

## VEK A OVARIÁLNA REZERVA

P. HARBULÁK

## AGE AND OVARIAN RESERVE

GYN-FIV, a. s., Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu, Bratislava  
Odborný garant: MUDr. P. Harbulák, PhD.

### SÚHRN

Vekový faktor zohráva čoraz významnejšiu rolu v liečbe neplodnosti. So stúpajúcim vekom dochádza k zníženiu parametrov ovariálnej rezervy. Ovariálna rezerva je funkčný potenciál vaječníka, ktorý odzrkadľuje počet a kvalitu v ňom obsiahnutých oocytov. Z veľkého množstva markerov ovariálnej rezervy v súčasnosti za najvýpovednejšie a najpresnejšie sa považujú: hormonálny marker – Antimüllerov hormón a sonografický marker hodnotiaci počet antrálnych folikulov ovária – Antral Follicle Count. Z pohľadu reprodukčnej prognózy sa stanovila „hraničná hodnota nízkej ovariálnej rezervy“ („cut-off values“), ktorá umožňuje pomerne presne stanoviť zníženú ovariálnu rezervu a zhoršenú prognózu v stimulácii vaječníkov. Vek a markery ovariálnej rezervy sú významnými faktormi predikcie otehotnenia. Sú významnou súčasťou diagnostiky neplodnosti a zásadným spôsobom indikujú liečebný postup.

**Kľúčové slová:** vek, AMH, AFC, ovariálna rezerva

### SUMMARY

An age factor plays an increasingly important role in infertility treatment. The parameters of the ovarian reserve decrease with advanced maternal age. Ovarian reserve is a functional potential of the ovary, which reflects a number and quality of oocytes located in it. There are various markers used for the estimation of the ovarian reserve and currently the most informative and reliable are the following: a hormone marker – Anti-Müllerian Hormone (AMH) and a sonographic marker assessing a number of antral follicles of the ovary – Antral Follicle Count (AFC). Cut-off values regarding reproductive prognosis allow quite accurately determining decreased ovarian reserve and unfavourable prognosis in ovarian stimulation. Age and markers of ovarian reserve are significant factors of pregnancy prediction. They are an important part of infertility diagnosis and indicate considerably a treatment procedure.

**Keywords:** age, AMH, AFC, ovarian reserve

*Slov. Gynek. Pôrod., 23, 2016, s. 36 – 39*

## ÚVOD

Na Slovensku za posledných 20 rokov poklesla úhrnná plodnosť na jednu ženu vo fertilmom veku z 1,9 dieťaťa na 1,34. Priemerný vek prvoroďičiek stúpol z 21 na 27 rokov<sup>(1)</sup> (obrázok 1).

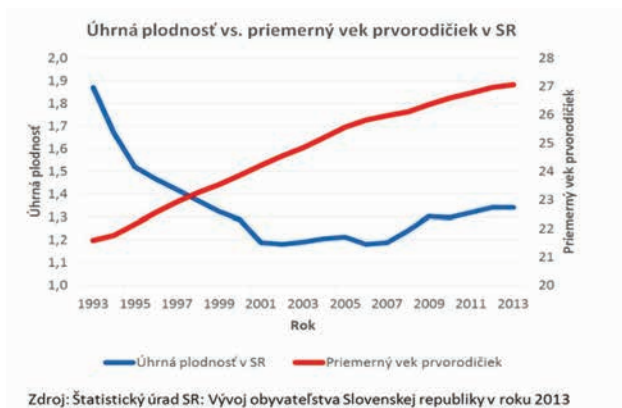
Vekový faktor zohráva v liečbe neplodnosti čoraz významnejšiu úlohu. So stúpajúcim vekom sa zvyšuje výskyt ochorení, ktoré vedú k zhoršeniu reprodukčného zdravia (napr. zápalové ochorenia, endometrióza, prekancerózy a pod.). Plodnosť ženy začína klesať po 27. roku jej života a významne klesá vo veku nad 35 rokov<sup>(2)</sup>. Pokročilý materský vek má nepriaznivý vplyv na kvalitu oocytov, ich maturáciu, chromozomálnu segregáciu, epigenetické zmeny a funkciu mitochondrií<sup>(3,4)</sup>. Dôsledkom týchto zmien u starších žien progresívne klesá počet a kvalita oocytov<sup>(5)</sup>, čím sa znižuje šanca na otehotnenie<sup>(6)</sup>. Viaceré štúdie opisujú dobrú úspešnosť pri fertilizácii oocytov aj vo vyššom veku, ale nižšiu úspešnosť implantácie embryí a zvýšenú incidenciu potratov vo včasnej tehotnosti<sup>(7,8,9)</sup>. Navot už v roku 1991 publikoval pokles kvality oocytov v závislosti od veku

