzykach atrezyjnych (4, 5).

Wraz z wiekiem kobiety zmniejsza się zapas pęcherzyków jajnikowych, co odzwierciedlają wartości AMH we krwi krążącej. Stężenie AMH u kobiet obniża się z wiekiem do stężeń nieoznaczalnych po menopauzie.

OZNACZENIA LABORATORYJNE STĘŻEŃ AMH

Pierwsze testy laboratoryjne do oznaczeń AMH wprowadzono w latach 90. ubiegłego wieku. Oznaczenia

wykonywane były metodą ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*). Początkowo miały one zastosowanie jako marker funkcji jądra w diagnostyce w wieku dziecięcym, a więc stężenia AMH w surowicy krwi, które były w zakresie zainteresowania badających, były o wiele wyższe niż stężenia AMH u kobiet. Testy te miały za małą czułość i precyzję, by wykrywać i różnicować niskie stężenia AMH w surowicy u płci żeńskiej. Dopiero kolejne generacje testów, z wykorzystaniem techniki „sandwich ELISA” i użyciem wysoko specyficznych przeciwciał dla ludzkiego rekombinowanego AMH, pozwoliły na zwiększenie czułości testów i zastosowanie ich w badaniach funkcji rozrodczych u kobiet.

W latach 2002-2010 do diagnostyki stężeń AMH u kobiet dostępne były testy dwóch firm: Diagnostic Systems Laboratory (DSL) i Immunotech (IOT). Testy te stosowały inne przeciwciała dla cząsteczek AMH, co powodowało różnice w wynikach oznaczeń. Testy DSL wykazywały ok. 3-4 razy niższe stężenia AMH niż testy IOT. W 2010 roku obie firmy połączyły się jako Beckman Coulter i wprowadzony został nowy test – AMH gen II. Test AMH gen II jest skalibrowany do standardów badania IOT i co za tym idzie, wyniki oznaczeń powinny być porównywalne do oznaczeń w tym teście, nie jest jednak zalecane proste przenoszenie wartości odcięcia z testu IOT na test AMH gen II, ze względu na użycie innych przeciwciał w tych testach. Dodatkową trudność wnoszą wątpliwości co do stabilności oznaczeń w przypadku różnych warunków przechowywania i transportu próbek, a także w zależności od rozcieńczenia surowicy. Wszystko to sprawia duży problem w porównywaniu wyników różnych prac badawczych prowadzonych w tym okresie (w których to pracach wykorzystywano różne testy do oznaczeń) oraz w ustaleniu wartości odcięcia dla stanów fizjologicznych i patologicznych.

W ostatnich latach (2014-2015) pojawiają nowe testy do oznaczeń AMH, m.in. test Ansh Labs oraz zautomatyzowane testy Elecsys AMH (Roche) i test Access AMH (Beckman Coulter). Przed ich szerszym klinicznym zastosowaniem konieczne są jednak dalsze badania w zakresie stabilności nowych testów. Istnieje również pilna potrzeba ustanowienia międzynarodowych rekomendacji dotyczących diagnostyki laboratoryjnej dla oznaczeń stężeń AMH, aby wyniki testów były porównywalne. Konieczna jest też ostrożność w przenoszeniu wartości odcięcia uzyskiwanych w pracach badawczych do praktyki klinicznej (5, 6). Przelicznik jednostek dla oznaczeń AMH to: 1 ng/ml = 7,143 pmol/l.

ZMIENNOŚĆ STĘŻEŃ AMH U ZDROWYCH KOBIEC

Stężenie AMH w zależności od fazy cyklu

Większość badań wskazuje, że AMH ma względnie stabilne stężenie w przebiegu cyklu miesięczkowego, a także nie zmienia się istotnie między cyklami. Koreponduje to z faktem, że AMH jest wytwarzane przez małe pęcherzyki – pierwotne, preantralne i małe antralne, a nie przez pęcherzyk owulacyjny czy ciało żółte. Stężenia AMH w surowicy krwi odzwierciedlają więc raczej stały FSH-niezależny wzrost pęcherzyków

jajnikowych (niecykliczną aktywność jajników). W niektórych badaniach wykazano jednak pewne fluktuacje stężeń AMH w cyklu, z niższymi wartościami we wczesnej fazie lutealnej. Opisywane są również dwa różne wzorce dla dynamiki stężeń AMH w ciągu cyklu miesięczkowego w zależności od wieku kobiet. U młodszych kobiet stężenia AMH mają wyższą średnią oraz większe zróżnicowanie stężeń AMH w całym cyklu: stężenia AMH osiągają swoje maksimum w późnej fazie folikularnej i zaczynają obniżać się wraz ze wzrostem stężenia estradiolu, natomiast najniższe stężenia AMH stwierdzane były w bardzo wczesnej fazie lutealnej, tuż po owulacji (7, 8). U kobiet w okresie poprzedzającym menopauzę średnie wartości AMH są niższe, cykle miesięczkowe są krótsze i bardzo niska jest zmienność stężeń AMH w cyklu (co sugeruje zmniejszoną rezerwę jajników). Wahania większe niż 0,5 ng/ml w jednym cyklu były obserwowane u znacznie większej liczby kobiet w młodszej grupie wiekowej niż w starszej (8).

