

Fiziologija i značaj anti-Müllerovog hormona u predpubertetu i pubertetu djevojčica

Kanciani, Emilia

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:295517>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Emilia Kanciani

**Fiziologija i značaj anti-Müllerovog hormona u
predpubertetu i pubertetu djevojčica**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavodu za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Maje Banović, dr.med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

AES - Androgen Excess Society

AFC- broj antralnih folikula, engl. *antral follicle count*

AMH- anti-Müllerov hormon

BMI- indeks tjelesne mase, engl. *body mass indeks*

CPP – centralni preuranjeni pubertet

E2- estradiol

EGF – epidermalni faktor rasta, eng. *epidermal growth factor*

GDF9- faktor diferencijacije rasta-9, eng. *growth differentiation factor-9*

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon, eng. *gonadotropine releasing hormone*

FOR- funkcionalna pričuva jajnika engl. *functional ovarian reserve*

FSH - folikulostimulirajući hormon

IGF – inzulinu sličan čimbenik rasta, eng. *insulin like growth factor*

LH - luteinizirajući hormon

LIF- faktor inhibicije leukemije, eng. *leukemia inhibitory factor*

NIH - National Institutes of Health

PCOS – sindrom policističnih jajnika, eng. *polycystic ovary syndrome*

PP – preuranjeni pubertet

PT - preuranjena telarha

PPV – pozitivna prediktivna vrijednost

TGF- β - transformirajućeg čimbenika rasta beta, engl. *transforming growth factor β*

TS - Turnerov sindrom

SAŽETAK

Fiziologija i značaj anti-Müllerovog hormona u predpubertetu i pubertetu djevojčica

Emilia Kanciani

Anti-Müllerov hormon (AMH) je glikoprotein važan za diferencijaciju spolova tijekom embriogeneze. Kod žena ga proizvode granulosa stanice folikula jajnika. Budući da su serumske koncentracije AMH u korelaciji s brojem antralnih folikula te u odnosu na druge hormone najmanje fluktuiraju tijekom menstrualnog ciklusa, danas se koristi kao biomarker ovarijske rezerve. Uloga AMH u djetinjstvu i mogućnost procjene plodnosti djevojčica već u ranoj dobi pitanje je koje se i dalje istražuje. Istraživanja koja su pokušala ustanoviti referentne vrijednosti u predpubertetu i pubertetu pokazuju da do prvog porasta koncentracije AMH dolazi u postnatalnom periodu, nakon čega do novog porasta dolazi prije samog ulaska u pubertet. Ulaskom u pubertet dolazi do blagog pada, a zatim ponovnog porasta i stabilizacije koncentracija sve do dvadeset i pete godine života kada koncentracije počinju opadati. Iako je većina istraživanja sukladna u vezi oscilacija koncentracija AMH tijekom djetinjstva, same vrijednosti i točne dobi kada dolazi do kojeg prijelaza se ne podudaraju. Značaj iznimno niskih ili iznimno visokih koncentracija u djetinjstvu mogao bi imati svrhu u procjeni plodnosti kod određenih patoloških stanja kao što su preuranjeni pubertet, Turnerov sindrom, sindrom policističnih jajnika, ali i za procjenu prijevremene insuficijencije jajnika već u ranoj dobi. Međutim, mjerenje vrijednosti AMH različitim imunoesejima, nedovoljno poznata fiziologija AMH te moguć utjecaj za sad nepoznatih čimbenika na serumsku koncentraciju AMH otežavaju određivanje referentnih vrijednosti. Da bi se u budućnosti AMH mogao koristiti u kliničkoj praksi već u djetinjstvu potrebna su daljnja istraživanja i standardizacija testova za mjerenje AMH.

