

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ο ρόλος της αντιμυλλερίου ορμόνης στην αναπτυξιακή φυσιολογία και στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Οι κοινωνικές αλλαγές σχετικά με τον ρόλο των γυναικών έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην προθυμία των γυναικών και στο χρονοδιάγραμμα της τεκνοποίησης. Το αποθεματικό των ωοθηκών στη γυναίκα συνήθως αρχίζει να μειώνεται στην ηλικία των 35 ετών, όπου η ακριβής εκτίμηση είναι απαραίτητη προϋπόθεση. Στην παρούσα ανασκόπηση συζητείται η δυναμική της αντιμυλλερίου ορμόνης (AMH), η οποία ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με το φύλο και την ηλικία της γυναίκας. Συνοψίζεται ο ρόλος της AMH στη γυναικεία αναπαραγωγική φυσιολογία, παρέχοντας αποδεικτικά στοιχεία, καθώς με τη χρήση της επιτυγχάνεται υψηλότερη ακρίβεια πρόβλεψης της ανταπόκρισης των ωοθηκών στη διέγερση. Επί πλέον, η κατευθυνόμενη από τα επίπεδα της AMH διέγερση των ωοθηκών μπορεί να οδηγήσει σε εξατομίκευση των θεραπευτικών στρατηγικών για τη θεραπεία της υπογονιμότητας.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2024, 41(1):17–24
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2024, 41(1):17–24

Ι. Λεγάκης,^{1,2}
Π. Ψαθάς,^{2,3}
Κ. Κωσταράς,^{2,3}
Γ. Χρούσος⁴

¹Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου,
Λευκωσία, Κύπρος
²Ομιλος Ιασώ, Αθήνα
³Μονάδα Υποβοηθούμενης
Αναπαραγωγής (IVF), Institute of Life –
IASO, Αθήνα
⁴Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

The role of anti-Müllerian hormone
(AMH) in reproductive physiology
and assisted reproduction

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντιμυλλέριος ορμόνη
Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή
Υπογονιμότητα

Υποβλήθηκε 13.1.2023
Εγκρίθηκε 11.2.2023

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH) είναι μια ομοδιμερής γλυκοπρωτεΐνη, γνωστή και με την ονομασία μυλλερίου ανασταλτική ορμόνη (Müllerian inhibiting hormone, MIH).¹ Είναι μέλος της οικογένειας του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (transforming growth factor β, TGF-β) και το γονίδιο που την κωδικοποιεί βρίσκεται στο σκέλος του χρωμοσώματος 19 (19p 13–3).² Η ορμόνη συνδέεται με τον υποδοχέα της, που είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη με ιδιότητες σερίνης-θειονίνης κινάσης.³ Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται σε όργανα, όπως οι πόροι του Müller, στα κύτταρα των όρχεων Sertoli και Leydig, και στα κοκκιώδη κύτταρα της ωοθήκης. Πολλά είναι τα γονίδια που ρυθμίζουν την παραγωγή της AMH, όπως *SF1*, *GATA1*, *WT1*, *DAX1* και *SOX9*.⁴ Η AMH αρχικά ήταν ευρέως γνωστή για τον ρόλο της στη διαφοροποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων στους άνδρες, μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1990,

όταν βρέθηκε για πρώτη φορά στις γυναίκες.⁵ Πρόσφατα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα υποδεικνύουν την AMH ως έγκυρο δείκτη της ηλικίας της ωοθήκης.⁶

2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΥΛΛΕΡΙΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

2.1. Φυσιολογία της ωοθήκης

Οι γυναίκες γεννιούνται με προκαθορισμένο αριθμό αρχέγονων ωοκυττάρων, που παραμένουν όμως καθηλωμένα στην πρώτη φάση (πρόφαση) της μειωτικής τους διαίρεσης. Η ποιότητα και η ποσότητα των αρχέγονων ωοκυττάρων αποτελεί το απόθεμα της ωοθήκης.⁷ Λόγω του μεγέθους και της θέσης των ωοκυττάρων δεν είναι εφικτός ο άμεσος προσδιορισμός τους. Με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας έχει βρεθεί ότι από το εξελισσόμενο δευτερογενές ωοθυλάκιο, χωρίς την ανάπτυξη ακόμη άντρου μέχρι και την εμφά-

νιση ώριμου με άντρο ωοθυλακίου, με διαστάσεις 2–8 mm, παρατηρούνται οι υψηλότερες συγκεντρώσεις AMH, καθιστώντάς την πρώιμο βιολογικό δείκτη ανάπτυξης ωοκυττάρων στην ωοθήκη.⁸ Από τη στιγμή που τα ωοκύτταρα εισέρχονται στη φάση ανάπτυξης, η οποία καθορίζεται από τη θυλακιοτρόπο ορμόνη FSH (μέγεθος 8–10 mm), η έκφραση της AMH χάνεται.⁹