ženy<sup>(10)</sup>. U mladých žien sa aneuploidia oocytov vyskytuje v 20 %<sup>(11)</sup>, u starších dosahuje 50 % a naďalej progresívne stúpa<sup>(12,13,14)</sup> (obrázok 2).

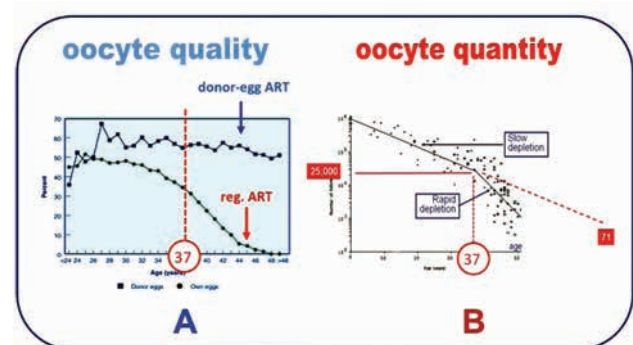
## OVARIÁLNA REZERVA

V liečbe neplodnosti sa stretávame s čoraz početnejšou skupinou žien starších ako 35 rokov. So stúpajúcim vekom dochádza aj k zhoršovaniu ostatných markerov ovariálnej rezervy<sup>(15)</sup> (obrázok 3). Ovariálna rezerva je funkčný potenciál vaječníka, ktorý odzrkadľuje počet a kvalitu v ňom obsiahnutých oocytov. Z veľkého množstva markerov ovariálnej rezervy sa v súčasnosti za najvýpovednejšie a najpresnejšie považuje hormonálny marker AMH (anti-Müllerian hormon) a sonografický marker AFC (antral follicle count).

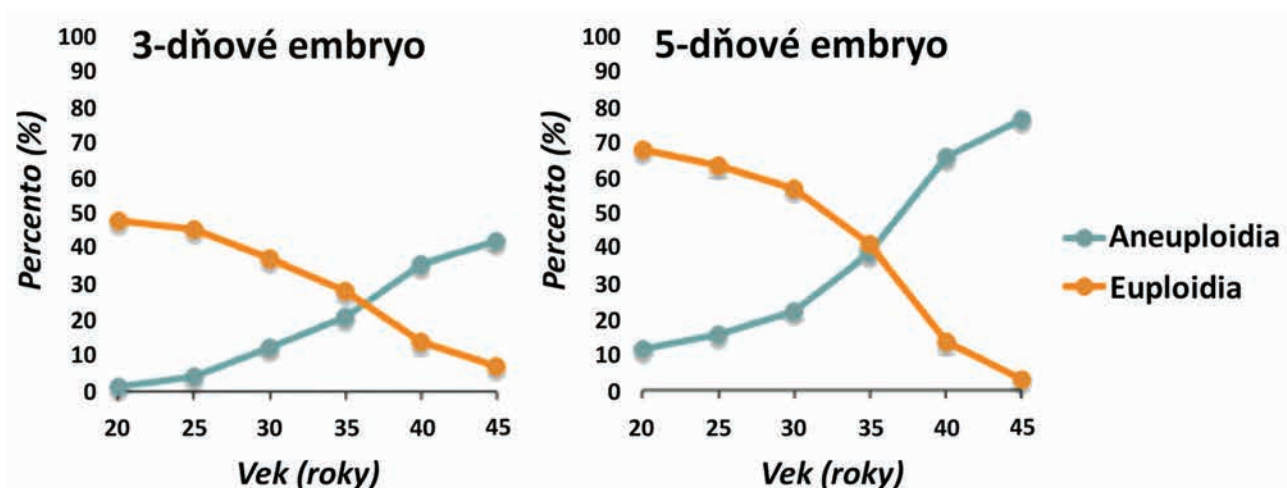
AMH je dimerický glykoproteín zo skupiny transformujúcich rastových faktorov. Je exkluzívne produktom buniek granulózy preantrálnych a antrálnych folikulov, kým v rámci diferenciacie nedosiahnu prah senzitivity na FSH. Hladina AMH predstavuje zásobu folikulov, ktoré sú schopné



