

Ocena rezerwy jajnikowej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym

Assessment of the ovarian reserve in a group of perimenopausal women

Joanna Korabel, Józef Krzysiek

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Józef Krzysiek

Przeгляд Menopauzalny 2013; 4: 333–338

Streszczenie

Wiarygodna ocena rezerwy jajnikowej nadal pozostaje wyzwaniem dla wielu klinicystów. Pomimo wielu możliwości diagnostycznych wciąż brakuje jednej wiarygodnej metody. Jest to o tyle istotne, że coraz większa grupa kobiet decyduje się na macierzyństwo w późniejszym wieku, tak że realizacja płodności może zachodzić w okresie już zmniejszającej się zdolności do reprodukcji. Problem dotyczy także kobiet stosujących przewlekłe antykoncepcję, pacjentek z prawidłowym stężeniem hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone* – FSH) w surowicy, z rzadkimi owulacjami lub całkowitym brakiem jajczkowania, jak również tych w wieku rozrodczym z wysokim stężeniem FSH, niezależnie od obecności lub braku miesiączek, po ekspozycji na chemioterapię lub poddanych napromienieniu. Wraz z wiekiem kobiety pogorsza się bowiem jakość pęcherzyków jajnikowych oraz zmniejsza się ich liczba. Coraz częściej pytanie o rezerwę jajnikową, czyli czynnościowy potencjał jajnika, dotyczy liczby i jakości oocytów w jajnikach w aspekcie skuteczności technik wspomaganą reprodukcji. Względny hypoestrogenizm towarzyszący procesom starzenia się może mieć odległy wpływ na stan zdrowia. Poza zmniejszonymi zdolnościami reprodukcyjnymi, utrzymujące się małe stężenia estrogenów mogą zwiększać ryzyko chorób serca i osteoporozy. Mimo dostępności wielu metod biochemicznych i ultrasonograficznych, które przedstawiono w poniższej pracy, nie istnieje metoda zarówno prosta w wykonaniu, jak i wiarygodna. Idealną ocenę rezerwy jajnikowej stanowi odpowiedź jajnika na standardowy protokół stymulacji.

Słowa kluczowe: rezerwa jajnikowa, menopauza, starzenie się oocytów, hormon antymüllerowski, inhibina B.

Summary

Assessment of the ovarian reserve is all the time a challenge for many clinicians. Although there are many methods used in clinical practice, we still do not have one, simple and reliable method. This is particularly relevant in the present social climate, when increasing numbers of women are deferring childbearing. The decline in fecundity with the age of a woman is mainly attributed to the loss of follicles from the ovary and a decrease in oocyte quality. Evaluation of the aging status of the ovary in an individual woman has been hampered by the lack of knowledge with regard to the contribution of these two factors. Very often the ovarian reserve is the main factor influencing results of assisted reproductive techniques. IVF treatment is both expensive and stressful for patients. The expected chances of achieving a successful pregnancy are crucial in the decision as to whether an infertile couple should embark on IVF treatment. The ovarian reserve significantly influences IVF outcome. Hypoestrogenism connected with the aging can have future influence on the health status. Besides low potential of reproduction, low estrogen level may have bad correlations with cardiovascular diseases and increase the risk of osteoporosis. Although there are many diagnostic methods, we still do not have one, simple and reliable method. The ideal method will be the response of the ovary to the standard ovulation protocol.

Key words: ovarian reserve, menopause, oocyt aging, anti-Müllerian hormone, inhibin B.

Wstęp

Współcześnie coraz więcej kobiet decyduje się na macierzyństwo w późniejszym wieku, tak że realizacja

płodności może zachodzić w okresie już zmniejszającej się zdolności do reprodukcji. Wiele kobiet stosujących przewlekłe antykoncepcję, kobiety z prawidłowym stę-

Adres do korespondencji:

Joanna Korabel, ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, e-mail: corabelka@interia.pl

żeniem hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone* – FSH) w surowicy, z rzadkimi owulacjami lub całkowitym brakiem jajczkowania, jak również kobiety w wieku rozrodczym z wysokim stężeniem FSH, niezależnie od obecności lub braku miesiączek, po ekspozycji na chemioterapię lub poddane napromienieniu, mają wątpliwości odnośnie do zachowania płodności lub możliwości skutecznego jej przywrócenia współczesnymi metodami leczniczymi. Według aktualnego stanu wiedzy we wszystkich tych przypadkach zasadniczym problemem jest uszkodzenie aparatu pęcherzykowego jajnika, a niekiedy też samego oocytu.