Ključne riječi: anti-Müllerov hormon, predpubertet, pubertet, referentne vrijednosti

SUMMARY

Physiology of anti-Müllerian hormone in puberty and prepuberty of girls and its significance

Emilia Kanciani

Anti-Müllerian hormone (AMH) is a glycoprotein significant for sex differentiation during embryogenesis. In women, it is produced by the granulosa cells of ovarian follicles. Since serum concentrations of AMH correlate with the number of antral follicles and fluctuate the least during the menstrual cycle compared to other hormones, it is currently used as a biomarker for ovarian reserve. The exact role of AMH in childhood and whether fertility in girls can be assessed at an early age remains an ongoing area of research. Studies that have attempted to establish reference values in prepuberty and puberty show that the first increase in AMH concentration occurs in the postnatal period, followed by another increase before the onset of puberty. Entering puberty leads to a slight decline, followed by another increase and stabilization of concentrations until around the age of twenty-five, when concentrations begin to decline. Although most studies agree on the fluctuations in AMH concentrations during childhood, the specific values and exact ages at which each transition occurs do not always match. The significance of extremely low or high concentrations in childhood could be useful in assessing fertility in certain pathological conditions such as precocious puberty, Turner syndrome, polycystic ovary syndrome, but also in early assessment of premature ovarian insufficiency. However, measuring AMH values with different immunoassays, the insufficiently understood physiology of AMH, and the potential influence of currently unknown factors on serum AMH concentrations make it challenging to determine reference values. Further research and standardization of AMH measurement tests are needed for AMH to be used in clinical practice during childhood in the future.

Keywords: Anti-Müllerian hormone, prepuberty, puberty, reference values

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. FIZIOLOGIJA AMH	2
2.1. Interakcija AMH s drugim hormonima	3
3. AMH U ZDRAVIH DJEVOJČICA	7
3.1. Mini-pubertet	7
3.2. Koncentracije AMH u djetinjstvu.....	7
3.3. Predviđanje reproduktivnog vijeka	11
3.4. Rizikni faktori za nizak AMH	12
4. POTENCIJALNI ZNAČAJ AMH U ODREĐENIM PATOLOŠKIM STANJIMA.....	13
4.1. AMH i preuranjeni pubertet	13
4.2. AMH i Turnerov sindrom.....	14
4.3. AMH i PCOS.....	15
5. RASPRAVA.....	18
6. ZAKLJUČAK	20
7. ZAHVALE	21
8. LITERATURA.....	22
9. ŽIVOTOPIS	26

1. UVOD

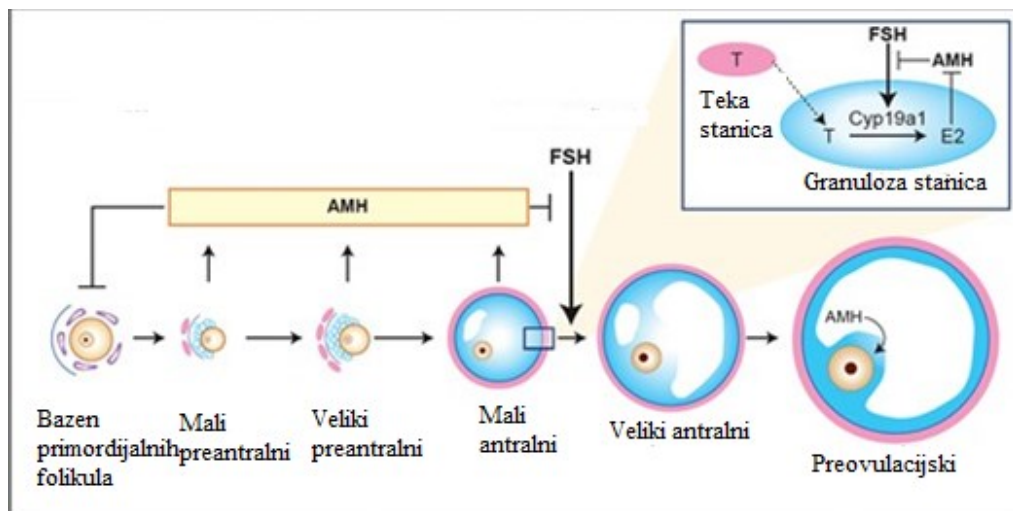
Anti-Müllerov hormon (AMH) dimerni je glikoprotein iz superobitelji transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF- β) (1). Alfred Jost, prvi je, 1947. godine otkrio važnost njegove uloge u diferencijaciji spolova tijekom embriogeneze (2). Kasnije je dokazano da ga u muškaraca proizvode Sertolijeve stanice, gdje dovodi do involucije Mullerovih cijevi, dok se kod žena Mullerove cijevi spontano diferenciraju upravo zbog njegova nedostatka (3). Kod žena AMH proizvode granuloza stanice folikula jajnika od 36. tjedna gestacije, pa sve do menopauze (4). Mogućnost mjerenja AMH iz seruma dovela je do spoznaje da izmjerene koncentracije koreliraju s brojem folikula jajnika u razvoju, zbog čega se upravo AMH smatra markerom ovarijske rezerve (5). Pokazalo se je da koncentracija AMH u serumu raste tijekom djetinjstva, doseže plato koji traje do 25. godine života, te nakon toga negativno korelira s godinama (6). Osim u menopauzi snižene vrijednosti AMH prisutne su i kod prijevremene insuficijencije jajnika. Uz to, pokazao se i kao koristan marker kod tumora granuloza stanica i njihovog ponovnog pojavljivanja, gdje izrazito povišena koncentracija AMH može korelirati s veličinom tumora. S druge strane povišene koncentracije pronalazimo i kod žena sa sindromom policističnih jajnika (PCOS) zbog čega i u ovom slučaju može biti koristan marker kod postavljanja dijagnoze (7).