Niemniej jednak, wahania te nie są uważane za na tyle istotne klinicznie, by rekomendować pomiar stężenia AMH w konkretnej fazie cyklu menstruacyjnego – uważa się, że można oznaczać AMH w każdym dniu cyklu (5, 9). Jednak biorąc pod uwagę stwierdzane fluktuacje stężeń AMH w cyklu u młodszych kobiet, należy w tej grupie ostrożniej podchodzić do interpretacji pojedynczego wyniku AMH (7, 8).

WPLYW ANTYKONCEPCJI HORMONALNEJ NA STĘŻENIE AMH

Dane dotyczące wpływu doustnych środków antykoncepcyjnych na wartości AMH są rozbieżne. Sugeruje się, że dwuskładnikowa antykoncepcja hormonalna nie wpływa na stężenia AMH. Za tym idzie opinia, iż oznaczenie AMH można wykonywać w trakcie przyjmowania antykoncepcji hormonalnej, w celu oceny rezerwy jajnikowej u kobiet chcących określić swój potencjał rozrodczy.

Są jednak doniesienia, że stężenia AMH mogą obniżać się w trakcie stosowania hormonalnej antykoncepcji dwuskładnikowej, a odstawienie antykoncepcji może skutkować podwyższeniem poziomu AMH (5, 10-12). W badaniu obejmującym 863 kobiety (228 przyjmujących antykoncepcję hormonalną i 504 nieprzyjmujących antykoncepcji) stwierdzono stężenia AMH o 29,8% niższe u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną w stosunku do grupy kontrolnej (10). W randomizowanym badaniu obejmującym 42 zdrowe kobiety, u których w sposób ciągły przez 9 tygodni zastosowano antykoncepcję hormonalną w postaci tabletek doustnych, plastrów lub krążków dopochwowych – uzyskano obniżenie stężenia AMH po 9 tygodniach o prawie 50% we wszystkich badanych grupach. Pomiar AMH w trakcie stosowania antykoncepcji doustnej może zatem nie być do końca wiarygodnym markerem oceny rezerwy jajnikowej. Również pomiar AMH w 7. dniu przerwy w stosowaniu antykoncepcji hormonalnej nie odzwierciedla jednoznacznie stężeń AMH, które uzyskuje się po dłuższym czasie od odstawienia antykoncepcji.

Zależność stężeń AMH od innych czynników

Dane dotyczące wpływu palenia tytoniu na stężenie AMH są rozbieżne (5). Zaobserwowano niższe stężenia AMH u kobiet aktualnie palących w stosunku do nigdy niepalących. Wpływ palenia na obniżenie AMH jest większy przy codziennym paleniu i jest zależny od łącznej dawki (ilość „paczko-lat”). Potrzebne są dalsze badania w celu dokładniejszego wyjaśnienia powiązań między paleniem a wskaźnikami rezerwy jajnikowej (11). Poza tym stwierdzono niższe stężenia AMH u Afroamerykanek i latynoskich kobiet w porównaniu do kobiet rasy białej (5). Nie ma jednoznacznej opinii dotyczącej związku pomiędzy BMI a stężeniem AMH (5, 12).

ZASTOSOWANIE OZNACZEŃ AMH W DIAGNOSTYCE SCHORZEŃ ENDOKRYNOLOGICZNYCH

1. Diagnostyka zaburzeń różnicowania płci.
2. Ocena rezerwy jajnikowej.
3. Zespół przedwczesnego wygasania czynności jajnikowej.
4. Diagnostyka i leczeniu zespołu PCOS.
5. Hipogonadyzm hipogonadotropowy.
6. Diagnostyka guzów jajników typu *folliculoma*.

Przydatność oznaczeń AMH w diagnostyce zaburzeń różnicowania płci

Oznaczanie stężeń AMH ma zastosowanie w ocenie czynności jąder szczególnie przed okresem dojrzewania, w diagnostyce zaburzeń różnicowania narządów płciowych oraz uszkodzenia jąder w następstwie chemioterapii (13). AMH można uznać za marker obecności tkanki jądrowej. AMH wydaje się być czulszym markerem oceny czynności tkanki jądrowej niż oznaczenie testosteronu w teście stymulacyjnym z HCG. U chłopców prawidłowe wysokie stężenia AMH po urodzeniu wskazuje na prawidłową czynność komórek Sertolego. Wartości prawidłowe AMH u chłopców od 4. miesiąca życia do okresu dojrzewania to ok. 261-350 pmol/l (36,5-50 ng/ml).

Obniżone wartości AMH mogą przemawiać za rozpoznaniem dysgenезji gonad (mieszana lub częściowa dysgenезja gonad). Niewykrywalne wartości sugerują brak prawidłowej tkanki jądrowej (anorchię). U pacjentów z kariotypem 46 XX i fenotypem męskim lub z obojnaczymi narządami płciowymi, podwyższone w stosunku do norm dla płci żeńskiej stężenie AMH (> 75 pmol/l, tj. > 10,5 ng/ml) wskazuje na obecność tkanki jądrowej. U chłopców z niezstąpionymi jądrami ocena AMH pozwala zróżnicować obustronne wnetrostwo z anorchią. Obniżone stężenie testosteronu przy prawidłowym stężeniu AMH jest charakterystyczne dla hipoplazji komórek Leydiga lub może świadczyć o niedoborze enzymów steroidogenezy. Wysokie stężenia zarówno testosteronu, jak i AMH stwierdzane są m.in. w zespołach niewrażliwości na androgeny (2, 3).