Wraz z wiekiem kobiety pogorsza się bowiem jakość pęcherzyków jajnikowych oraz zmniejsza się ich liczba. W okresie pomenopauzalnym jajnik waży mniej niż 10 g [1]. Morfologicznie główne zmiany związane ze starzeniem się jajnika obejmują zmniejszenie jego objętości i zwiększenie zwłóknienia zrębu. Pojedyncze pęcherzyki pierwotne, dojrzewające i ulegające atrezji można stwierdzić jeszcze do 5 lat od ostatniej miesiączki. Zarastanie światła oraz zmniejszenie grubości ściany naczyń prowadzi do obniżonego przepływu krwi w zrębie jajnika. Obserwuje się również zmiany w zakresie komórek nabłonka jajnika – ich powierzchnia staje się płaska, z krótszymi i rzadszymi mikrokosmkami, rzadziej widoczne są jeszcze brodawki i krypty. Proces starzenia się jajnika stanowi połączenie wpływu czynników genetycznych i środowiskowych. Znaczenie czynnika genetycznego udowodniono w badaniach odnośnie do wieku wystąpienia menopauzy u matek i córek oraz u monozygotycznych bliźniąt. Starzenie się oocytów to wynik częstszych z wiekiem zaburzeń podziałów komórek w czasie mejozy. Podatność na uszkodzenia wiąże się prawdopodobnie z zaburzeniami kohezji chromosomów. Wielce prawdopodobną przyczyną jest też zwiększenie częstości nieprawidłowych podziałów z powodu stresu oksydacyjnego i uszkodzonego mikrokrążenia wokół selekcjonowanych pęcherzyków. Zmniejszone utlenowanie pęcherzyków przedowulacyjnych z powodu obniżenia zawartości tlenu w płynie pęcherzykowym i w konsekwencji aktywacja genów zależnych od hipoksji, np. genu VEGF, skutkuje wysokim wskaźnikiem uszkodzeń cytoplazmatycznych, zaburzeń bruzdkowania i segregacji chromosomów. U starszych kobiet centromery ulegają też prawdopodobnie przedwczesnemu podziałowi w mejozie Ia, natomiast w mejozie II stwierdza się poszerzone wrzeciono kariokinetyczne oraz brak bipolarności i regularności chromosomów. Akumulacja delecji w mitochondriach oocytów wydaje się kolejnym mechanizmem starzenia się jajników. Delecję delta mt DNA 4977 stwierdza się w 33–50,5% starzejących się oocytów [1].

Starzenie się jajników na skutek palenia papierosów stanowi typowy przykład uszkodzeń jajników zależnych od czynników środowiskowych. Palenie zmniejsza liczbę pęcherzyków oraz przyspiesza okres menopauzy o ok. 2 lata. Wiąże się także z obniżeniem płodności, po-

gorszeniem wyników ART oraz zwiększonym ryzykiem trisomii 21 pary chromosomów. Zawartość kotoniny w płynie pęcherzykowym wykazuje korelację dodatnią z ekspresją peroksydazy lipidowej i ujemną z aktywnością antyoksydantów. Zmiana aktywności peroksydazy i antyoksydantów w płynie pęcherzykowym wskazuje na przypuszczalny mechanizm wcześniejszego starzenia się oocytów u palaczek. Palenie może również prowadzić do akumulacji delecji mitochondrialnych w wyniku stresu oksydacyjnego [2].