Razumijevanje mehanizma starenja jajnika ima ključnu ulogu u pravilnoj procjeni ovarijske rezerve, a time i procjeni plodnosti i predviđanju menopauze (8). Rađena su brojna istraživanja (9–11) o vrijednostima AMH u fertilnoj dobi i dobro je poznat njegova uloga kod metoda pomognute oplodnje. Međutim, ono što je manje istraženo je važnost vrijednosti AMH tijekom djetinjstva i može li se na temelju tih vrijednosti procijeniti plodnost.

U ovome radu prikazat će se značaj vrijednosti AMH tijekom djetinjstva i puberteta djevojčica.

2. FIZIOLOGIJA AMH

Kao što je spomenuto, AMH kod žena proizvode granulosa stanice folikula jajnika s početkom u 36. tjednu gestacije. Najveća koncentracija AMH prisutna je kod granulosa stanica sekundarnog, preantralnog i antralnog folikula (12). Navedeni folikuli doprinose do oko 60% koncentracije serumskog AMH, najviše oni veličine 5-8 mm (13). Danas se AMH-u pridaje posebna pozornost zbog njegove uloge u folikulogenezi i mogućnosti procjene ovarijske rezerve. U folikulogenezi, osim što inhibira tranziciju iz primordijalnog folikula u zreliju fazu, AMH je ujedno i čimbenik koji smanjuje osjetljivost folikula na FSH, čime sudjeluje u selekciji vodećeg folikula.(14). Zbog inhibicije tranzicije folikula u zreliju fazu, AMH, može se još nazvati i „vratarom“ folikulinske proizvodnje estrogena. Smatra se da to postiže tako da reducira ekspresiju CYP19A1, odnosno aromataze, koja ima ključnu ulogu u biosintezi estrogena te to čini na razini gena i proteina (Slika 1) (5).



Slika 1. Shematski prikaz uloge AMH u jajniku. Inhibicija inicijalne selekcije folikula od strane AMH te o FSH ovisan rast preantralnih i malih antralnih folikula.

Preuzeto iz 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. Human Reproduction Update. 2014 May 1;20(3):370–85.

U ranim stadijima, broj antralnih folikula (*eng. antral follicular count – AFC*) i AMH koreliraju, odnosno broj rastućih folikula sukladan je broju primordijalnih folikula, čime AMH reflektira ovarijsku rezervu (11, 15). Važno je naglasiti razliku između funkcionalne ovarijske rezerve (FOR) i ovarijske rezerve. Naime, FOR označava skupinu rastućih folikula koji su ujedno i oni koji proizvode AMH, dakle oni između kojih će jedan biti odabran kao vodeći folikul. Pojam ovarijska rezerva odnosi se na primordijalne folikule u mirovanju. Upravo iz tog razloga serumski AMH mjeren u bilo kojoj dobi reflektira FOR, dok se mjerenju ovarijske rezerve može govoriti tek u starijoj reprodukcijskoj dobi kada se ova dva pojma mogu izjednačiti (16).

AMH u odnosu na druge hormone, poput FSH i inhibina B, najmanje fluktuiraju tijekom menstrualnog ciklusa pa ga je time i jednostavnije koristiti za procjenu ovarijske rezerve, no iako mu je individualna varijabilnost niska, fluktuacije s godinama postoje (15).