Η AMH διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο στο απόθεμα ωοκυττάρων στην ωοθήκη, δρώντας σε δύο στόχους. Αρχικά, αποτρέπει την αρχική στρατολόγηση των ωοθυλακίων για περαιτέρω ανάπτυξη μέσω αναστολής της δράσης αναπτυξιακών παραγόντων, όπως του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών και του διαμεσολαβητή για τον υποδοχέα της τυροσίνης-κινάσης.¹⁰ Επιπρόσθετα, μέχρι την εφηβεία, η AMH ελαττώνει την ευαισθησία των αρχέγονων ωοθυλακίων στην FSH, μειώνοντας έτσι πιθανή στρατολόγηση και την επακόλουθη διαφοροποίηση και ανάπτυξή τους.¹¹ Από τη στιγμή που το ωοκύτταρο φθάσει τις διαστάσεις των 8 mm και επιλεγεί ως επικρατούν, η παραγωγή της AMH μειώνεται απότομα.⁹ Με τον τρόπο αυτόν η AMH διαδραματίζει άμεσα ρυθμιστικό ρόλο στην προστασία του πληθυσμού των ωοκυττάρων τόσο στην αρχική επιλογή όσο και στη διαδικασία της ωρίμανσής τους μέσω του ρυθμιστικού της ρόλου σχετικά με τον ουδό της ευαισθησίας στην επικείμενη δράση της FSH. Η εν λόγω άποψη υποστηρίζεται από το γεγονός ότι σε ποντίκια που είναι γενετικά διαμορφωμένα να μην παράγουν AMH, η αποθήκη ωοκυττάρων της ωοθήκης εξαντλείται πολύ νωρίς.¹¹

2.2. Φυσιολογία του εμμηνορρυσιακού κύκλου

Η πλειοψηφία των ερευνητών βεβαιώνουν ότι η AMH μπορεί να μετρηθεί σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, αν και έχουν πρόσφατα παρατηρηθεί διακυμάνσεις της κατά τη διάρκειά του, με τυχαία ωστόσο συχνότητα.¹² Είναι ενδιαφέρον ότι κλινικές μελέτες παρουσιάζουν διακυμάνσεις σε εθνικό επίπεδο, αντανάκλωντας τις διαφορές στα αποθέματα της ωοθήκης σε διαφορετικούς πληθυσμούς.¹³ Η τιμή της AMH έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την πρόβλεψη της μέσης ηλικίας της εμμηνόπαυσης και συγχρόνως συνιστά τον καλύτερο ενδοκρινικό δείκτη που μπορεί να προδικάσει με ακρίβεια την ηλικιακή μείωση των αποθεμάτων της ωοθήκης.¹⁴

3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΥΛΛΕΡΙΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΒΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Στις περιπτώσεις τεκνοποίησης με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η εξαστομίκευση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου που θα ακολουθηθεί προϋποθέτει την άμεση

αξιολόγηση των ωοθηκικών αποθεμάτων σε ωοκύτταρα. Αν και πολλαπλές κλινικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διάφορους άμεσους και έμμεσους βιοχημικούς δείκτες για τον προσδιορισμό του αποθέματος της ωοθήκης, κανένας δεν πληροί τα κριτήρια για έγκυρη χρήση του στην κλινική πράξη. Η ινχιμπίνη (ανασταλτίνη) και η AMH είναι παραδείγματα άμεσων βιοδεικτών που παράγονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των ωοθυλακίων, ανεξαρτήτως του τρόπου διέγερσής τους.¹⁵ Στους έμμεσους δείκτες περιλαμβάνονται η LH, η FSH και η οιστραδιόλη, που εξαρτώνται από την παραγωγή άλλων ορμονών, μέσω της παλίνδρομης ρύθμισης. Η ανεύρεση και η αξιολόγηση ωοθυλακίων με άντρο (antral follicle count, AFC) με τη χρήση διακολλικού υπερηχογραφήματος είναι η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για την εκτίμηση του αποθέματος της ωοθήκης σε ωοκύτταρα. Με την ανάπτυξη σύγχρονων εργαστηριακών μεθόδων τα τελευταία έτη κατέστη δυνατή η μέτρηση της AMH σε μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, αναδεικνύοντας διάφορα πλεονεκτήματά της έναντι των άλλων βιοχημικών παραμέτρων. Ακολουθώντας, παρατίθενται τα μέχρι τώρα στοιχεία αναφορικά με τους κλασικούς δείκτες ωοθηκικής λειτουργίας, καθώς και τα πρόσφατα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα που υποστηρίζουν την υπεροχή της AMH ως δείκτη των ωοθηκικών αποθεμάτων.

3.1. Θυλακιοτρόπος ορμόνη

Αν και η FSH είναι ο πιο αναγνωρίσιμος δείκτης της ωοθηκικής λειτουργίας, δεν φαίνεται να είναι και ο πλέον αξιόπιστος. Είναι γνωστό ότι παρουσιάζει μεταβολές τόσο σε διαφορετικούς κύκλους όσο και κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, με αποτέλεσμα πολλές φορές μόνο μία μέτρηση την 3η ημέρα ενός και μόνου κύκλου να μην αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο και να απαιτείται και δεύτερη μέτρηση.¹⁶ Επί πλέον, ο προσδιορισμός της FSH και της ινχιμπίνης Β εμφανίζει χαμηλή ευαισθησία στα αρχικά στάδια της μείωσης των αποθεμάτων της ωοθήκης, ενώ παθολογικές τιμές ανευρίσκονται μόνο όταν τα αποθέματα μειωθούν σημαντικά. Ακόμη, οι τιμές τους επηρεάζονται και από διάφορες παθολογικές καταστάσεις που δεν σχετίζονται με τα αποθέματα της ωοθήκης, όπως σε άτομα που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία, σε χρήση αντισυλληπτικών, σε περιπτώσεις όγκων της υπόφυσης, καθώς και σε ασθενείς με σύνδρομο Turner.¹⁷ Αντίθετα, χαμηλά επίπεδα ανευρίσκονται σε γυναίκες με μη ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους σε περιπτώσεις πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς και σε περιπτώσεις μη λειτουργικών αδενωμάτων της υπόφυσης.^{18,19} Σε όλες αυτές τις καταστάσεις τα επίπεδα της FSH δεν αντανάκλουν τα αποθέματα των ωοκυττάρων στις ωοθήκες.