W związku ze zmianami w jajniku związanymi z wiekiem interesujące jest, czy u kobiet rodzących dzieci z zespołem Downa stwierdza się cechy wcześniejszej menopauzy. W badaniach z udziałem 118 matek dzieci z trisomią nie stwierdzono znamiennych różnic w wieku wystąpienia menopauzy, natomiast liczba kobiet ze zmniejszonym stężeniem hormonu antymüllerowskiego (*anti-Müllerian hormone* – AMH) poniżej 0,5 µg/l w surowicy była istotnie większa niż w grupie kontrolnej [3].

Uszkodzenia aparatu pęcherzykowego jajnika współcześnie można byłoby podzielić na: 1) takie, które udaje się zrekompensować umiejętnym zastosowaniem gonadotropin, 2) uszkodzenia przed etapem gonadotropinozależności oraz 3) całkowite zniszczenie pęcherzyków pierwotnych na różnym etapie rozwoju gonad, a więc z ograniczoną w różnym stopniu rezerwą czynnościową jajnika lub jej całkowitym brakiem.

Aktualnie pytanie o rezerwę jajnikową, czyli czynnościowy potencjał jajnika, dotyczy liczby i jakości oocytów w jajnikach, zwłaszcza w aspekcie skuteczności technik wspomaganej reprodukcji. W przyszłości testy rezerwy jajnika mogą być pomocne dla kobiet obawiających się utraty zdolności reprodukcyjnych w wyniku leczenia np. choroby nowotworowej. Zaakceptowanie testu rezerwy jajnikowej w praktyce klinicznej zależy od użyteczności testu w prognozowaniu płodności spontanicznej lub indukowanej i przydatności w określeniu czasu utrzymania się prawidłowej funkcji generatywnej jajników do momentu jej wygaśnięcia.

Coraz szersze zastosowanie testów rezerwy jajnikowej stawia wymogi odnośnie do ich przydatności w szczególnych sytuacjach klinicznych, związanych zwłaszcza z technikami wspomaganej reprodukcji. Uważa się, że testy rezerwy jajnikowej w przypadku kobiet z obniżoną płodnością powinny dostarczać zindywidualizowanej informacji na temat: prognozy zaistnienia ciąży i żywego urodzenia, zaplanowania niezbędnego i wystarczającego leczenia do osiągnięcia ciąży, planu terapeutycznego.

Ostatnio jednym z coraz szerzej stosowanych testów jest określanie stężenia AMH, glikoproteiny istotnej dla procesu różnicowania płciowego, należącej do nadrodziny *transforming growth factor-β*, której produkcja przez pęcherzyki jajnikowe rozpoczyna się w okresie dojrzewania. Stężenie tego hormonu zaczyna obniżać się progresywnie w okresie przedmenopauzalnym na skutek spadku liczby pęcherzyków.

W okresie przedmenopauzalnym cykle stają się mniej regularne, a owulacje coraz rzadsze. Dlatego uważa się, że stężenia AMH lepiej korelują z rezerwą pęcherzyków i możliwościami reprodukcyjnymi niż stężenie FSH lub 17β -estradiolu.

Według wielu autorów [4] przy stężeniu AMH poniżej 4 ng/ml u pacjentek z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników nie jest możliwe uwidocznienie sonograficznie w jajnikach obecności pęcherzyków. Uszkodzenie pęcherzyków w tych przypadkach byłoby prawdopodobnie wynikiem: defektu chromosomalnego (jak w innych dysgenezjach), obecności czynników dziedzicznych (częste rodzinne występowanie tego schorzenia), konsekwencją procesu autoimmunologicznego, cukrzycy lub – jak to jest w 95% przypadków – uszkodzeniem z nieznaną przyczyną [5]. Utrzymanie prawidłowych stężeń estrogenów i progesteronu dzięki leczeniu substytucyjnemu jest istotne w celu umożliwienia w późniejszym okresie zastosowania programu wspomaganego reprodukcji z użyciem oocyta dawczyni.