AMH jako marker rezerwy jajnikowej

Rezerwa jajnikowa to parametr opisujący potencjał rozrodczy jajników, terminem tym określa się liczbę pęcherzyków antralnych gotowych do zareagowania na

egzogenne gonadotropiny lub pulę pęcherzyków antralnych w jajnikach (14). Rezerwa jajnikowa uwarunkowana jest genetycznie. Wraz z wiekiem kobiety i starzeniem się jajników – zmniejsza się pula pęcherzyków, pogarsza się również jakość oocytów i zwiększa częstość aberracji chromosomalnych oraz poronień. Dlatego też w kontekście oceny rezerwy jajnikowej wyróżnia się trzy odrębne, chociaż powiązane elementy, takie jak: 1) ilość pęcherzyków jajnikowych, 2) jakość oocytów i 3) zdolność do uzyskania ciąży. U młodszych kobiet ze zmniejszoną rezerwą jajnikową częściej dochodzi do zmniejszenia liczby oocytów przy zachowaniu ich prawidłowej jakości, natomiast u starszych, nawet z prawidłową rezerwą jajnikową i dobrą liczbą oocytów, istotne jest pogorszenie jakości oocytu, które postępuje wraz z wiekiem (15-17). W większości przypadków przyczyna zmniejszonej rezerwy jajnikowej jest nieznana. Nie do końca wiadomo, czy w poszczególnych przypadkach za obniżenie rezerwy jajników odpowiada wyjściowo zmniejszona ilość pęcherzyków jajnikowych, które w wyniku fizjologicznego procesu atrezji szybciej się wyczerpują, czy też dochodzi do szybszego wyczerpywania się początkowo prawidłowej puli pęcherzyków w wyniku ich nieprawidłowo nadmiernej atrezji. Wiadomo natomiast, że utrata oocytów i zmniejszenie potencjału rozrodczego mogą być powiązane z ekspozycją na chemioterapię, radioterapię okolicy miednicy, działaniem operacyjnym na jajnikach i nieprawidłowościami genetycznymi (np. 45X, mozaicyzm, premutacja FMR1), a także ze współistniejącymi chorobami, np. chorobami o podłożu autoimmunologicznym, takimi jak cukrzyca typu 1. Wcześniejsze wyczerpywanie się rezerwy jajnikowej wydaje się nie mieć związku ze stylem życia, prawdopodobnie z wyjątkiem niekorzystnego wpływu palenia papierosów na funkcję jajnika (15, 17). Zaleca się ocenę rezerwy jajnikowej u kobiet powyżej 35. r.ż., które pomimo starań nie zachodzą w ciążę przez 6 miesięcy oraz u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka obniżonej rezerwy jajnikowej (jak wymieniono powyżej). Nie zaleca się natomiast przesiewowych badań w grupie kobiet niskiego ryzyka (czyli np. młodych, zdrowych, niepodjęających starań o ciążę) – ze względu na wyższą częstość wyników fałszywie pozytywnych w tej grupie (16, 17).

W praktyce klinicznej do oceny rezerwy jajnikowej stosuje się następujące badania:

- łączne oznaczenie stężeń FSH i E2 w 3. dniu cyklu,
- oznaczenie stężenia AMH we krwi,
- określenie liczby pęcherzyków antralnych średnicy 2-10 mm (ang. *antral follicle count* – AFC) w badaniu ultrasonograficznym we wczesnej fazie folikularnej (2.-5. d.c.).

Takie markery jak oznaczanie stężenia inhibiny B we krwi, test z cytrynianem klomifenu mają mniejsze znaczenie (14, 16, 17). Choć oznaczenie FSH w 3. d.c. jest najczęściej wykonywanym testem oceny rezerwy jajnikowej, to należy pamiętać, że jednorazowe oznaczenie stężenia FSH jest mało wiarygodne ze względu na istotną jego zmienność wewnątrz cyklu i między cyklami. Przyjmuje się, że stężenie FSH > 10 j.m./l świadczy o obniżonej rezerwie jajnikowej (14). AMH i AFC wykazują mniejsze fluktuacje

i dlatego wydają się obiecujące jako wiarygodne markery rezerwy jajnikowej (16). Ponadto niższe poziomy AMH mogą wskazywać na obniżoną rezerwę jajnikową jeszcze wtedy, gdy kobieta ma regularne cykle miesięczkowe, a FSH nie jest jeszcze podwyższone. Obniżone wartości AMH odzwierciedlają zmniejszającą się wraz z wiekiem ilość pęcherzyków w jajnikach. Na tej podstawie można zidentyfikować pacjentki o obniżonej rezerwie jajnikowej i zwiększonym ryzyku słabej odpowiedzi na stymulację. Jednak nawet skrajnie niskie stężenia AMH (0,2-0,7 ng/ml – DSL ELISA) nie pozwalają na predykcję, że uzyskanie ciąży w ogóle nie jest możliwe. Istotnym ograniczeniem związanym z użyciem AMH jako testu rezerwy jajnikowej jest zróżnicowanie wyników w zależności od zastosowanego testu laboratoryjnego i brak uniwersalnego przelicznika, przy pomocy którego można by porównywać wyniki uzyskiwane różnymi testami. Każdorazowo interpretacja wyniku i zastosowanie wartości odcięcia powinno być ustalane dla danego testu (16, 17). Zazwyczaj przyjmuje się, że o obniżonej rezerwie jajnikowej możemy mówić przy wartościach AMH rzędu 1 ng/ml i niższych.