Η μέτρηση της AMH διατηρεί την ιδιότητα του ανεξάρ-

τητου βιοδείκτη που δεν επηρεάζεται από το ορμονικό περιβάλλον του καταμήνιου κύκλου, με αποτέλεσμα τα επίπεδά της να παραμένουν σταθερά καθόλη τη διάρκεια του κύκλου. Επί πλέον, έχει πιστοποιηθεί ως πρώιμος δείκτης της μείωσης του αποθέματος ωοκυττάρων της ωοθήκης λόγω της παράλληλης πτώσης της τιμής της AMH και του αριθμού των ωοκυττάρων. Η ιδιότητα αυτή την καθιστά ιδανικό δείκτη αξιολόγησης των αποθεμάτων της ωοθήκης σε άτομα που πρόκειται να υποβληθούν σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.²⁰

Σχετικά με την πρόβλεψη της εμμηνόπαυσης, η αύξηση της FSH σε συνδυασμό με την εκτίμηση του αριθμού των ωοθυλακίων με άντρο και η μείωση της AMH συνιστούν τους πλέον αξιόπιστους δείκτες. Ωστόσο, πολλαπλές κλινικές μελέτες υποστηρίζουν μεγαλύτερη συνάφεια της AMH με τον αριθμό των ωοθυλακίων με άντρο συγκριτικά με τα επίπεδα της FSH για τον προσδιορισμό του χρόνου της εμμηνόπαυσης.⁶

3.2. Ωχρινοτρόπος ορμόνη

Από το 1998, συγκέντρωση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) την 3η ημέρα από την έναρξη της περιόδου <3 mIU/mL θεωρείτο ως ο πλέον πρώιμος δείκτης μειωμένης απάντησης της ωοθήκης σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.²¹ Έκτοτε, ωστόσο, πολλαπλές κλινικοεργαστηριακές μελέτες δεν πιστοποίησαν κάποια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της LH και των αποθεμάτων της ωοθήκης ή της τελικής έκβασης μετά από παρεμβάσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Επί πλέον, οι διακυμάνσεις της LH σε διαφορετικούς εμμηνορρυσιακούς κύκλους, αλλά και στις ημέρες του ίδιου εμμηνορρυσιακού κύκλου, μειώνει την αξιοπιστία της εξέτασης. Σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αν και ο λόγος της LH προς την FSH αποτελεί ευαίσθητο δείκτη για τη διάγνωση, έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων της AMH και του συνδρόμου, λόγω της αύξησης των μικρών ωοθυλακίων με άντρο που παρατηρείται σε περιπτώσεις ωοθηκών με πολυκυστική μορφολογία.²² Επιπρόσθετα, η ευαισθησία και η ειδικότητα της AMH στην πρόβλεψη του αποθέματος της ωοθήκης, αλλά και της απάντησης σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είναι ανώτερες από τις αντίστοιχες της LH ή του λόγου LH/FSH.²³ Συμπερασματικά, σε σύγκριση με την AMH, η LH εμφανίζει πιο αδύναμη συσχέτιση με τα αποθέματα της ωοθήκης, με την ανάπτυξη του ωοθυλακίου και με την απάντηση στη διέγερση της ωοθήκης.

3.3. Ινχιμπίνη Β

Αν και τα επίπεδα της ινχιμπίνης Β μειώνονται με την

ηλικία, δεν θεωρούνται ιδιαίτερης προγνωστικής σημασίας για τον χρόνο εμφάνισης της εμμηνόπαυσης. Αντίθετα, σύμφωνα με τα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα, η AMH μπορεί με ακρίβεια να προβλέψει την ορμονική μεταβολή της εμμηνόπαυσης ακόμη και 5 έτη πριν από την έλευσή της.²⁴

Αν και η δράση της ινχιμπίνης Β έχει μελετηθεί εκτενώς σχετικά με την έκβαση των περιπτώσεων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, δεν έχει αναφερθεί μέχρι τώρα κάποιο πλεονέκτημα συγκριτικά με την FSH ή με την AMH στην πρόβλεψη αρνητικής απάντησης, στο σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, στον αριθμό των ωοκυττάρων που θα χρησιμοποιηθούν ή στην τελική έκβαση της κύησης.²⁵ Ακόμη και στις περιπτώσεις πολυκυστικών ωοθηκών τα επίπεδα της ινχιμπίνης παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, αποκλείοντάς την ως δείκτη αύξησης των ωοθυλακίων.²⁵ Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι σε νεαρές ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία τοξική για τις ωοθήκες, η ινχιμπίνη Β και η οιστραδιόλη παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα ενώ η AMH μειώνεται δραστικά, με μικρή αύξηση της FSH.²⁶ Συνεπώς, η τοξικότητα της χημειοθεραπείας ανιχνεύεται καλύτερα από τις μεταβολές των επιπέδων της AMH.

3.4. Οιστραδιόλη

Η παρακολούθηση των επιπέδων της οιστραδιόλης είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην παρατήρηση της ανάπτυξης του ωοθυλακίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε περιπτώσεις υπογονιμότητας. Ωστόσο, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στη σχέση μεταξύ των υψηλών επιπέδων των βασικών τιμών της οιστραδιόλης και της πτωχής απάντησης των ωοθηκών σε σχήματα διέγερσης. Επί πλέον, πολύ μικρός αριθμός μελετών έχει πιστοποιήσει θετική συσχέτιση της μειωμένης ωοθηκικής απάντησης με επίπεδα οιστραδιόλης <20 pg/mL ή και >80 pg/mL.²⁷ Αν και τα επίπεδα της οιστραδιόλης έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη μείωση της συχνότητας του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, τα υψηλά επίπεδα της AMH παρουσιάζουν καλύτερη συσχέτιση με το σύνδρομο.²⁸

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι τα βασικά επίπεδα της οιστραδιόλης έχουν πολύ μικρή αξιοπιστία και προβλεψιμότητα τόσο στην απάντηση της ωοθήκης όσο και στην τελική έκβαση της κύησης. Η AMH, η οποία εκκρίνεται αποκλειστικά από τις ωοθήκες και δεν υπόκειται σε οποιαδήποτε παλινδρομη ρύθμιση, πληροί το κριτήριο του «αυτόνομου δείκτη αξιολόγησης του αποθέματος ωοθυλακίων των ωοθηκών».