Stężenie AMH w surowicy uważa się też za marker jakości oocytów pozostających w jajnikach (rezerwa jajnikowa). Wykazano, że stężenie tego hormonu koreluje z liczbą pęcherzyków antralnych (*antral follicle count* – AFC), wynikami stymulacji jajników oraz wystąpieniem menopauzy. Uznano, że AMH to idealny marker rezerwy jajnikowej, ponieważ produkowany jest wyłącznie przez komórki warstwy ziarnistej i jest to jedyny czynnik zachowujący się stabilnie w czasie całego cyklu miesięczkowego. Współczesne badania wskazują jednak na wahania stężeń AMH w cyklu, co kwestionuje jego znaczenie jako markera jakości oocytów. Jako przykład opisuje się przypadek kobiety z hypogonadyzmem hypogonadotropowym [FSH i hormon luteinizujący (LH) $\leq 1,0$ mIU/ml; estradiol ≤ 28 pg/ml], z niestabilnymi stężeniami AMH (początkowo AMH $\leq 0,20$ ng/ml, a AFC = 0) starającej się zajść w ciążę. W 16. tygodniu leczenia HMG zaobserwowano u niej prawidłowy rozwój pęcherzyka. Zarówno AMH, jak i AFC wzrastały stopniowo w trakcie leczenia, osiągając stężenie AMH – 1,26 ng/ml, a AFC – 6. Pacjentka zaszła w ciążę w trzecim cyklu leczenia. Tak więc stężenie AMH nie zawsze odzwierciedla stan oocytów – odzwierciedla raczej pulę pęcherzyków wzrastających, reagujących na gonadotropiny, a nie pulę pęcherzyków pierwszorzędowych [6].

Niektóre badania wykazują, że AMH jest lepszym markerem rezerwy jajnikowej niż: wiek, podstawowe stężenie FSH, stężenie estradiolu czy inhibiny. Hormon ten bardzo dobrze spełnia rolę w przewidywaniu zarówno nadmiernej reakcji, jak i złej wrażliwości na kontrolowaną stymulację jajnika, umożliwiał wybór najwłaściwszego protokołu stymulacji i określał rodzaj koniecznej porady przed leczeniem w celu dokonania właściwego wyboru leczenia.

Wartość oznaczania stężenia AMH ocenia się ponadto w wielu badaniach w celu odpowiedzi na istotne pytania: jak długo będzie trwał okres płodności, jak długo

kobieta może opóźnić zajście w ciążę bez narażenia się na zmniejszoną rezerwę jajnikową, kiedy rozpocznie się menopauza, czy pojawiły się objawy starzenia się jajnika przed lub po chemioterapii, jaki będzie czas trwania okresu płodności po operacji na jajnikach, czy można zastosować to oznaczenie jako skrining dla jajników policystycznych. Wiele z tych bardzo ciekawych opracowań nie spełnia w pełni kryteriów badań opartych na faktach (*evidence-based medicine*), co może prowadzić albo do nieuzasadnionego optymizmu, albo rozczarowania niepotrzebnymi interwencjami lekarskimi oraz generować nieuzasadnione klinicznie koszty leczenia. Zastosowanie AMH jako testu rezerwy jajnikowej mogłoby zatem w niektórych przypadkach przypominać wróżenie z krysztalowej kuli [7].

Zakres możliwych zastosowań w medycynie testu z AMH mógłby objąć problematykę z dziedziny onkologii ginekologicznej, wspomaganego reprodukcji i endokrynologii ginekologicznej [4].

Istnieją też sugestie, że stężenie AMH może odzwierciedlać relacje dotyczące stężenia nie tylko FSH, ale również obu gonadotropin, FSH i LH, w zależności od stanu rezerwy jajnikowej. Dla przykładu w zespole policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – POS) z hiperandrogenią stężenie AMH jest zwiększone i wydaje się związane ze zwiększonym stężeniem LH w surowicy, zwłaszcza w cięższych postaciach PCO, natomiast w przedwczesnym wygasaniu jajników jest zmniejszone i raczej pozostaje w relacji ze stężeniem FSH. Wykazano też, że LH bezpośrednio zwiększa stężenie AMH w surowicy w komórkach warstwy ziarnistej u kobiet z PCO. Ponadto hiperandrogenizm, otyłość, oporność na insulinę i stosowanie doustnej antykoncepcji zmienia stężenia AMH w surowicy poprzez wpływ na stężenie LH. Dlatego też być może ocena relacji LH/AMH będzie użyteczna w ocenie nasilenia PCO, zwłaszcza przy ograniczeniach możliwości wykonania ultrasonografii, stopnia poprawy tego schorzenia w trakcie podaży OC, efektywności leczenia kobiet z PCO opornych na klomifen [22]. Teoretycznie ocena stężenia AMH mogłaby znaleźć zastosowanie jako: marker tworzenia się torbieli jajnikowych, endometriozy jajnikowej, skuteczności terapii doustnymi środkami antykoncepcyjnymi cyst jajnikowych i cyst endometrialnych, jak również jako wskaźnik poprawy funkcji jajników w podwzgórzowym typie braku miesiączkowania. Oznaczanie stężenia AMH mogłoby być przydatne w przewidywaniu nawrotów guzów komórek warstwy ziarnistej [4].