2.1. Interakcija AMH s drugim hormonima

Poznato je kako jajnici svih sisavaca imaju ograničen broj oocita, a njihov broj određen je već u fetalno doba (17). Ženama od rođenja do menarhe ostaje oko 400 000 folikula od otprilike 2 milijuna folikula s koliko je rođena (18). Oocite se zaustavljaju u diplotenu profaze I mejoze (17). Kako bi se iz preovulacijskog folikula oslobodila zrela oocita, prvi korak u fazi razvoja i rasta folikula je aktivacija primordijalnog folikula (19). Pitanje na koje još nije odgovoreno je na koji način dolazi do aktivacije folikula, odnosno zašto i na koji način se jedni aktiviraju, a drugi ne. Vjerojatno je ključna odrednica trajanja reprodukcijске sposobnosti žene upravo broj primordijalnih folikula. Ipak, vrlo malo se zna o samom mehanizmu kojim jajnici reguliraju brzinu kojom se smanjuje njihov broj (20).

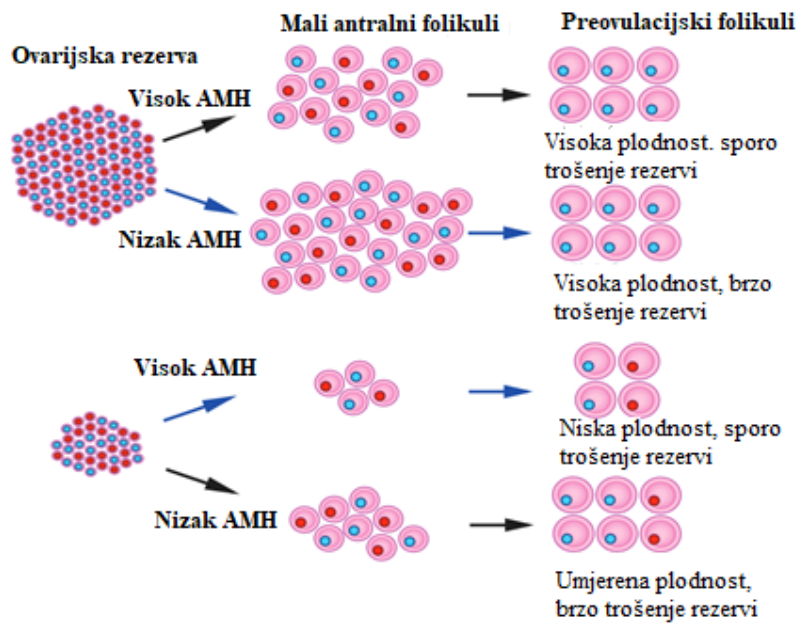
U razvoju primordijalnog folikula sudjeluje nekoliko tipova stanica poput granuloza i teka stanica. Primordijalni folikuli nastaju prijelazom iz zametnih stanica. Nakon stvaranja nakupine

primordijalnih folikula kreće aktivacija čiji se faktori danas još istražuju (21). Folikul se kao osnovna funkcionalna jedinica jajnika sastoji od oocite i somatskih granuloza i teka stanica. Granuloza stanice imaju receptore za FSH, LH, epidermalni faktor rasta (EGF), inzulinu sličan čimbenik rasta (IGF) kao i za AMH, a njihova primarna uloga je biosinteza estradiola (E2) i progesterona. Tek stanice, čija je najvažnija funkcija sekrecija androgena, prisutne su tek u fazi prijelaza u primarni folikul.