Obrázok 1. Úhrnná plodnosť vs priemerný vek prvoroďičiek v SR.<sup>(1)</sup>



Obrázok 3. Vplyv veku na kvalitu oocytov.<sup>(15)</sup>



Obrázok 2. Stav euploidie embryí bioptovaných na 3. a 5. deň.<sup>(12)</sup>

diferenciácie a rastu až do dominantného folikulu. V súčasnosti sa považuje za marker najvyššej validity a významný prediktor starnutia ovárií<sup>(16)</sup>. Hladina AMH v sére hodnotí ováriálnu rezervu a súčasne aj pravdepodobnosť otehotnenia. Veľkou výhodou pre prax je možnosť jeho stanovenia v rôznych fázach menštruačného cyklu.

AFC, počet antrálnych folikulov, sa stanovuje vo včasnej folikulárnej fáze pomocou transvaginálnej ultrasonografie. Hodnotí sa počet folikulov veľkosti 2 – 10 mm na oboch ováriách<sup>(17)</sup>. Považuje sa za menej presný ako AMH, ale v kombinácii s ním poskytuje komplexnú informáciu o ováriálnej rezerve<sup>(18,19)</sup> (**obrázok 4**).

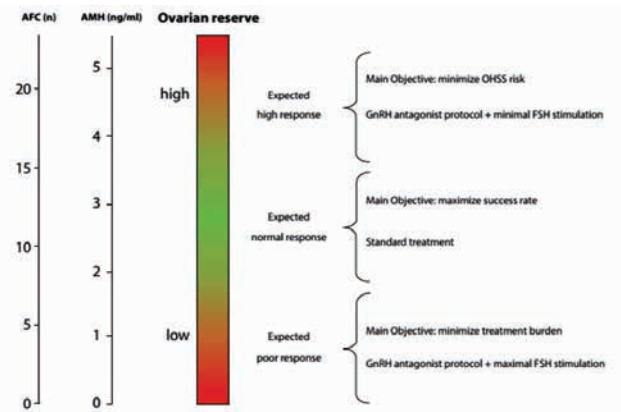
Predikcia nízkej ováriálnej rezervy je veľmi podstatná pre voľbu následných liečebných postupov. Z pohľadu reprodukčnej prognózy sa pre AMH a AFC stanovila „hraničná hodnota nízkej ováriálnej rezervy“ („cut-off values“), ktorá umožňuje pomerne presne predikovať horšiu prognózu v reaktivite ovárií na stimuláciu<sup>(20)</sup>. Viaceré publikácie uvádzajú na stanovenie hranice nízkej ováriálnej rezervy z pohľadu hladiny AMH veľký rozptyl (0,1 – 2,9 ng/ml). Dve najväčšie prospektívne štúdie venované tejto problematike vyhodnotili 340 a 356 žien. Nelsonova štúdia z r. 2007 stanovila za hraničnú hodnotu nízkej ováriálnej rezervy hladinu AMH 0,7 ng/ml a Al-Azemihovo štúdia z roku 2011 hladinu 1,36 ng/ml. Na základe týchto publikovaných údajov pri hodnotách AMH medzi 0,7 – 1,3 ng/ml možno očakávať slabú odpoveď na stimuláciu ovárií v cykloch IVF<sup>(21,22)</sup>.