W dostępnych publikacjach można znaleźć opisy innych metod ocenianych pod kątem skuteczności prognozowania płodności. Należą do nich: ocena stężenia endogenego FSH, estradiolu i inhibiny B, sonograficzne określanie liczby pęcherzyków w jajniku (AFC), ocena objętości jajników, test stymulacji klomifenem (CCCT), test stymulacji agonistą GnRH (GAST) i test stymulacji egzogennym FSH (EFORT) [8].

W zasadzie całość piśmiennictwa dotyczącego rezerwy jajnikowej odnosi się do zdolności jajników do reagowania na pośrednią lub bezpośrednią stymulację gonadotropinami w aspekcie skuteczności IVF. Stężenie AMH jako wynik produkcji tego hormonu przez wzrastające pęcherzyki jajnikowe odzwierciedla też wielkość populacji pęcherzyków niewzrastających (*non-growing follicle* – NGF) [9]. Według Kelseya i wsp. 34% zmienności stężeń AMH wynika z relacji do wieku, z najwyższym poziomem w wieku 24,5 roku i następowym stopniowym obniżaniem się do menopauzy. Istnieje też szczyt noworodkowy i prawdopodobnie przedpokwitaniowy [20].

Ocenia się, że problemy spowodowane uszkodzeniem aparatu pęcherzykowego do 40. roku życia ma ok. 1%, a poniżej 30. roku życia 0,1% kobiet [10]. Poza nieprawidłowościami kariotypu (np. aberracje chromosomu X – POFX; MIM 31360) powodującymi zanikanie pęcherzyków jajnikowych na różnych etapach rozwoju poznano niewiele mutacji genów odpowiedzialnych za przedwczesne zanikanie pęcherzyków [10], np. przedwczesne wygasanie czynności jajników, nieprawidłowości substancji białej mózgu w rezonansie magnetycznym (z lub bez objawów neurologicznych) i defekt trzech z pięciu genów EIF2B (EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4) [5 podjednostek (α – ϵ) czynnika inicjującego translację eukariotów 2B (eIF2B) związanych z występowaniem ataksji u dzieci z hipomielinizacją w OUN (CACH)/leukodystrofią z zanikającą substancją białą (VWM; OMIM 603896) (*ovarioleukodystrophy*).

Takim zmutowanym genem może być gen inhibiny α (INHA [MIM 147380] [11], gen receptora FSH (MIM 136435) [12], gen receptora LH/HCG (MIM 152790), jak również czynnik transkrypcyjny forkhead 2 (FOXL2, MIM 605597) [13]. W przypadku mutacji FOXL2 przedwczesne wygasanie czynności jajników związane jest z zespołem *blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus* (BPES, MIM 110100). Mutacje tych różnych genów obserwuje się u mniej niż 10% kobiet z przedwczesnym wygasaniem czynności jajników [13].

Badania rezerwy jajnikowej i obserwacja czasu wystąpienia menopauzy u kobiet, które urodziły dziecko z zespołem Downa (73 przypadki), wykazały zmniejszoną rezerwę jajnikową (częstsze stężenia AMH w surowicy poniżej 0,5 $\mu\text{g/l}$) oraz wcześniejsze występowanie menopauzy (15,1% vs 12,7% w grupie kontrolnej) [3]. Zmniejszona rezerwa jajnikowa u kobiet, które w młodym wieku spodziewały się dzieci z zespołem Downa, nie wiązała się z obecnością objawów menopauzalnych [21].

