



Syndrom polycystických ovarii (PCOS) je běžné endokrinní onemocnění postihující 8–13 % žen v reprodukčním věku a je jednou z nejčastějších příčin ženské neplodnosti.¹ PCOS je charakterizován širokým spektrem klinických příznaků z větší části doprovázejících hyperandrogenemii (nadváha, hirsutismus, akné) a nepravidelnostmi menstruačního cyklu, spojenými s anovulací. V gynekologické praxi je základním nálezem typický ultrazvukový obraz multifolikulárních vaječnicků s predominantní lokalizací preantrálních a antrálních folikulů pod jejich povrchem.

Význam biomarkeru AMH při diagnostice a monitorování syndromu polycystických ovarii (PCOS)

MUDr. ŠTĚPÁN MACHAČ, Ph.D.

IVF Clinic a.s., Olomouc

Časté jsou u pacientek s PCOS (z angl. Polycystic Ovary Syndrom) i metabolické abnormality, typicky pak inzulinová rezistence s kompenzatorní hyperinzulinemií, která postihuje až 95 % pacientek s PCOS a nadváhou. Pacientky s tímto syndromem mají v těhotenství **větší riziko spontánního potratu, hypertenze a preeklampsie, gestačního diabetu a v neposlední řadě i předčasného porodu.**² Samotnou diagnózu PCOS nelze stanovit na podkladě jednoho specifického vyšetření nebo znaku, a proto je, právě díky heterogenitě klinických příznaků, u části pacientek její stanovení obtížné. Realitou pak zůstává poddiagnostikování části ženské populace, což vzhledem k dlouhodobým komplikacím spojeným s PCOS může ovlivnit její zdravotní stav.

V současné době se pro diagnostiku PCOS stále používají kritéria z roku 2004, tzv. Rotterdamská.³ Tato kritéria vyžadují pro stanovení správné diagnózy přítomnost dvou a více z následujících znaků: oligomenorea (výrazně zpožděná menstruace), klinické nebo laboratorní příznaky hyperandrogenemie (zvýšená hladina mužských/androgenních hormonů) a PCO morfologie vaječnicků

při UZ vyšetření (známky polycystických ovarii). Z důvodů subjektivního hodnocení ultrazvukového vyšetření vaječnicku právě Rotterdamská kritéria nahradila popis ultrazvukového nálezu počítáním ovariálních folikulů na každém vaječnicku. Pro správnou diagnostiku byl stanoven minimální počet folikulů v jednom vaječnicku na 12. V roce 2018 došlo k revizi tohoto postupu týkajícího se počtu folikulů v jednotlivém vaječnicku a pro diagnostiku byl počet stanoven na nejméně 20 folikulů.⁴ V gynekologické praxi se stále využívá vyšetření hladin FSH a LH naplánované na 2. nebo 3. den menstruačního krvácení s očekávanou vyšší hladinou LH. Tento postup se však v rámci komplexnosti problematiky PCOS považuje v současné době za obsoletní, tedy zastaralý.

Antimülleriánský hormon (AMH) je dlouhou dobu známý jako testikulární glykoprotein, který se účastní rané fáze diferenciací mužských pohlavních orgánů. Ve výrazně menším množství je produkován i ženskými vaječnickými, kde s největší pravděpodobností plní roli v inhibici rekrutace primordiálních folikulů a v procesu následné selekce dominantního