3.5. Αριθμός ωοθυλακίων με άντρο

Ο αριθμός των ωοθυλακίων με άντρο (antral follicle

count, AFC) θεωρείται η πλέον αξιόπιστη μέθοδος αξιολόγησης των αποθεμάτων της ωοθήκης. Ωστόσο, παρουσιάζονται συχνά διαφορές στις μετρήσεις λόγω διαφορετικών τεχνικών προδιαγραφών.²⁹ Τα AFC είναι προτιμότερο να αξιολογούνται στην πρώιμη ωοθυλακική φάση, γιατί η ύπαρξη του ωχρού σωματίου ή πολύ ανεπτυγμένων ωοθυλακίων επηρεάζει τις μετρήσεις. Επειδή η μέτρησή τους γίνεται μέσω του ενδοκολπικού υπερηχογραφήματος δεν διαφοροποιούνται τα υγιή από τα άτρητα ωοθυλάκια.³⁰ Επί πλέον, η ενδοκολπική υπερηχογραφία δεν είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος στις περιπτώσεις ιστορικού γυναικολογικών επεμβάσεων ή ύπαρξης κύστεων στις ωοθήκες καθ' όσον αποκρύπτονται τα μικρά ωοθυλάκια.³⁰ Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τόσο η AMH όσο και η καταμέτρηση των ωοθυλακίων με άντρο είναι αξιόπιστες μέθοδοι αξιολόγησης των αποθεμάτων της ωοθήκης. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της AMH σχετίζονται θετικά με τον αριθμό των ωοθυλακίων με άντρο και ως μέθοδοι θεωρούνται ίσης αξιοπιστίας.⁶ Ωστόσο, λόγω της ευκολίας στην πραγματοποίηση αιμοληψίας για τη μέτρηση της AMH σε σχέση με το ενδοκολπικό υπερηχογράφημα για τη μέτρηση των ωοθυλακίων, καθώς και της μέχρι τώρα αδυναμίας διαχωρισμού άτρητων ωοθυλακίων από υγιή, ο προσδιορισμός της AMH αποτελεί καλύτερο βιοδείκτη του ωοθηκικού αποθέματος.

Στις περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η μέτρηση του αριθμού των ωοθυλακίων με άντρο χρησιμοποιείται ευρέως για την παρακολούθηση της ωοθηκικής απάντησης. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν εκπονηθεί για να ορίσουν τον φυσιολογικό αριθμό των ώριμων ωοθυλακίων (περίπου 10 ± 4 ωοθυλάκια). Ωστόσο, η παρατηρούμενη σύγχυση στα όρια των φυσιολογικών μετρήσεων περιορίζει την αξιοπιστία της μεθόδου κατά την κλινική αξιολόγηση.³¹ Από την άλλη πλευρά, για την ανίχνευση περιπτώσεων με πτωχή απάντηση σε ωοθηκική διέγερση έχουν χρησιμοποιηθεί όρια $0,2-1,26$ ng/mL στα επίπεδα της AMH στο αίμα, με 80–87% ευαισθησία και 64–93% ειδικότητα.³² Η AMH μπορεί να θεωρηθεί πιο ευαίσθητος δείκτης για την ανεύρεση ωοθυλακίων με διάμετρο $0,4-2$ mm, τα οποία συνήθως δεν αποκαλύπτονται με το ενδοκολπικό υπερηχογράφημα. Στις περιπτώσεις ωοθηκικής διέγερσης, η παράλληλη αξιολόγηση τόσο της συγκέντρωσης της AMH όσο και του αριθμού των ωοθυλακίων με άντρο οδηγεί σε ασφαλέστερα αποτελέσματα για το επίπεδο της τελικής απάντησης των ωοθηκών.³³

Συμπερασματικά, τόσο η AMH όσο και η μέτρηση των ωοθυλακίων με άντρο συμβάλλουν στην κλινική αξιολόγηση και παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για το απόθεμα των ωοθηκών και την τελική έκβαση στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η συγκέντρωση της AMH εκφράζει

πιο αξιόπιστα τον αριθμό των πολύ μικρών χωρίς άντρο ωοθυλακίων, αντιστακώντας την πραγματική εικόνα των αποθεμάτων της ωοθήκης, ενώ η υπερηχογραφική καταμέτρηση των ωοθυλακίων με άντρο εκτιμά το μέγεθος των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων, η οποία είναι σημαντική παράμετρος για την αξιολόγηση του εφαρμοσθέντος τρόπου διέγερσης των ωοθηκών. Είναι εμφανές ότι η χρησιμοποίηση και η ανάλυση πολλαπλών βιοδεικτών βελτιώνουν την προβλεψιμότητα στις περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ANTIMYΛΛΕΡΙΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ

4.1. Διαταραχές στην ανάπτυξη του φύλου

Η AMH έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ανάπτυξης των γονάδων και οι μεταβολές της σχετίζονται με διαταραχές στην ανάπτυξη του φύλου στα παιδιά. Η απουσία της AMH ή η ανίχνευση χαμηλών συγκεντρώσεων σε άρρενες υποδεικνύει δυσλειτουργία των όρχεων, ενώ σε γυναίκες η καταγραφή υψηλών συγκεντρώσεων υποδεικνύει την παρουσία ορχικού ιστού.² Στην κλινική πράξη, η μέτρηση της AMH σχετίζεται με την παρουσία ορχικού ιστού σε παθολογικές καταστάσεις, όπως σε αμφισημία γεννητικά όργανα, ανορχία ή κρυψορχία. Στο σύνδρομο Klinefelter σχετίζεται με τη βαρύτητα της ορχικής δυσλειτουργίας.³⁴ Σε παιδιά που διαθέτουν και τις δύο γονάδες η AMH χρησιμοποιείται ως διαγνωστικός δείκτης, ο οποίος υποδηλώνει την ύπαρξη ορχικού ιστού πριν και μετά την όποια χειρουργική παρέμβαση.³⁵ Επί πλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφορική διάγνωση των ποικίλων αιτιών αρρενοποίησης στις γυναίκες.³⁶ Η AMH έχει βρεθεί ότι αυξάνεται στις περιπτώσεις όγκων από κύτταρα που προέρχονται από την κοκκιώδη στοιβάδα της ωοθήκης ή από υπολειπόμενο ορχικό ιστό ο οποίος προκαλεί αρρενοποίηση, αλλά δεν μεταβάλλεται στην αρρενοποίηση που προέρχεται από συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων.² Οι γυναίκες με σύνδρομο Turner είναι περισσότερο επιρρεπείς σε πρόωρη απώλεια του αποθέματος των ωοκυττάρων και για τον λόγο αυτόν η μέτρηση της AMH χρησιμοποιείται ως δείκτης πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας, υποδεικνύοντας χρονικά αναγκαίες παρεμβάσεις.³⁷

4.2. Παχυσαρκία συσχετιζόμενη με υπογονιμότητα

Η παχυσαρκία αφορά στο $\frac{1}{4}$ του γυναικείου πληθυσμού, με το 18,3% αυτών να ανήκουν στην αναπαραγωγική ηλικία (16–44 έτη).³⁸ Η συχνότητα της υπογονιμότητας είναι υψηλότερη σε παχύσαρκες γυναίκες λόγω της μείωσης του αποθέματος των ωοκυττάρων και της δυσλειτουργίας των

ωοθυλακίων που παρατηρείται στη συγκεκριμένη ομάδα.³⁹ Αν και η αιτιολογία δεν είναι απολύτως γνωστή, πιθανολογείται ότι τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης διεγείρουν το ένζυμο αρωματάση στην ωοθήκη,⁴⁰ με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της AMH, που υποδεικνύουν δυσλειτουργία της γένεσης και της ωρίμανσης των ωοθυλακίων. Αρκετές μελέτες αναφέρουν θετική συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων AMH και του υψηλού δείκτη μάζας σώματος, αν και πολύ μικρός αριθμός μελετών δεν υποστηρίζουν αυτή τη συσχέτιση.³⁸ Ένας από τους λόγους που πιθανολογείται ότι συμβάλλει σε αυτό είναι η συνύπαρξη πολυκυστικών ωοθηκών στις υπέρβαρες γυναίκες, η οποία οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα AMH και σύγχυση της βιοχημικής εικόνας. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να θεωρείται πλεονέκτημα για τον προσδιορισμό και την αξιολόγηση της AMH, με την έννοια ότι πραγματικά αντανακλά τα αποθέματα της ωοθήκης και η έκκρισή της δεν επηρεάζεται από παθολογικές καταστάσεις όπως η παχυσαρκία.

4.3. Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

Η ηλικία, η FSH, η LH, η οιστραδιόλη, η ανασταλίνη Β, ο αριθμός των ωοθυλακίων με άντρο καθώς και ο όγκος της ωοθήκης έχουν παραδοσιακά χρησιμοποιηθεί επί σειρά ετών για τον προσδιορισμό της λειτουργικότητας της ωοθήκης. Οι παραπάνω παράγοντες καθορίζουν το κατάλληλο πρωτόκολλο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που θα εφαρμοστεί, διαδραματίζοντας παράλληλα συμβουλευτικό ρόλο στο ζευγάρι. Την τελευταία δεκαετία η AMH έχει επικρατήσει των άλλων βιοδεικτών στην αξιολόγηση του αποθέματος της ωοθήκης. Επειδή η AMH έχει μεγαλύτερη προβλεπτική ικανότητα σε σχέση με την FSH και τον αριθμό των ωοθυλακίων με άντρο, ειδικότερα σε γυναίκες >38 ετών, η μέτρησή της άρχισε να αξιολογείται πριν από την ωοθηκική διέγερση.⁴¹ Οι ιατρικές μονάδες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όλο και περισσότερο συσχετίζουν τα βασικά επίπεδα της AMH με την ηλικία της γυναίκας, δημιουργώντας έτσι εξατομικευμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Στην κλινική πράξη, η αξιολόγηση των επιπέδων της AMH βοήθησε τους ιατρούς να εξατομικεύσουν τις θεραπευτικές δόσεις των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων αποφεύγοντας επιπλοκές, όπως το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών ή την ακύρωση των κύκλων λόγω μη απαντητικότητας της ωοθήκης.⁴² Ωστόσο, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι αν και η AMH θεωρείται αξιόπιστος προβλεπτικός δείκτης της απάντησης της ωοθήκης, δεν διαθέτει την ίδια εγκυρότητα στην εκτίμηση της έκβασης της κύησης, και αυτό γιατί η AMH σχετίζεται με την ποσότητα αλλά και με την ποιότητα των ωαρίων.³⁰ Έτσι, έχει αναφερθεί ότι άτομα με υψηλές τιμές AMH μπορεί να παρουσιάζουν δυσκολίες να συλλάβουν, ενώ θετικό ιστορικό κύησης αναφέρουν και γυναίκες με

πολύ χαμηλές τιμές AMH.⁴³ Σε πρόσφατες κλινικές μελέτες τα επίπεδα της AMH στο υγρό του ωοθυλακίου έχουν συσχετιστεί θετικά με την έκβαση της κύησης σε προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.⁴⁴ Συμπερασματικά, τα επίπεδα της AMH είναι χρήσιμος δείκτης για την πρόβλεψη και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας που ακολουθήθηκε, αλλά έχουν περιορισμένη κλινική χρησιμότητα ως προβλεπτικός δείκτης αναφορικά με την τελική έκβαση της κύησης.