Granuloza stanice ranog stadija primordijalnog folikula neovisne su o gonadotropinima. Faktori koji mogu djelovati na aktivaciju primordijalnog folikula, kao i interakcije među njima proučeni su u studiji Dewailly i sur. 2016. godine (22). Iako se prvi dio folikulogeneze smatra neovisan o gonadotropinima, autori rada ipak predlažu djelomičnu ulogu FSH u interakciji s drugim faktorima poput kit-liganda, faktor inhibicije leukemije (LIF) i faktor diferencijacije rasta-9 (GDF9), ali i AMH i androgena. Čini se da AMH ima svoju ulogu tijekom rasta folikula u fazi neovisnoj o gonadotropinima. Istraživanjem na miševima pokazano je da miševi s nedostatkom AMH gena u svim fazama razvoja pokazuju značajno povećanje folikula, u odnosu na kontrolne miševe. Osim toga dokazano je i da se rast folikula usporio kada se dodalo AMH u mediji stanične kulture koji sadrži folikule iz miševa bez gena za AMH., čak i u prisutnosti FSH, čime je pokazan inhibirajući učinak AMH na proliferaciju granuloza stanica ovisnih o FSH (23). Prema tome, AMH smanjuje osjetljivost preantralnih folikula na FSH, dok u obrnutom slučaju istraživanja daju kontradiktorne rezultate. Tako jedna istraživanja pokazuju stimulirajući utjecaj FSH na lučenje AMH, dok su druga u potpunoj suprotnosti s time. Autori zaključuju kako do ovog razilaženja u rezultatima dolazi zbog nepostojanja idealnog eksperimentalnog modela. Ukoliko se u obzir uzme i E2, utoliko situacija postaje kompliciranija. *In vivo* istraživanja govore u korist tome da E2 dovodi do represije ekspresije AMH. Ipak, u nekim istraživanjima ta povezanost nije tako jasna, štoviše negdje je i suprotna. S druge strane, u *in vitro* istraživanjima pokazano je da E2 može imati kako stimulirajući tako

i inhibirajući učinak na ekspresiju AMH, ovisno o receptoru na granulosa stanicama. Tako estrogenski receptor alfa ima stimulirajući, a estrogenski receptor beta inhibitorni učinak (24).

Jedno istraživanje o značaju AMH postavilo je zanimljive hipoteze o njegovoj biološkoj ulozi. Imajući u vidu ograničen broj jajnih stanica te njihovu kvalitetu kao odrednice plodnosti, predlaže se da AMH može pomoći u stvaranju bazena folikula u razvoju koji je optimalan za danu ovarijsku rezervu. Prva hipoteza sugerira da niska razina AMH u pubertetu kod žena s niskom ovarijskom rezervom može ublažiti učinak niske ovarijske rezerve. U tom slučaju apsolutna stopa aktivacije primordijalnih folikula je niska, ali se time održava relativno velik broj folikula u razvoju. Korist ovakve regulacije je smanjenje rizika za razvoj folikulinskog bazena koji bi bio premali da podrži plodnost, ali na štetu smanjenja reproduktivnog životnog vijeka. Druga hipoteza pretpostavlja da žene s velikom ovarijskom rezervom imaju jednako tako visoku razinu AMH u pubertetu. Prevelik broj folikula u razvoju može dovesti do smanjene plodnosti, pa se na ovaj način inhibicijom aktivacije primordijalnih folikula produljuje reproduktivni vijek, dok se istovremeno stvara dovoljno velik bazen folikula koji se razvijaju kako bi se održala plodnost (Slika 2) (20).



Slika 2. Varijacija u koncentraciji AMH u slučaju male i u slučaju velike ovarijske rezerve

Preuzeto iz Pankhurst MW. A putative role for anti-Müllerian hormone (AMH) in optimising ovarian reserve expenditure.

Journal of Endocrinology. 2017 Apr 1;233(1):R1–13

3. AMH U ZDRAVIH DJEVOJČICA

3.1. Mini-pubertet

Relativna neaktivnost hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi u predpubertetskom razdoblju predstavlja izazov u procjeni reproduktivnog sustava djece. Poznato je da pri rođenju dolazi do prolaznog porasta reproduktivskih hormona, to razdoblje naziva se i „mini-pubertet“ (25). Kod dojenčadi dolazi do povišenja razine luteinizirajućeg hormona (LH) s vrhuncem između drugog i desetog tjedna života te povišenja FSH koji dostiže vrhunac između prvog tjedna i trećeg mjeseca života (26). Budući da gonadotropini stimuliraju rast jajnika moguće je izmjeriti AMH u ženske dojenčadi. Vršne koncentracije AMH, mjerene oko 3,5 mjeseca starosti, koje odražavaju broj antralnih folikula uvelike variraju između djevojčica (27), pa se raspon izmjerene serumske koncentracije u tom razdoblju kreće između 4,5-29,5 pmol/L (28). Mini-pubertet“ važan je za razvoj genitalnih organa, a time i za osnovu budućeg fertiliteta, no uloga u djevojčica još nije sasvim razjašnjena (26). Jedna od mogućih uloga povišenja koncentracije AMH tijekom tog perioda je spriječiti neprimjeren razvoj folikula uslijed povišenja FSH (28).