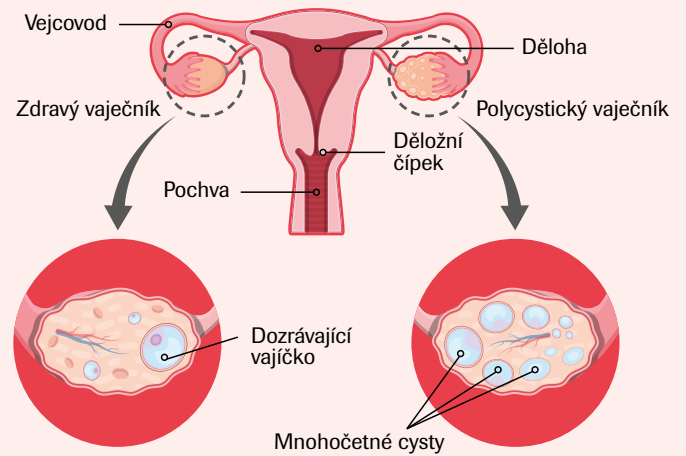
folikulu. AMH je ve vaječnicku produkován pouze buňkami granulózy, obsaženými v primárních folikulech, s největší produkcí ve folikulech preantrálních a antrálních. Po selekci dominantního folikulu s jeho postupným růstem se v něm produkce AMH snižuje. Ve fyziologickém procesu folikulogeneze AMH výrazně inhibuje FSH stimulovanou expresi aromatázy – klíčového enzymu ovariální steroidogeneze. Tímto mechanismem velmi pravděpodobně dochází k zastavení růstu a dozrávání preantrálních folikulů. Na myším modelu byl prokázáno, že AMH ochraňuje preantrální a antrální folikuly od dalšího dozrávání a následné ovulace. U AMH-null myši (klon myši s geneticky potlačenou produkcí AMH, např. MGI:88006) byla pozorována akcelerace mnohočetné folikulogeneze s velmi rychlým úbytkem počtu ovariálních folikulů.⁵

Protože byla potvrzena **korelace mezi hladinou AMH a počtem antrálních folikulů**,² lze AMH využít nejen ke stanovení ovariální rezervy, ale rovněž jako prediktor ovariální odpovědi na stimulaci gonadotropiny v programu IVF. Hladina AMH je relativně stabilní v průběhu menstruačního cyklu a odběr lze tedy provést bez závislosti na fázi menstruačního cyklu. Vyšetření hladiny AMH je možné využít i k hodnocení poškození vaječnicků chemoterapií, radioterapií nebo operací.

U pacientek s PCOS je sérová hladina AMH zvýšena 2–4násobně v porovnání s ženami bez PCOS a hladiny AMH hrají pravděpodobně přímou roli v samotné patogenezi tohoto syndromu. Z uvedeného důvodu bylo stanovení AMH opakovaně navrhováno jako spolehlivý prediktor přítomnosti tohoto jinak heterogenního syndromu.⁶ Yang Zhaou ve své recentní metaanalýze potvrdil, že nahrazení ultrazvukového nálezu obsaženého v Rotterdamských kritériích diagnostiky PCOS, takzvané PCO morfologie, stanovením hladiny AMH **zlepší efektivitu a přesnost diagnostiky PCOS.**⁷



Symptomy PCOS



▲ Syndrom polycystických ovaríí (PCOS)

Zajímavé je i to, že byla prokázána přímá úměra mezi výškou hladiny AMH a horšími klinickými projevy PCOS.⁸ Abbara ve své práci potvrdil, že hladina AMH u pacientek se syndromem PCOS a klinicky přítomnými poruchami cyklu je statisticky vyšší než u pacientek s pravidelným cyklem.³ Nejvyšší hladiny AMH pak znamenal u pacientek s PCOS, které splňovaly všechna tři diagnostická kritéria (menstruační poruchy, hyperandrogenismus a PCOS) z Rotterdamských doporučení.⁹

Přestože role AMH je v patogenezi PCOS všeobecně akceptována, důvod jeho zvýšení není dostatečně vysvětlen. Je zřejmé, že vyšší počet preantrálních a antrálních folikulů produkuje vyšší množství AMH, ale bylo prokázáno, že jednotlivé folikuly u pacientek s PCOS produkují větší množství AMH ve srovnání s folikuly pacientek bez tohoto syndromu.¹⁰

Hladina AMH velmi dobře koreluje s AFC měřeným pomocí ultrazvuku (Antral Follicle Count) a velká část odborníků používá hodnocení jeho sérové koncentrace k doplnění diagnostiky PCOS. Na rozdíl od ultrazukového počítání folikulů, které je zatíženo jak technickými parametry, tak zkušeností osoby provádějící ultrazukové vyšetření, je hladina AMH relativně stabilní.