V našich podmienkach sa od roku 2015 akceptuje pre AMH ako hraničná hodnota nízkej ováriálnej rezervy z pohľadu reprodukčnej prognózy u žien mladších ako 30 rokov hladina 1,5 ng/ml a u žien starších ako 30 rokov hladina 1 ng/ml<sup>(23)</sup>. Rovnako aj pre AFC sa u nás akceptuje hraničný počet folikulov predikujúci nízku ováriálnu

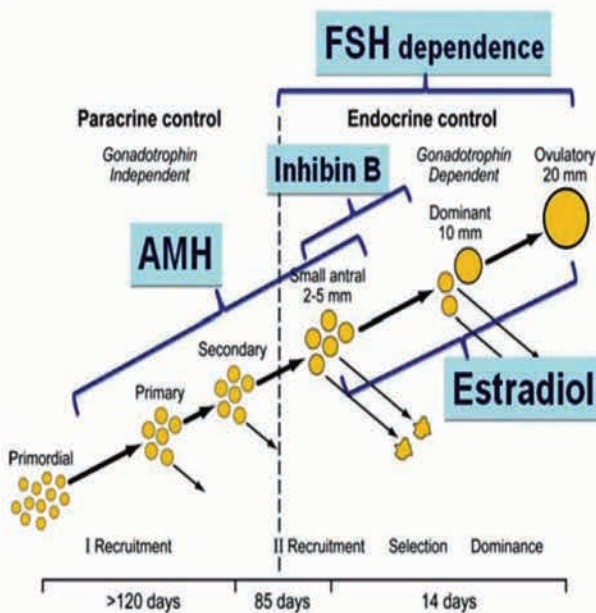
rezervu. V zhode so všeobecne najčastejšie uvádzanými hodnotami je hodnota 5-7<sup>(20,24,25,26)</sup> (**obrázok 5**).

AMH a AFC sú najspoľahlivejšie prediktívne markery ováriálnej rezervy, ale ich nepriaznivé parametre by nemali byť obligátnym dôvodom na vyradenie pacientky z programu IVF. Hlavne u mladých pacientok možno dosiahnuť ováriálnu odpoveď na stimuláciu s následnou graviditou ukončenou pôrodom živého plodu aj pri extrémne nízkych hladinách AMH (0,1 – 0,4 ng/ml)<sup>(27,28,29)</sup>.

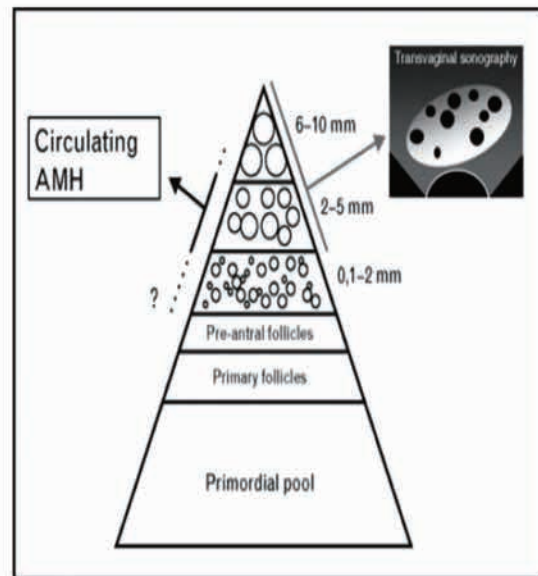
Vek výrazne určuje prognózu otehotnenia. AMH je v súčasnosti najspoľahlivejším markerom ováriálnej rezervy, ktorý v kombinácii s AFC poskytuje komplexnú informáciu o pravdepodobnosti otehotnenia. Oba markery majú byť vyhodnotené bezodkladne v úvodnej fáze diagnostiky, pred začatím liečby neplodnosti. Pri normálnych hodnotách ováriálnej rezervy by mali byť ženy mladšie ako 35 rokov