AMH W TECHNIKACH WSPOMAGANEGO ROZRODU

AMH jest dobrym wskaźnikiem prognostycznym odpowiedzi na stymulację jajników podczas cykli zapłodnienia *in vitro*. Umożliwia identyfikację pacjentek, u których można spodziewać się słabej odpowiedzi na stymulację, a także może być pomocny w ocenie ryzyka rozwoju zespołu hiperstymulacji jajników (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome* – OHSS). Pozwala to na dobranie bardziej indywidualnie protokołu stymulacji, który zapewni lepszą odpowiedź, zmniejszy ryzyko niebezpiecznej hiperstymulacji i umożliwi poprawę wyników w postaci uzyskanych ciąży i żywych urodzeń. Wskaźnik urodzeń jest wyższy u kobiet, u których stwierdzano wyższe poziomy AMH przed stymulacją gonadotropinami. AMH ma również wartość prognostyczną w szacowaniu liczby uzyskanych oocytów w aspiracji płynu pęcherzykowego. Kobiety z wyższymi poziomami AMH mają większą szansę na uzyskanie większej ilości oocytów (5, 12).

AMH JAKO MARKER NATURALNEJ PŁODNOŚCI I PRZEWIDYWANIA CZASU MENOPAUY

W obecnym czasie coraz częściej, z różnych powodów, kobiety odkładają macierzyństwo na później. Stwarza to potrzebę poradnictwa w zakresie potencjału rodniczego kobiety i przewidywania czasu nadchodzącej menopauzy, w celu ewentualnej weryfikacji planów rodniczych. Rola AMH jako markera naturalnej płodności jest stosunkowo słabo przebadana. Badania wydają się potwierdzać pozytywną korelację pomiędzy wyjściowym stężeniem AMH a szansą na naturalne zajście w ciążę u kobiet w wieku lat 30-44, jednak taka zależność nie potwierdza się dla młodszych zdrowych kobiet. Ponadto zależność ta nie jest prawdziwa dla kobiet z wyższymi niż przeciętne stężeniami AMH, u których może dochodzić do zaburzeń owulacji (5, 12). Od AMH oczekuje się również, że może być markerem przewidującym wiek menopauzy, co określałoby jednocześnie punkt końcowy

naturalnej płodności. Biorąc pod uwagę, że wystąpienie menopauzy poprzedza wystąpienie zaburzeń w regularności cykli miesięczkowych, a wcześniej obniżenie naturalnej płodności, nadzieje związane z wykorzystaniem oznaczeń AMH wydają się zasadne. Badania zdają się to potwierdzać. Istotne znaczenie ma jednak nie tylko sama wartość AMH, ale też wiek kobiety, u której wykonywany jest pomiar. W badaniu Freeman i wsp. (18) wykazano, że stężenia AMH < 0,2 ng/ml (AMH ELISA Beckman Coulter) poprzedzały wystąpienie menopauzy średnio o 5,99 roku w grupie kobiet w wieku 45-48 lat i o 9,94 roku w grupie kobiet w wieku 35-39 lat. Natomiast dla wartości AMH > 1,5 ng/ml menopauza występowała średnio po 6,23 roku w starszej grupie i po okresie dłuższym niż 13 lat w młodszej grupie (18). AMH wydaje się być silniejszym predykatorem czasu wystąpienia menopauzy niż FSH lub inhibina B. Uwzględnienie innych czynników mogących potencjalnie mieć wpływ na wiek menopauzy, takich jak palenie papierosów, rasa, BMI, mogłoby pozwolić na stworzenie wiarygodnego algorytmu do przewidywania czasu wystąpienia menopauzy.

AMH W ZESPOLE PRZEDWCZESNEGO WYGASANIA CZYNNOŚCI JAJNIKÓW

U kobiet z POF (ang. *premature ovarian failure*) stężenie AMH są znacząco niższe niż u kobiet zdrowych. Stężenia AMH różnią się ponadto w zależności od tego, czy brak miesiączki u pacjentek z POF jest trwały, czy przemijający. W badaniach Skatba i Cygal (19) wykazano bardzo małe lub niewykrywalne stężenia AMH u pacjentek z POF: $0,65 \pm 1,81$ pmol/l ($0,09 \pm 0,25$ ng/ml). U pacjentek z POF z wtórnym brakiem miesiączki trwającym dłużej niż 3 lata stężenie AMH w surowicy było znacząco niskie lub nieoznaczalne: $0,16 \pm 0,10$ pmol/l ($0,02 \pm 0,015$ ng/ml). U pacjentek z POF, u których nastąpił powrót miesiączkowania, stężenie hormonu było znacząco większe, lecz istotnie mniejsze niż u zdrowych kobiet: $3,06 \pm 3,69$ pmol/l ($0,43 \pm 0,52$ ng/ml) (19).