Přesto poslední doporučení⁴ Evropské společnosti pro lidskou reprodukci a embryologii (ESHRE) navrhuje nepoužívat hladinu AMH k diagnostice PCOS. Jako hlavní důvod uvádí nemožnost stanovení jednoznačné cut-off hodnoty sérové hladiny AMH a tím i nejednoznačnou diagnostiku PCOS. Přesto je velmi pravděpodobné, že se standardizací laboratorních vyšetření a po stanovení věkové a rasově specifických cut-off hladin AMH bude v budoucnosti vyšetření AMH pro diagnostiku když ne dostačující, tak velmi přínosné.

Stanovení sérové hladiny AMH kromě přímého příspěvku v diagnostice syndromu PCOS přináší v klinické praxi i další možnosti použití. Do souvislosti s hladinou AMH se dostávají jednotlivé parametry hodnocení kvality léčby IVF jako kvalita oocytů a embryí při léčbě mimotělním oplodněním. Výška hladiny AMH je dávana do souvislosti s vyšším rizikem předčasného porodu u pacientek s PCOS. Stále se diskutuje výška hladiny AMH a rizika metabolického syndromu.

Byla publikována práce prokazující negativní korelaci mezi hladinou AMH u pacientek s PCOS a následným dělením jejich embryí v programu IVF. Pacientky s vyšší hladinou AMH měly nižší zisk kvalitních embryí ve srovnání

s pacientkami bez PCOS i přes to, že zisk oocytů při punkci byl srovnatelný.¹¹ Další práce však jasnou souvislost mezi hladinou AMH a výsledky léčby metodou IVF nepotvrdily.¹²

Na studii 184 PCOS pacientek, které otěhotněly po IVF s transferem čtvrtých embryí, bylo prokázáno, že PCOS pacientky s nižší hladinou AMH (pod 25% percentilem) měly statisticky významně vyšší šanci na porod zdravého dítěte (65,2 %) ve srovnání s pacientkami s vysokou hladinou AMH (nad 75% percentilem), u kterých byla šance 43,5%.⁸ A právě statistické hodnocení IVF léčby na podkladě porodu dítěte (Take Home Baby Rate – THBR) je v současné době považováno za nejspolehlivější statistický prvek k hodnocení úspěšnosti IVF.

Nižší úspěšnost IVF u pacientek s vysokou hladinou AMH je dávana do souvislosti s přítomnou hyperandrogenií. Podobné výsledky byly publikovány i v další práci hodnotící úspěšnost IVF u pacientek s PCOS, kde bylo potvrzeno, že pacientky PCOS s hyperandrogenním fenotypem mají nižší Clinical Pregnancy Rate (CPR) a následně THBR (Take Home Baby Rate) ve srovnání s pacientkami bez klinicky přítomné hyperandrogenie.¹³



U pacientek s PCOS jsou kromě vyššího rizika potratu i častější komplikace v těhotenství ve smyslu zvýšeného

rizika preeklampsie, gestačního diabetu mellitu a předčasného porodu. V retrospektivní studii na více než 450 ženách s PCOS, které otěhotněly po IVF, bylo prokázáno, že pacientky s vyšší hladinou AMH, opět nad 75% percentil, mají statisticky významně více předčasných porodů ve srovnání s PCOS pacientkami s hladinou pod 25% percentil. Zajímavostí je, že ve skupině pacientek s předčasným porodem bylo i statisticky významně více porozených plodů mužského pohlaví.⁶