4.4. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι η πλέον συχνή αιτία υπογονιμότητας λόγω ανωοθυλακιόρρηξιας στον γυναικείο πληθυσμό αναπαραγωγικής ηλικίας (σε ποσοστό 10–15%).⁴⁵ Πρόσφατα, έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα της AMH στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι διπλάσια ή και τριπλάσια των φυσιολογικών τιμών, αντικατοπτρίζοντας την ποσότητα των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων.⁴⁶ Η εν λόγω συσχέτιση με την ανάπτυξη των ωοθυλακίων καταδεικνύει τη χρησιμότητα της AMH ως δείκτη της βαρύτητας της ωοθηκικής δυσλειτουργίας και της υπερανδρογοναιμίας στις γυναίκες με ανωοθυλακιόρρηξια και πολυκυστικές ωοθήκες.⁴⁶ Σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία, φαίνεται ότι η AMH θα περιλαμβάνεται μελλοντικά στα κριτήρια αξιολόγησης του Rotterdam για τη νόσο.⁴⁷

4.5. Καταστροφή των ωοθηκών μετά από επίδραση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, τα θεραπευτικά επιτεύγματα στον τομέα της θεραπείας των νεοπλασιών έχουν βελτιώσει τα ποσοστά ελεύθερης νόσου, υπογραμμίζοντας τη σημασία της διατήρησης της ποιότητας ζωής στο βέλτιστο δυνατό επίπεδο. Οι ωοθήκες θεωρούνται από τους πρώιμους στόχους των χημειοθεραπευτικών, με άμεση δράση στα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια.⁷ Τα επίπεδα της AMH πριν και μετά τη δράση των χημειοθεραπευτικών ή της ακτινοθεραπείας σκιαγραφούν την κλινική εικόνα της επίδρασής τους στην ωοθήκη. Επί πλέον, τα επίπεδα της AMH μετά το πέρας των θεραπειών αντανακλούν και το επίπεδο της επαναφοράς της λειτουργικότητας της ωοθήκης.⁴⁸ Στις περιπτώσεις ελεύθερης νόσου μετά από θεραπευτικούς χειρισμούς λόγω νεοπλασιών στα παιδιά, τα επίπεδα της AMH παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες αναφορικά με το στάδιο της ενήβωσης. Επί πλέον, τα επίπεδα της AMH είναι ένας χρήσιμος δείκτης των γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων γονιμότητας μετά από χημειοθεραπεία, υποδεικνύοντας έγκαιρα την ανάγκη αξιολόγησης από ιατρούς ασχολούμενους με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

4.6. Όγκοι ωοθηκών

Το 1992, η AMH βρέθηκε ότι αυξάνεται σε νεοπλασίες της ωοθήκης που προέρχονται από τα κύτταρα της θήκης, αποτελώντας δείκτη των εν λόγω νεοπλασιών. Υψηλά επίπεδα ανευρίσκονται σε ποσοστό 76–93% των γυναικών με τη συγκεκριμένη νεοπλασία.⁴⁴ Επί πλέον, η αύξηση της AMH προηγείται >16 μήνες της κλινικής παρουσίας του όγκου, συνιστώντας σημαντικό δείκτη παρακολούθησης της λειτουργίας των κυττάρων της θήκης της ωοθήκης.⁴⁹

Ενώ η AMH είναι γνωστό ότι δρα καταστέλλοντας τους πόρους του Müller στην ενδομήτρια ζωή, εργαστηριακές μελέτες υποδεικνύουν τον ανασταλτικό της ρόλο σε νεοπλασίες από επιθηλιακά κύτταρα της ωοθήκης.⁵⁰ Η πληροφορία αυτή υπογραμμίζει δυναμικά τον νέο διαγνωστικό ή ακόμη και θεραπευτικό της ρόλο.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η AMH, που στην αρχή θεωρείτο μόνο ανδρική ορμόνη,

αποδείχθηκε πολύτιμος δείκτης αξιολόγησης της ωοθηκικής λειτουργίας στα παιδιά, κατά τη διάρκεια της εφηβείας, καθώς και στην ενήλικη ζωή της γυναίκας. Η AMH, που προσδιορίζεται στον ορό, θεωρείται ένας ανεξάρτητος δείκτης της ωοθηκικής λειτουργικότητας. Η ισχυρή συσχέτισή της με τον αριθμό των ωοθυλακίων καθώς και με τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας την καθιστά τον πλέον αξιόπιστο βιοδείκτη. Αν και στις αναπτυσσόμενες χώρες η μέτρηση της AMH δεν περιλαμβάνεται στις αναγκαίες εξετάσεις πριν από τη χορήγηση θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, τα πρόσφατα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα αναντίρρητα την περιλαμβάνουν ως μέσο εξατομίκευσης της θεραπείας που θα ακολουθηθεί, αλλά και μείωσης των δευτερογενών επιπλοκών, με πολύ χαμηλό κόστος. Όπως και οι περισσότεροι βιοδείκτες, η AMH αδυνατεί να προβλέψει με ακρίβεια την τελική έκβαση της κύησης. Το γεγονός αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη δημιουργίας νορμογραμμάτων της AMH μέσα στο υγρό του ωοθυλακίου με στόχο τη συσχέτιση των επιπέδων της με την ποιότητα των ωοθυλακίων, ολοκληρώνοντας με τον τρόπο αυτόν τη συνεισφορά της στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