AMH W OCENIE STOPNIA USZKODZENIA JAJNIKA W WYNIKU CHEMIOTERAPII, RADIOTERAPII I CHIRURGII

AMH wydaje się być dobrym markerem oceny rezerwy jajnikowej (lepszym niż pomiar FSH lub inhibiny B) również u kobiet, u których może dojść do uszkodzenia jajnika na skutek zastosowania chemioterapii, radioterapii czy leczenia chirurgicznego. Oznaczanie AMH przed leczeniem i po leczeniu może pomóc w ocenie indywidualnego ryzyka wcześniejszej utraty płodności i rozważenia zastosowania metod ochrony płodności (krioprezerwacja). Pomiar stężeń AMH przed chemoterapią i po jej zastosowaniu mogą także posłużyć do oceny stopnia toksycznego wpływu poszczególnych chemioterapeutyków na jajnik (5, 12).

AMH W HIPOGONADYZMIE HIPOGONADOTROPOWYM

W badaniach, w których obserwowano kobiety z czynnościowym podwzgórzowym brakiem miesiączki

i jadłowstrętem psychicznym (łac. *anorexia nervosa*), nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic w stężeniu AMH w surowicy krwi u kobiet grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Te obserwacje dały też podstawę do wniosku, że AMH można uznać za idealny marker do oceny rezerwy jajnikowej, ponieważ na jego sekrecję nie wpływa aktywność osi podwzgórze-przysadka-jajnik (20). Na uwagę zasługuje opis przypadku, dotyczący kobiety z idiopatycznym hipogonadyzmem hipogonadotropowym (IHH), u której obserwowano zmieniające się stężenia AMH w trakcie leczenia gonadotropinami. U 32-letniej pacjentki niebędącej nigdy w ciąży, z rozpoznaniem IHH, wyjściowo stwierdzano stężenia FSH i LH poniżej 1 mIU/ml, estradiol = 28 pg/ml, AMH = 0,20 ng/ml, AFC = 0. Podczas 16-tygodniowej terapii przy zastosowaniu ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej obserwowano prawidłowy rozwój pęcherzyków jajnikowych oraz stopniowy wzrost AFC do 6 i stężenia AMH do 1,26 ng/ml. W 3. cyklu leczenia uzyskano ciążę (21). Opisany przypadek pokazuje, że sekrecja AMH jest jednak w pewnym stopniu zależna od gonadotropin. Prawdopodobnie jest konieczne pewne progowe stężenie FSH pozwalające na utrzymanie takiego poziomu rozwoju pęcherzyków jajnikowych, który z kolei zapewnia sekrecję AMH na poziomie wartości prawidłowych dla normy wiekowej. W większości przypadków przebiegających z niskim poziomem gonadotropin, takich jak czynnościowy podwzgórzowy brak miesiączki, jadłowstręt psychiczny, antykoncepcja hormonalna, ciąża, a także u części kobiet z IHH – prawdopodobnie te progowe stężenie gonadotropin jest utrzymane, natomiast w niektórych przypadkach, takich jak opisany powyżej – bardzo niskie stężenia gonadotropin mogą przyczynić się do obniżonych wartości AMH mimo zachowanej zdolności do uzyskania ciąży po zastosowaniu stymulacji gonadotropinami (21). Można uznać, że AMH może nie być dobrym markerem oceny rezerwy jajnikowej u kobiet z IHH. Jednocześnie stanowi przestrożę przed pochopną interpretacją niskich wartości AMH bez uwzględnienia danych klinicznych i wyników innych badań hormonalnych. U dziewcząt z wielohormonalną niedoczynnością przysadki mózgowej spowodowaną wrodzoną malformacją przysadki najczęściej stwierdzano prawidłowe stężenia AMH (22). U chłopców w IHH i zespole Kallmanna poziom AMH jest obniżony. W europejskim konsensusie dotyczącym rozpoznawania i leczenia wrodzonego hipogonadyzmu hipogonadotropowego zaleca się badanie poziomu AMH, aczkolwiek nie jest ono złotym standardem umożliwiającym różnicowanie IHH z opóźnionym dojrzewaniem (23).

Badanie poziomu AMH, hormonów płciowych oraz poziomu gonadotropin i inhibiny B służy do monitorowania i leczenia hipogonadyzmu hipogonadotropowego (24).