Wiweko ve své studii hodnotil u 109 pacientek s PCOS vliv hladiny AMH na přítomnost metabolického syndromu (hypertenze, nadváha, porucha glukozové tolerance). Zjistil, že v jeho souboru mělo 23 % pacientek s PCOS známky metabolického syndromu. Hladiny AMH však

byly srovnatelné u obou skupin, a nebyla tedy prokázána souvislost mezi hladinou AMH a přítomností metabolického syndromu.¹⁴

Přestože stanovení sérové hladiny AMH je u pacientek s PCOS standardní součástí vyšetřovacího postupu, nelze stále použít jeden výsledek k jednoznačné diagnostice tohoto heterogenního syndromu. Jako velmi spolehlivé se jeví nahrazení ultrazvukového nálezu polycystické morfologie vaječníku právě vyšetřením hladiny AMH, samozřejmě se zachováním dalších dvou Rotterdamských kritérií. Výsledek vyšetření hladiny AMH pak může přispět nejen k samotné diagnostice PCOS, ale i k odhalení dalších klinických rizik spojených s jeho projevy jak v oblasti gynekologie a porodnictví, tak dalších medicínských oborů.



MUDr. Štěpán Machač, Ph.D.

IVF Clinic a.s., Olomouc

Kontakt: stepan.machac@ivfclinic.cz

Vedoucí lékař kliniky asistované reprodukce IVF Clinic Olomouc. V oboru působí více než 25 let a o metodách umělého oplodnění jezdí přednášet po celém světě. Kromě jeho práce ho baví rybaření, tenis a turistika.

LITERATURA

1. Palomaki G.E., Karla B., Kumar T., et al.: Adjusting antimullerian hormone levels for age and body mass index improves detection of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, vol 113, No. 4, April 2020.
2. Eilertsen T.B., Vanky E., Carlsen S.M.: Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced. *HumReprod*, vol 27, No. 8, pp2494-2502, 2012.
3. Abbara A., Eng P. CH., Phylactou M., et al.: Anti-mullerian hormone (AMH) in the diagnosis on menstrual disturbance due to polycystic ovary syndrome. *Frontiers in endocrinology*, www.frontiersin.org, Sept. 2019, Vol. 10, a. 656.
4. Teede H.J., Misso M.L., Costell M.F., et al.: Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*, 2018; 89, 251-68.
5. Durlinger A., Gruijters M., Kramer P. et al.: Anti-mullerian hormone attenuates the effect of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001; 142:4891-99.
6. Hu K.L., Liu F.T., Xu H., et al.: High anti-mullerian hormone levels are associated with preterm delivery in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, vol 113, No. 2, February 2020.
7. Zhao Y, Zhao Y., Wang CH. et al.: Diagnostic value of anti-mullerian hormone as a biomarker for polycystic ovary syndrome: a meta-analysis update. *Endoc Pract*, October 2019, vol. 25, No. 10, pp: 1056-1066.
8. Tal R., Seifer CH.M., Khanimov M., et al.: High serum Antimullerian hormone levels are associated with lower live birth rates in women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproductive technology. *Reprod BiolEndoc*. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00581-4>
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2014, 19, 41-7.
10. Pigny P., Merlen E., Robert Z. et al.: Elevated serum level of antimullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5957-5962.
11. Liu X.J., Yang Y.J., Tang CH.L., et al.: Elevation of antimullerian hormone in women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproduction: effect of insulin. *Fertil Steril*, vol 111, No. 1, January 2019, 157-167.
12. Smeenk J.M., Sweep F.C., Zielhuis G.A. et al.: Anti-mullerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* vol. 87, 2007, 223-226.
13. Ramezani F., Ashrafi M., Hernat M., et al.: Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: the predictive value of anti-Mullerian hormone. *Reprod BioMed Online* 2016; 37: 163-71.
14. Wiweko B., Handayani L.K., Herzf A.K., et al.: Correlation of anti-Mullerian hormone levels with metabolic syndrome events in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *Int Jou Repr Biomedicine*, vol 18. issue 3. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v18i3.6716>.