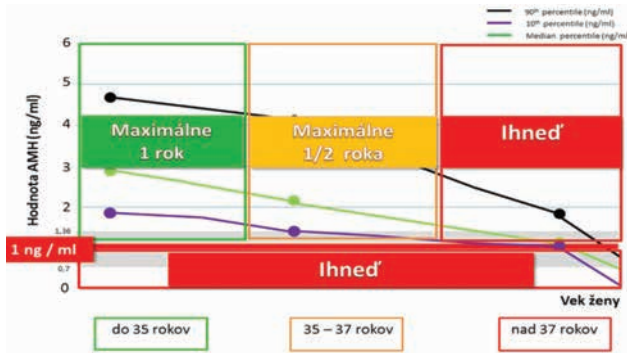


**Obrázok 5.** Ovariálna rezerva – korelácia medzi AFC a AMH u normo-, hypo- a hyperrespondentov.<sup>(17)</sup>



**Obrázok 4.** AMH a AFC a rast folikulov.<sup>(18,19)</sup>





Obrázok 6. Vek a hraničná hodnota nízkej ovariálnej rezervy.<sup>(23)</sup>

odoslané do centra asistovanej reprodukcie po jednom roku a ženy staršie ako 35 rokov po 6 mesiacoch neúspešnej snahy o otehotnenie. Vek 37 rokov a znížená hodnota uvedených markerov ovariálnej rezervy sú indikáciou na liečbu metódou IVF, preto je potrebné tieto pacientky bezodkladne odoslať na špecializované pracoviská pre liečbu neplodnosti<sup>(23)</sup> (obrázok 6).

## ZÁVER

Vek a ostatné markery ovariálnej rezervy sú významnými faktormi predikcie otehotnenia. Sú významnou súčasťou diagnostiky neplodnosti a zásadným spôsobom ovplyvňujú liečebný postup. Stúpajúci vek rodičiek a pretrvávajúca nízka pôrodnosť sú negatívnym spoločenským trendom, ktorý lekár nemôže ovplyvniť. V silách lekára a odbornej spoločnosti je zvýšiť efektívnosť diagnostiky a liečby neplodnosti, a tým pomôcť neplodným párom dosiahnuť vytúžené potomstvo.

## LITERARÚRA

1. ŠTATISTICKÝ ÚRAD SR: Vývoj obyvateľstva v Slovenskej republike a krajoch v roku 2013, 2014, 8-14.
2. BROEKMANS, F.J., WEE, J.K., HENDRIKS, D.J., et al.: A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum. Reprod. Update, 2006, 12(6), 685-718.
3. TAKEO, S., GOTO, H., KUWAYAMA, T., et al.: Effect of maternal age on the ratio of cleavage and mitochondrial DNA copy number in early developmental stage bovine embryos. J. Reprod. Develop., 2013, 59, 174-179.
4. TAKEO, S., KAWAHARA-MIKI, R., GOTO, H., et al.: Age-associated changes in gene expression and developmental competence of bovine oocytes, and a possible countermeasure against age-associated events. Mol. Reprod. Dev., 2013, 80, 508-521.
5. TATONE, C., AMICARELLI, F.: The aging ovary – the poor granulosa cells. Fertil. Steril. 2013, 99, 12-17.
6. MENKEN, J., TRUSSELL, J., LARSEN, U.: Age and infertility. Science, 1986, 233, 1389-1394.
7. ROMEU, A., MUASHER, S.J., ACOSTA, A.A., et al.: Results of in vitro fertilization attempts in women 40 years of age and older: the Norfolk experience. Fertil. Steril., 1987, 47, 130-136.
8. WARBURTON, D., KLINE, J., STEIN, Z., et al.: Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. Am. J. Hum. Genet., 1987, 41, 465-483.
9. LIM, A.S., TSAKOK, M.F.: Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes? Fertil. Steril., 1997, 68, 265-271.