ABSTRACT

The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in reproductive physiology and assisted reproduction

I. LEGAKIS,^{1,2} P. PSATHAS,^{2,3} K. KOSTARAS,^{2,3} G. CHROUSOS⁴

¹European University of Cyprus, Nicosia, Cyprus, ²IASO Group of Hospitals, Athens, ³Assisted Reproduction Unit (IVF), Institute of Life – IASO, Athens, ⁴First Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2024, 41(1):17–24

Societal changes regarding the role of women have significant impacts on women's willingness to have children and the timing of childbearing. Ovarian reserve in women typically begins to decline at the age of 35, and accurate estimation is a prerequisite. In this review, we discuss the dynamics of circulating anti-Müllerian hormone (AMH) that remarkably vary with sex and age and summarize the role of AMH in female reproductive physiology and provide evidence of higher accuracy in predicting ovarian response to stimulation. Furthermore, AMH-guided ovarian stimulation can lead to individualization of therapeutic strategies for infertility treatment.

Key words: Anti-Müllerian hormone, Assisted reproduction, Infertility

Βιβλιογραφία

- OH SR, CHOE SY, CHO YJ. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone in women. *Clin Exp Reprod Med* 2019, 46:50–59
- JOHANSEN ML, HAGEN CP, JOHANNSEN TH, MAIN KM, PICARD JY, JØRGENSEN A ET AL. Anti-Müllerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *Int J Endocrinol* 2013, 2013:198698
- RICE S, OJHA K, WHITEHEAD S, MASON H. Stage-specific expression of androgen receptor, follicle-stimulating hormone receptor, and anti-Müllerian hormone type II receptor in single, isolated, human preantral follicles: Relevance to polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:1034–1040
- WATANABE K, CLARKE TR, LANE AH, WANG X, DONAHOE PK. Endogenous expression of Müllerian inhibiting substance in early

- postnatal rat Sertoli cells requires multiple steroidogenic factor-1 and GATA-4-binding sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97:1624–1629
5. DEMEESTERE I, MOFFA F, PECCATORI F, POIROT C, SHALOM-PAZE E. Multiple approaches for individualized fertility protective therapy in cancer patients. *Obstet Gynecol Int* 2012, 2012:961232
 6. BROER SL, EIJKEMANS MJC, SCHEFFER GJ, VAN ROOIJ IAJ, DE VET A, THEM MEN APN ET AL. Anti-Müllerian hormone predicts menopause: A long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:2532–2539
 7. BHATTACHARYA P, KEATING AF. Ovarian metabolism of xenobiotics. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011, 236:765–771
 8. JEPPESEN JV, ANDERSON RA, KELSEY TW, CHRISTIANSEN SL, KRISTENSEN SG, JAYAPRAKASAN K ET AL. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod* 2013, 19:519–527
 9. CARLSSON IB, SCOTT JE, VISSER JA, RITVOS O, THEM MEN APN, HOVATTA O. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles *in vitro*. *Hum Reprod* 2006, 21:2223–2227
 10. DURLINGER ALL, GRUIJTERS MJG, KRAMER P, KARELS B, INGRAHAM HA, NACAHTIGAL MW ET AL. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002, 143:1076–1084
 11. KALICH-PHILOSOPH L, RONESS H, CARMELY A, FISHEL-BARTAL M, LIGUMSKY H, PAGLIN S ET AL. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med* 2013, 5:185ra62
 12. RANDOLPH JF Jr, HARLOW SD, HELMUTH ME, ZHENG H, McCONNELL DS. Updated assays for inhibin B and AMH provide evidence for regular episodic secretion of inhibin B but not AMH in the follicular phase of the normal menstrual cycle. *Hum Reprod* 2014, 29:592–600
 13. TAL R, SEIFER DB. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in anti-Müllerian hormone and ovarian reserve. *Int J Endocrinol* 2013, 2013:818912
 14. VAN ROOIJ IAJ, BROEKMANS FJM, SCHEFFER GJ, LOOMAN CWN, HABBEMA JDF, DE JONG FH ET AL. Serum anti-Müllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study. *Fertil Steril* 2005, 83:979–987
 15. BROER SL, BROEKMANS FJM, LAVEN JSE, FAUSER BCJM. Anti-Müllerian hormone: Ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update* 2014, 20:688–701
 16. PERLOE M, LEVY DP, SILLS ES. Strategies for ascertaining ovarian reserve among women suspected of subfertility. *Int J Fertil Womens Med* 2000, 45:215–224
 17. GRAVHOLT CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005, 1:41–52
 18. FRANKS S, MASON H, WILLIS D. Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2000, 163:49–52
 19. COLAO A, DI SOMMA C, PIVONELLO R, FAGGIANO A, LOMBARDI G, SAVASTANO S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2008, 15:905–915
 20. NELSON SM. Biomarkers of ovarian response: Current and future applications. *Fertil Steril* 2013, 99:963–969
 21. NOCI I, BIAGIOTTI R, MAGGI M, RICCI F, CINOTTI A, SCARSELLI G. Low day 3 luteinizing hormone values are predictive of reduced response to ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1998, 13:531–534
 22. DEWAILLY D, ANDERSEN CY, BALEN A, BROEKMANS F, DILAVER N, FANCHIN R ET AL. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014, 20:370–385
 23. ILIODROMITI S, KELSEY TW, WU O, ANSERSON RA, NELSON SM. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update* 2014, 20:560–570
 24. SOWERS MP, EYVAZZADEH AD, McCONNELL D, YOSEF M, JANNAUSCH ML, ZHANG D ET AL. Anti-Müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:3478–3483
 25. MAKANJI Y, ZHU J, MISHRA R, HOLMQUIST C, WONG WPS, SCHWARTZ NB ET AL. Inhibin at 90: From discovery to clinical application, a historical review. *Endocr Rev* 2014, 35:747–794
 26. KRAWCZUK-RYBAK M, LESZCZYNSKA E, POZNANSKA M, ZELAZOWSKA-RUTKOWSKA B, WYSOCKA J. Anti-Müllerian hormone as a sensitive marker of ovarian function in young cancer survivors. *Int J Endocrinol* 2013, 2013:125080
 27. FRATTARELLI JL, LAURIA-COSTAB DF, MILLER BT, BERGH PA, SCOTT RT. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000, 74:512–517
 28. LEE TH, LIU CH, HUANG CC, WU YL, SHIH YT, HO HN ET AL. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008, 23:160–167
 29. LA MARCA A, STABILE G, CARDUCCI ARTENISIO A, VOLPE A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006, 21:3103–3107
 30. NELSON SM, ANDERSON RA, BROEKMANS FJ, RAINE-FENNING N, FLEMING R, LA MARCA A. Anti-Müllerian hormone: Clairvoyance or crystal clear? *Hum Reprod* 2012, 27:631–636
 31. BROEKMANS FJM, DE ZIEGLER D, HOWLES CM, GOUGEON A, TREW G, OLIVENNES F. The antral follicle count: Practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 2010, 94:1044–1051
 32. LA MARCA A, GIULINI S, TIRELLI A, BERTUCCI E, MARSELLA T, XELLA S ET AL. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007, 22:766–771
 33. NELSON SM, YATES RW, LYALL H, JAMIESON M, TRAYNOR I, GAUDOIN M ET AL. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod* 2009, 24:867–875
 34. JOSSO N, REY R, PICARD JY. Testicular anti-mullerian hormone: Clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med* 2012, 30:364–373
 35. AKSGLAEDE L, CHRISTIANSEN P, SØRENSEN K, BOAS M, LINNEBERG A, MAIN KM ET AL. Serum concentrations of Anti-Müllerian Hor-