AMH W ZESPOLE PCOS

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest częstą endokrynopatią występującą u kobiet w wieku rozrodczym, zróżnicowaną pod względem objawów klinicznych, charakteryzującą się przede wszystkim: nadmiarem androgenów, dysfunkcją jajników i charakterystyczną morfologią

jajników. Wiąże się z możliwością wystąpienia takich nieprawidłowości, jak: zaburzenia miesiączkowania, niepłodność, otyłość, hiperinsulinemia, insulinooporność, hiperlipidemia, a także ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia, cukrzycy typu 2 i raka endometrium. Stwierdza się dodatnią korelację pomiędzy stężeniami AMH u kobiet z PCOS a obrazem jajników w USG, stężeniem testosteronu, androstendionu, wysokością FAI (indeks wolnych androgenów), a także wskaźnikami insulinooporności i stężeniami lipidów we krwi. Dużym zainteresowaniem badaczy z związku z tym cieszy się potencjalna możliwość wykorzystania pomiarów AMH w diagnostyce PCOS oraz prognozowaniu jego naturalnego przebiegu i odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Patofizjologia PCOS a AMH

Dysfunkcja jajników u kobiet z PCOS powiązana jest z obserwowanym w jajnikach zaburzeniem selekcji pęcherzyka do dominacji i zatrzymaniem rozwoju pęcherzyków jajnikowych na poziomie pęcherzyków preantralnych i antralnych. W obrazie ultrasonograficznym znajduje to odzwierciedlenie w zwiększonej objętości jajnika i podwyższonej liczbie małych pęcherzyków o średnicy 2-9 mm. U kobiet z PCOS obserwuje się 2-6 razy wyższą liczbę małych pęcherzyków jajnikowych niż u kobiet zdrowych. W badaniach histopatologicznych jajników kobiet z PCOS stwierdzano taką samą liczbę pęcherzyków primordialnych, ale 2 razy wyższą liczbę pęcherzyków dojrzewających w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponieważ AMH produkowane jest w głównej mierze przez pęcherzyki antralne wielkości 2-4 mm, to oczekiwana konsekwencją większej liczby takich pęcherzyków w jajnikach kobiet z PCOS jest zwiększona ekspresja AMH. W istocie, u kobiet z PCOS stwierdza się 2-4-krotnie wyższe stężenia AMH w surowicy krwi w porównaniu do zdrowych rówieśniczek (11). Jednak w zespole PCOS w przeciwieństwie do zdrowych kobiet wyraźne obniżenie stężenia AMH obserwuje się dopiero po 40. roku życia. Stężenia AMH ponadto różnią się istotnie w subpopulacjach kobiet z rozpoznaniem PCOS. Wyższe stężenia AMH stwierdza się u kobiet z wtórnym brakiem miesiączki niż u tych z nieregularnie występującymi miesiączkami (5, 9, 25).

Wykazano ponadto, że zwiększona liczba małych pęcherzyków w jajnikach to nie jedyne wytłumaczenie podwyższonych stężeń AMH w surowicy krwi. Przeprowadzono badania, w których uzyskiwano pęcherzyki z kobiecych jajników i oceniano stężenie AMH w płynie pęcherzykowym, a także poddawano inkubacji komórki ziarniste uzyskane od pacjentek. Stwierdzono, że produkcja AMH przypadająca na komórkę ziarnistą u kobiet nieowulujących z PCOS jest średnio 75 razy wyższa, a u kobiet owulujących z PCOS – 20 razy wyższa niż w prawidłowo funkcjonujących jajnikach. Podobnie stężenie AMH w płynie pęcherzykowym było 5 razy wyższe u kobiet z PCOS nieowulujących w porównaniu do tych, u których występowała owulacja (26, 27).

Przyczyna zwiększonej produkcji AMH w jajnikach kobiet z PCOS jest nieznaną. Ponieważ stwierdza się pozytywną korelację pomiędzy AMH a stężeniami

androgenów oraz wskaźnikami insulinooporności – próbowano dowieść przyczynowego związku nadmiernej ekspresji AMH z nadmierną produkcją androgenów i hiperinsulinizmem. Związek ten jednak nie jest do końca jasny (26). Wydaje się, że przynajmniej u części kobiet ważną rolę w patogenezie PCOS odgrywają insulinooporność i hiperinsulinemia, które poprzedzają rozwój zespołu. Natomiast nadprodukcja androgenów jajnikowych, które nasilają proliferację komórek ziarnistych głównie w obrębie małych pęcherzyków i hamują ich apoptozę, wydaje się być głównym czynnikiem zaburzającym folikulogenezę. Dotychczas nie wyjaśniono, czy wzrost produkcji AMH jest przyczyną, czy też skutkiem zwiększonej liczby małych pęcherzyków antralnych w policystycznym jajniku. Wyniki niektórych badań sugerują, że wzrost stężeń AMH może być wynikiem zwiększenia się liczby małych pęcherzyków antralnych, co z kolei hamuje ich dalszy wzrost do pęcherzyków o średnicy 6-9 mm i rozwój pęcherzyka dominującego (25).

AMH jako kryterium diagnostyczne dla PCOS?