10. NAVOT, D., BERGH, P.A., WILLIAMS, M.A., et al.: Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. Lancet, 337, 1991, 1375-1377.

11. HASSOLD, T., HALL, H., HUNT, P.: The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. Hum. Mol. Genet., 2007, 16, 203-208. (doi:10.1093/hmg/ddm243).

12. ATA, B., et al.: Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. Reprod. Bio. Med., 2012, 614-620.

13. FRAGOULI, E., ALFARAWATI, S., GOODALL, N.N., et al.: The cytogenetics of polar bodies: insights into female meiosis and the diagnosis of aneuploidy. Mol. Hum. Reprod., 2011, 17, 286-295.

14. HANDYSIDE, A.H., MONTAG, M., MAGLI, M.C., et al.: Multiple meiotic errors caused by predivision of chromatids in women of advanced maternal age undergoing in vitro fertilisation. Eur. J. Hum. Genet., 2012, 20, 742-747.

15. DE ZIEGLER, D., RAGGI, A., VULLIEMOZ, N., et al.: Ovarian Reserve a term bound for confusion. IFFS, 2013, 3-4.

16. GLEICHER, N., WEGHOFER, A., BARAD, D. H.: Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. Reprod. Biol. Endocrinol., 2011, 16, 9-23.

17. BROEKMANS, F.J., DE ZIEGLER, D., HOWLES, C.M., et al.: The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. Fertil. Steril., 2010, 94, 1044-1051.

18. LA MARCA, A., BROEKMANS, F.J., VOLPE, A., et al.: Anti-Müllerian hormone (AMH): What do we still need to know? Hum. Reprod., 24, 2012, 2264-2275.

19. BROER, S.L., et al.: Assessment of current and future ovarian reserve status, 2011, 16, 116-123.

20. LA MARCA, A., SUNKARA, S. K.: Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Hum. Reprod. Update, 2014, 20(1), 124-140.

21. NELSON, S.M., YATES, W., FLEMING, R.: Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles – implications for individualization of therapy. Hum. Reprod., 2007, 22, 2414-2421.

22. AL-AZEMI, M., KILLICK, S.R., DUFFY, S., et al.: Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. Hum. Reprod., 2011, 26, 414-422.

23. HARBULÁK, P., GALO, S., KRAJKOVIČ, P., PETRENKO, M.: Konsenzus manažmentu párov s poruchami plodnosti pre klinickú prax. Slov. Gynec. Pôrod., 2015, 2, 61-63.

24. FRATTARELLI, J.L., LEVI, A.J., MILLER, B.T., et al.: A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. Fertil. Steril., 2003, 80, 350-355.

25. JAYAPRAKASAN, K., CHAN, Y., ISLAM, R., et al.: Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. Fertil. Steril., 2012, 98, 657-663.

26. ULUG, U., BEN-SHLOMO, I., TURAN, E., et al.: Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. Reprod. Biomed. Online, 2003, 6, 439-443.

27. KLINKERT, E.R., BROEKMANS, F.J., LOOMAN, C.W., et al.: Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. Hum. Reprod., 2005, 20, 611-615.

28. OUDENDIJK, J.F., YARDE, F., EIJKEMANS, M.J., et al.: The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. Hum. Reprod. Update, 2012, 1-11.

29. WEGHOFER, A., DIETRICH, W., BARAD, D.H., et al.: Live birth chances in women with extremely low-serum anti-Müllerian hormone levels. Hum. Reprod., 2011, 26, 1905-1909.

## Adresa:

MUDr. Peter Harbulák, PhD.  
GYN-FIV, Centrum pre gynekológiu,  
urológiu a asistovanú reprodukciu  
Záhradnícka 42, 821 08 Bratislava  
e-mail: peter.harbulak@gyn-fiv.sk