Inne stosowane testy oceniające rezerwę czynnościową jajnika można ogólnie podzielić na statyczne i dynamiczne.

Testy statyczne oceniają specyficzne parametry ultrasonograficzne i biochemiczne w określonym czasie. Należą do nich:

- stężenie FSH we wczesnej fazie pęcherzykowej,
- stężenie estradiolu w surowicy,

- stężenie progesteronu,
- stężenie inhibiny B,
- liczba pęcherzyków jajnikowych,
- objętość jajnika,
- unaczynienie jajnika.

Stężenie FSH we wczesnej fazie pęcherzykowej (3. dzień cyklu) jest najprostszym i wciąż najpowszechniej wykorzystywanym miernikiem rezerwy jajnikowej. W wielu przeprowadzonych badaniach oceniano związek pomiędzy stężeniem FSH w 3. dniu cyklu lub stosunkiem FSH/LH a wynikami IVF [14].

Fizjologicznie większość 17β -estradiolu u kobiet pochodzi z komórek ziarnistych jajnika. Inne, pozagadnalne źródło hormonu stanowi obwodowa konwersja z testosteronu do E2 w adipocytach. Dodatkowe niewielkie ilości pochodzą z kory nadnerczy, mózgu i niektórych komórek endotelialnych. Stężenie estradiolu koreluje z odpowiedzią jajników na gonadotropiny. U pacjentek z podwyższonym E2 ($> 80 \text{ pg/ml}$) (w 3. dniu cyklu) w cyklu poprzedzającym IVF stwierdza się niższy wskaźnik uzyskanych ciąż [14].

Zwiększone stężenie progesteronu (w 10. dniu cyklu) wiąże się z obniżeniem rezerwy jajnikowej i koreluje z krótką fazą folikularną oraz obniżeniem zdolności rozrodczych [14].

Inhibina B należy do rodziny transformujących czynników wzrostu. Jest wytwarzana przede wszystkim w komórkach ziarnistych pęcherzyka jajnikowego, głównie w fazie pęcherzykowej. Pierwszy pik wydzielania inhibiny obserwuje się po wzroście FSH, drugi 2 dni po szczycie wydzielania LH. W fazie lutealnej stężenie inhibiny utrzymuje się na niskim poziomie. Inhibina wybiórczo hamuje wydzielanie FSH na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego. Stężenie inhibiny B zmniejsza się z wiekiem, wraz ze zmniejszaniem się liczby pęcherzyków. W okresie menopauzalnym jej stężenie jest niemal nieoznaczalne [14].

Obecnie najbardziej wiarygodny marker rezerwy jajnikowej może stanowić liczba pęcherzyków jajnikowych oceniana za pomocą ultrasonografii przezpochwowej. Liczba pęcherzyków antralnych o średnicy 2–5 mm (przed podaniem gonadotropin) koreluje z odpowiedzią jajnika i odsetkiem uzyskanych ciąż [15].

Objętość jajników zmniejsza się wraz z wiekiem kobiety. Tę zależność stwierdzono także w zakresie liczby pęcherzyków i unaczynienia zrębu. Mała objętość jajnika ($< 3 \text{ mm}^3$) koreluje z wyższym stężeniem wyjściowym FSH, większą liczbą zastosowanych gonadotropin, niższym pikiem E2 oraz wyższym odsetkiem cykli z przerwana stymulacją [14].

W przypadku unaczynienia jajnika przezpochwowa pulsacyjna ultrasonografia dopplerowska umożliwia ocenę przepływu krwi w jajniku zarówno w cyklach naturalnych, jak i stymulowanych. Badania wykazały odwrotną zależność pomiędzy wiekiem kobiety a okołopęcherzykowym przepływem krwi. Stwierdzono ponadto,

że wysoki przepływ okołopęcherzykowy we wczesnej fazie folikularnej po IVF był związany z wyższym odsetkiem ciąż. Inne badanie udowodniło, że niski wskaźnik pulsacji w zrębie jajnika podczas indukcji owulacji wiązał się z wyższym wskaźnikiem ciąż i mniejszą koniecznością podania gonadotropin [14].