Biorąc pod uwagę fakt istotnego udziału AMH w patofizjologii PCOS, podejmowane są próby wykorzystania oznaczeń stężeń AMH w surowicy krwi jako markera dla rozpoznania PCOS. Ze względu na wysoką korelację stężeń AMH z liczbą małych pęcherzyków jajnikowych, a także z androgenizacją i ciężkością przebiegu choroby, proponuje się, by AMH włączyć do kryteriów rozpoznawczych PCOS bądź by posługiwać się nim jako kryterium zamiennym w stosunku do kryterium morfologicznego (ang. *polycystic ovarian morphology* – PCOM) w sytuacji, gdy nie ma możliwości dobrej oceny jajników w badaniu ultrasonograficznym. Jednocześnie postuluje się, by w ocenie morfologii jajników w badaniu USG zmienić kryterium liczby małych pęcherzyków. Dotychczas stosowane kryterium dla rozpoznania PCOM – 12 pęcherzyków średnicy 2-9 mm, wydaje się nie być odpowiednie wobec zwiększających się możliwości obrazowania w technikach ultrasonograficznych, pozwalających na pomiar pęcherzyków wielkości 1-2 mm. Proponuje się zwiększenie tego progu do 19 lub 25 pęcherzyków w jajniku (5). Na chwilę obecną trudno jednak o konsensus w kwestii ustalenia progów odcięcia przemawiających za rozpoznaniem. Na problemy związane z ustaleniem takiego progu składają się zarówno różnice w wynikach oznaczeń wykonywanych różnymi testami laboratoryjnymi, różne kryteria rozpoznawcze dla PCOS (kryteria NIH, kryteria rotterdamskie, kryteria AES), a także kontrowersje dotyczące kryteriów rozpoznawczych dla morfologii jajników policystycznych. W metaanalizie z 2007 roku Dewailly i wsp. zaproponowali punkt odcięcia dla AMH na poziomie 4,9 ng/ml (oznaczenia wykonywano testem Immunotech) jako kryterium, które mogłoby zastąpić kryterium morfologiczne (PCOM) (28). W innej metaanalizie z 2013 roku Iliodromiti i wsp. zaproponowali punkt odcięcia 4,7 ng/ml dla rozpoznania PCOS (według kryteriów rotterdamskich) ze specyficznością 79,4% i czułością 82,8%. W analizowanych badaniach stwierdzano około czterokrotnie wyższe stężenia AMH u kobiet z PCOS w porównaniu do zdro-

wych kobiet: mediana 8,71 vs 2,36 ng/ml przy rozpiętości wyników (25.-75. percentyl) odpowiednio 5,29-14,09 vs 1,52-4,24 ng/ml (w badaniach oznaczenia wykonywano zarówno testami DSL, jak i Immunotech) (29).

AMH a ciężkość przebiegu PCOS

Wysokie poziomy AMH wydają się odzwierciedlać ciężkość choroby. Stężenia AMH pozytywnie korelują z hiperandrogenizmem i stopniem oligo-anowulacji. Pojawiają się nawet sugestie, że wysokie stężenia AMH mogą stanowić wykładnik androgenizacji i zastąpić również to kryterium w klasyfikacji rotterdamskiej (5). W badaniu z 2009 roku Piouka i wsp. podzielono kobiety z PCOS na grupy w zależności od ciężkości choroby, uwzględniając takie objawy jak: oligo- i amenorrhoea (ANOV), hiperandrogenemia (HA), obraz policystycznych jajników w badaniu USG (PCOM). W grupie, w której wszystkie te trzy nieprawidłowości występowały (ANOV + HA + PCOM) – stężenia AMH były najwyższe, wysokie były również w grupie ANOV + HA, bez cech ultrasonograficznych PCOM, zaś niższe w grupie kobiet HA + PCOM i ANOV + PCOM. We wszystkich grupach stężenia AMH były wyższe niż u kobiet bez PCOS (grupa kontrolna) (30). Stężenia AMH pozytywnie korelują z takimi wykładnikami biochemicznymi, jak wskaźniki insulinooporności (np. HOMA-IR), stężenia lipidów we krwi (31).

AMH a odpowiedź na leczenie

Poza rolą diagnostyczną AMH w PCOS, oznaczenie AMH może być potencjalnie użyteczne w przewidywaniu wyników zastosowanego leczenia i co za tym idzie – w ustalaniu strategii postępowania leczniczego. Oznaczenie AMH może być pomocne w przewidywaniu odpowiedzi otyłych kobiet z PCOS na redukcję masy ciała. Wykazano lepszy efekt utraty masy ciała na powrót regularnych owulacyjnych cykli miesięczkowych u otyłych kobiet z PCOS o niższym wyjściowym stężeniu AMH (4). W niektórych badaniach wykazano, że leczenie metforminą kobiet z PCOS wiąże się z redukcją stężeń AMH, stężeń androgenów i liczby pęcherzyków antralnych w jajnikach, sugerując, że pomiar AMH może być użytecznym wykładnikiem skuteczności leczenia. Wyniki różnych badań w tym zakresie nie są do końca zbieżne. Wydaje się, że taka korzystna zależność może dotyczyć raczej kobiet otyłych z PCOS leczonych metforminą (9, 32). Na chwilę obecną mało jest badań, które określałyby predykcyjną funkcję pomiaru AMH w odpowiedzi na stymulację cytrynianem klomifenu, rekombinowanym FSH czy kauteryzacją jajników. AMH może być użyteczne w przewidywaniu ryzyka zespołu hiperstymulacji w protokołach IVF (5).