- mone (AMH) in 95 patients with Klinefelter syndrome with or without cryptorchidism. *Acta Paediatr* 2011, 100:839–845
36. LEE MM, MISRA M, DONAHOE PK, McLAUGHLIN DT. MIS/AMH in the assessment of cryptorchidism and intersex conditions. *Mol Cell Endocrinol* 2003, 211:91–98
 37. VISSER JA, HOKKEN-KOELEGA ACS, ZANDWIJKEN GRJ, LINMACHER A, RANKE MB, FLÜCK CE. Anti-Müllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development, and growth hormone treatment. *Hum Reprod* 2013, 28:1899–1907
 38. SAHMAY S, USTA T, EREL CT, IMAMOĞLU M, KÜÇÜK M, ATAKUL N ET AL. Is there any correlation between AMH and obesity in premenopausal women? *Arch Gynecol Obstet* 2012, 286:661–665
 39. RACHÓN D, TEEDE H. Ovarian function and obesity – interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol* 2010, 316:172–179
 40. METWALLY M, LEDGER WL, LI TC. Reproductive endocrinology and clinical aspects of obesity in women. *Ann N Y Acad Sci* 2008, 1127:140–146
 41. TREMELLEN KP, KOLO M, GILMORE A, LEKAMGE DN. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2005, 45:20–24
 42. YATES AP, RUSTAMOV O, ROBERTS SA, LIM HYN, PEMBERTON PW, SMITH A ET AL. Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum Reprod* 2011, 26:2353–2362
 43. TOKURA Y, YOSHINO O, OGURA-NOSE S, MOTOYAMA H, HARADA M, OSUGA Y ET AL. The significance of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in patients over age 40 in first IVF treatment. *J Assist Reprod Genet* 2013, 30:821–825
 44. KARKANAKI A, VOSNAKIS C, PANIDIS D. The clinical significance of anti-Müllerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Hormones (Athens)* 2011, 10:95–103
 45. NORMAN RJ, DEWAILLY D, LEGRO RS, HICKEY TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007, 370:685–697
 46. BUNGUM L, FRANSOSH N F, BUNGUM M, HUMAIDAN P, GIWERCMAN A. The circadian variation in anti-Müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome differs significantly from normally ovulating women. *PLoS One* 2013, 8:e68223
 47. EILERTSEN TB, VANKY E, CARLSEN SM. Anti-Müllerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: Can morphologic description be replaced? *Hum Reprod* 2012, 27:2494–2502
 48. ROSENDAHL M, ANDERSEN CY, LA COUR FREIESLEBEN N, JUUL A, LØSSL K, ANDERSEN AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril* 2010, 94:156–166
 49. REY RA, HOMME CL, MARCILLAC I, LAHLOU N, DUVILLARD P, JOSSON ET AL. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: Comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174:958–965
 50. TEIXEIRA J, MAHESWARAN S, DONAHOE PK. Müllerian inhibiting substance: An instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev* 2001, 22:657–674

Corresponding author:

J. Legakis, 47–49 Bouboulinas street, 153 01 Agia Paraskevi, Attica, Greece
e-mail: ilegak@med.uoa.gr