Testy dynamiczne oceniają odpowiedź jajnika na egzogenną stymulację i obejmują:

- test zmiany stężenia estradiolu 2 dni przed i 3 dni po podaniu gonadoliberyny,
- test zwiększenia stężenia FSH i inhibiny B po 24 godzinach od podania egzogennego FSH,
- test z cytrynianem klomifenu podawanym pomiędzy 3. a 5. dniem cyklu w dawce 50 mg/dobę, uwzględniający stężenie FSH, E2 i progesteronu w surowicy w 3. i w 10. dniu cyklu [16],
- test stymulacji analogami GnRH (GAST),
- test z egzogennym FSH (EFORT).

W odniesieniu do testu z cytrynianem klomifenu, w przeglądzie dynamicznych testów oceniających rezerwę jajnikową Maheshwari i wsp. [8] podważali ich kliniczną przydatność w zakresie przewidywania odpowiedzi jajnika i możliwości zajścia w ciążę. Analizując skuteczność testu z cytrynianem klomifenu w metaanalizie 20 opracowań, w których test przeprowadzono typowo, jednak w różny sposób definiując nieprawidłowość wyników, wskazali na znaczne różnice interpretacji. Pięć z tych badań objęło kobiety poddawane IVF, jedna grupa leczona była inseminacjami (IUI), a kolejna dotyczyła kobiet hospitalizowanych w klinice niepłodności. Autorzy nie byli w stanie znaleźć dwóch podobnych norm ustalających wartości odcięcia ani zinterpretować wyników na podstawie tych samych standardów referencyjnych, w związku z czym nie mogli przeprowadzić metaanalizy.

Metodologia przeprowadzonych testów dynamicznych w powyższej analizie daleko odbiegała od standardów. Testy przeprowadzono w różny sposób, dlatego łączna ocena przydatności testów o różnym standardzie rekomendacji nie jest możliwa. Test CCCT został przeprowadzony w typowy sposób, natomiast zakres wyników nieprawidłowych różnił się w poszczególnych badaniach. Pomimo przeprowadzenia metaanalizy CCCT nie stwierdzono jego przydatności w zakresie przewidywania niepłodności, a wskaźnik przewidywania słabej odpowiedzi przy wartościach FSH 12 IU/l wyniósł jedynie 69%.

Test stymulacji analogami GnRH (GAST) oceniono na podstawie 12 badań. Przeprowadzone testy różniły się między sobą zarówno w zakresie dawki, jak i czasu podania agonistów GnRH oraz ocenianych hormonów. Podobnie nie udało się dokonać metaanalizy przynajmniej dwóch badań przeprowadzonych w podobny sposób i oceniających te same hormony przed i po podaniu analogów GnRH.

Skuteczność testu z egzogennym FSH (EFORT) oceniono w 7 badaniach, które jednak różniły się między

sobą w zakresie wartości odcięcia, sposobu przeprowadzenia, dawki i preparatu FSH oraz rodzajów hormonów ocenianych przed i po podaniu FSH.

Jednoznaczna ocena rezerwy jajnikowej pozostaje nadal kwestią sporną. Pomimo wielu obecnie stosowanych metod nadal brakuje prostej, a jednocześnie wiarygodnej metody oceniającej zdolność kobiety do zajścia w ciążę.

Zmniejszona rezerwa jajników jest niekiedy podstawą do wyodrębnienia tej postaci niedoczynności gonad jako tzw. DOR (*diminished ovarian reserve*), opisanej przez Zhang i wsp. [17], co wynika m.in. z odległych konsekwencji zdrowotnych dla kobiety.