AMH JAKO MARKER GUZÓW Z KOMÓREK ZIARNISTYCH (FOLLICULOMA)

Ponieważ AMH jest wydzielany u kobiet jedynie przez komórki ziarniste pęcherzyków jajnikowych, pomiar stężeń AMH może być użytecznym markerem guzów wywodzących się z tych komórek. Podwyższone stężenia AMH stwierdza się u 76-93% kobiet

z guzami z komórek ziarnistych. Stopień podwyższenia stężeń AMH może być znaczny: średnie stężenia 190 ng/ml (z rozpiętością wyników od 2 do 1124 ng/ml). Podwyższenie stężeń AMH wyprzedza nawet o 16 miesięcy guz jawny klinicznie. AMH wydaje się być markerem bardziej specyficznym dla tych guzów niż inhibina

i estradiol. Wartości AMH korelują z wielkością guza. AMH jest również bardzo czułym i specyficznym markerem pozwalającym na wczesne wykrycie wznowy u pacjentek z *folliculoma* poddanych owarietomii, co jest istotne, biorąc pod uwagę wysokie ryzyko nawrotu nawet 10-20 lat po resekcji guza pierwotnego (9, 32).

PIŚMIENNICTWO

- Kula K, Słowikowska-Hilczek J: Medycyna rozrodu z elementami seksuologii. Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2011: 13-14.
- Szalecki M: Zaburzenia różnicowania płci. [W:] Noczyńska A (red.): Endokrynologia i diabetologia wieku rozwojowego. MedPharm, Wrocław 2013: 121-148.
- Szarras-Czapnik M, Gajewska M, Książek J et al.: Zastosowanie oznaczania hormonu antymüllerowskiego w ocenie czynności jąder przed okresem dojrzewania i w diagnostyce zaburzeń różnicowania narządów płciowych. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw 2006; 12(3): 195-199.
- Skalba P, Cygal A, Dąbkowska-Huć et al.: Wpływ hormonu anty-Müllerowskiego (AMH) na folikulogenezę. Ginekol Pol 2008; 79: 137-140.
- Dewailly D, Andersen C, Balen A et al.: The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. Hum Reprod Update 2014; 20(3): 370-385.
- Lukaszuk K, Ludwikowska B, Liss J et al.: Decreasing quality of the new generations of anti-Müllerian hormone assays. Biomed Res Int 2014; 2014: 1653-1652.
- Wunder DM, Bersinger NA, Yared M et al.: Statistically significant changes of antimüllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. Fertil Steril 2008; 89(4): 927-933.
- 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. Biomed Online 2012; 24(6): 664-669.
- La Marca A, Volpe A: Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? Clinical Endocrinology 2006; 64: 603-610.
- Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A et al.: Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. Reprod Biomed Online 2012; 25(6): 612-619.
- Dólleman M, Verschuren WM, Eijkemans MJ et al.: Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(5): 2106-2115.
- Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS et al.: Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Hum Reprod Update 2014; 20(5): 688-701.
- Levi M, Hasky N, Stemmer S et al.: Anti-Müllerian hormone is a marker for chemotherapy-induced testicular toxicity. J Clin Endocrinol Metab 2015; 156: 3818-3827.
- Zgliczyński W (red.): Wielka Interna. Endokrynologia (część II). Medical Tribune Polska, Warszawa 2011: 533-547.
- Skalba P: Diagnostyka i leczenie zaburzeń endokrynologicznych w ginekologii. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.
- ACOG: Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. Obstet Gynecol 2015; 125(1): 268-273.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98(6): 1407-1415.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR: Anti-Müllerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(5): 1673-1680.
- Skałba P, Cygal A: Anti-Müllerian hormone: plasma levels in women with polycystic ovary syndrome and with premature ovarian failure. Prz Menopauz 2011; 3: 232-236.
- Luisi S, Ciani V, Podfigurna-Stopa A et al.: Serum anti-Müllerian hormone, inhibin B, and total inhibin levels in women with hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. Gynecol Endocrinol 2012; 28(1): 34-38.
- Tran ND, Cedars MI, Rosen MP: The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in assessing ovarian reserve. J Clin Endocrinol Metab 2011 Dec; 96(12): 3609-3614.
- Deubzer B, Weber K, Lawrenz B et al.: Anti-Müllerian hormone deficiency in girls with congenital multiple pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 10454-10449.
- Boehm U, Bouloux P, Dattani M et al.: European Consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2015; 11: 547-564.
- Kim SH: Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: past, present and future. Endocrinol Metab (Seoul) 2015; 30: 456-466.
- Wikarek T, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J et al.: Hormon anty-Müllerowski a zaburzenia płodności u otyłych kobiet i kobiet z zespołem policystycznych jajników. Ginekol Pol 2011; 82(3): 205-209.
- Pellatt L, Rice S, Mason HD: Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? Reproduction 2010; 139(5): 825-833.
- Pellatt L, Hanna L, Brincaat M et al.: Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 240-245.
- Dewailly D, Gronier H, Poncelet E et al.: Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. Hum Reprod 2011; 26(11): 3123-3129.
- Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA et al.: Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(8): 3332-3340.
- Skalba P, Cygal A, Madej P et al.: Is the plasma anti-Müllerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? Eur J Obstet Reprod Biol 2011; 158: 254-258.
- Karkanaki A, Vosnakis C, Panidis D: The clinical significance of anti-Müllerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. Hormones 2011; 19: 95-103.
- Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A et al.: Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. Fertil Steril 2013 Apr; 99(5): 1305-1310.

otrzymano/received: 03.11.2016
zaakceptowano/accepted: 30.11.2016