Względny hipoestrogenizm towarzyszący DOR u pozornie zdrowych, miesiączkujących kobiet może mieć odległy wpływ na stan ich zdrowia. Poza zmniejszonymi zdolnościami reprodukcyjnymi, utrzymujące się niskie wartości estrogenów mogą zwiększać ryzyko rozwoju chorób serca i osteoporozy [18]. U kobiet z DOR, mimo pozornie prawidłowych cykli miesięczkowych, występują zmiany w badaniach biochemicznych, różniące je od kobiet z prawidłową rezerwą jajnikową i od kobiet w wieku przedmenopauzalnym (mniejsze stężenie FSH w początkowej fazie cyklu, mniejsze wydalanie metabolitów estronu z moczem, niższy pik LH), co wskazuje na odrębności funkcjonowania zarówno centralnej (podwzgórzowo-przysadkowej), jak i obwodowej (jajnikowej) części osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej nawet w stosunku do starszych kobiet w okresie przedmenopauzalnym [19]. W przypadku kobiet z DOR wrażliwość podwzgórzowo-przysadkowa na dodatnie sprzężenie zwrotne z estradiolem jest zwiększona. Badania dotyczyły jednak tylko 8 kobiet z DOR porównywanych z 11 kobietami bez tego zaburzenia.

Podsumowując, idealny test oceniający rezerwę jajnikową powinien być prosty, krótki i dokładny. Obecnie żaden z testów dynamicznych nie spełnia tych kryteriów. Z tego względu zaleca się rozpoczęcie leczenia niepłodności bez przeprowadzania wcześniejszych testów [12]. Wydaje się, że idealną ocenę rezerwy jajnikowej stanowi odpowiedź jajnika na standardowy protokół stymulacji. Opierając się jedynie na wynikach testów dynamicznych, nie można wykluczyć braku możliwości zajścia w ciążę.

Piśmiennictwo

1. Goswami D, Arif A, Saxena A, et al. Idiopathic primary ovarian insufficiency: a study of serial hormonal profiles to assess ovarian follicular activity. *Hum Reprod* 2011; 26: 2218-25.
2. Strauss JF, Barbieri RL. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 6th ed. Elsevier Saunders, 2009; 187-9.
3. Van der Stroom EM i wsp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep 21.
4. Karkanaki A, Vosnakis C, Panidis D. The clinical significance of anti-Müllerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Hormones (Athens)* 2011; 10: 95-103.
5. Conway GS. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 202-206.

6. Tran ND i wsp.; San Francisco; Hum Reprod 2011; 26: 2925-32.
7. Loh JS, Maheshwari A. Anti-Müllerian hormone – is it a crystal ball for predicting ovarian ageing? Obstet Gynaecol Can 2011; 33: 628-32.
8. Maheshwari A, Gibreel A, Bhattacharva S i wsp. Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy. Reprod Biomed Online 2009; 18: 717-34.
9. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, et al. A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause.
10. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, et al. Genes and translocations involved in POF. Am J Med Genet 2002; 111: 328-33.
11. Shelling AN, Burton KA, Chand AL, et al. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. Hum Reprod 2000; 15: 2644-9.
12. Aittomäki K, Lucena JL, Pakarinen P, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. N Engl J Med 1996; 334: 507-12.
13. Harris SE, Chand AL, Winship IM, et al. Identification of novel mutations in FOXL2 associated with premature ovarian failure. Mol Hum Reprod 2002; 8: 729-33.
14. Sills ES, Alper MM, Walsh AP. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 146: 30-6.
15. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. Hum Reprod 2004; 19: 1612-17.
16. Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve: reliability and utility. Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22: 271-6.
17. Zhang K, Zeitlian G, Adel G, et al. Enhanced hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen in premenopausal women with diminished ovarian reserve compared with older perimenopausal controls. Menopause 2011; 18: 880-5.
18. Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, et al. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. Hum Reprod 2011; 26: 414-22.
19. Faddy MJ. Follicle dynamics during ovarian ageing. Mol Cell Endocrinol 2000; 163: 43-8.
20. Su HI, Sammel MD, Freeman EW, et al. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. Menopause 2008; 15: 857-61.
21. Lambalk CB, van Disseldorp J, de Koning CH, et al. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. Maturitas 2009; 63: 280-91.
22. Mellembakken JR, Berga SL, Kilen M, et al. Sustained fertility from 22 to 41 years of age in women with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2011; 26: 2499-504.