3.2. Koncentracije AMH u djetinjstvu

Do sada je rađeno nekoliko studija koje procjenjuju koncentraciju AMH kroz djetinjstvo. Hagen i sur. (28) u svom istraživanju prikazali su koncentracije AMH u zdravih žena, od dojenačkog doba pa sve do 69. godine života. Navode da dolazi do postnatalnog porasta koncentracije AMH, koji u prosjeku iznosi 15 pmol/L, nakon čega je koncentracija stabilna, a do ponovnog porasta dolazi između 4. i 8. godine života kada koncentracija raste na, u prosjeku, 20 pmol/L. Od razdoblja srednjeg djetinjstva do 25. godine života vrijednosti su relativno stabilne, nakon čega opadaju. Ustanovljen je stabilan, ali širok referentni raspon, 4,5-62,0 pmol/L, cirkulirajućih razina AMH tijekom djetinjstva i adolescencije u zdravih djevojčica. U istom istraživanju usporedilo se vrijednosti AMH kod djevojčica s Turnerovim sindromom, te se

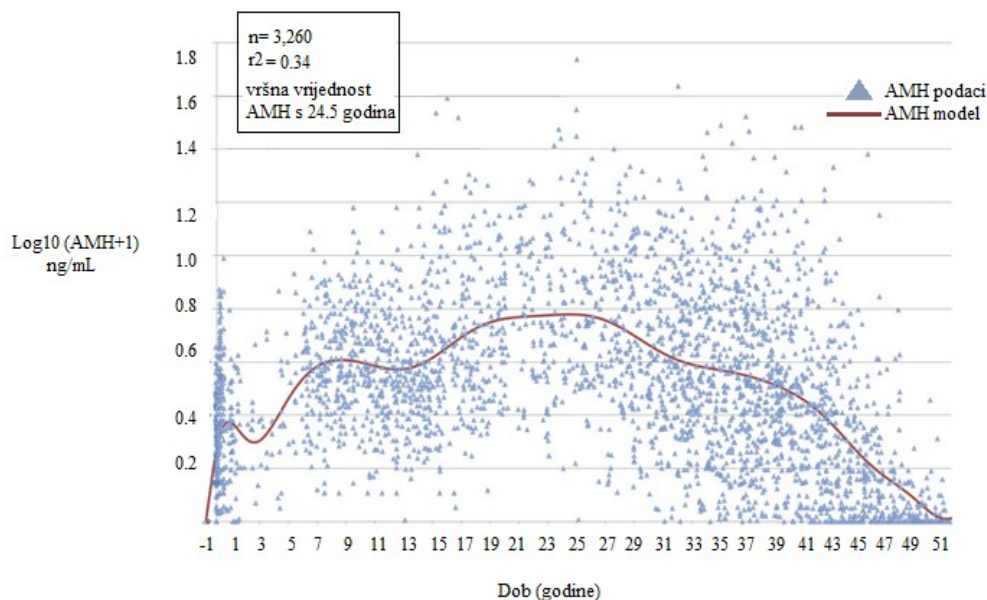
dobila granična vrijednost od 8 pmol/L za zdrave djevojke. Na temelju tog istraživanja provedeno je i prvo longitudinalno kohortno istraživanje u kojem je uočeno da 3 godine prije početka puberteta razina AMH poraste za 17% te se tijekom prve 2 godine puberteta smanji za 30%, no gledajući sveukupno, vrijednosti se u tom periodu nisu značajno mijenjale. Uočena je i negativna povezanost AMH i FSH u razdoblju prije početka puberteta, što govori da postoji predpubertetska početna točka aktivnosti osi jajnik-hipofiza, koja je određena brojem ovarijskih folikula. Uzimajući u obzir minimalne fluktuacije AMH tijekom predpuberteta i puberteta, nasumično mjerenje AMH u tom razdoblju, čini se reprezentativnom za određenu djevojku (29).

Jedno od istraživanja koje je provedeno kako bi se ustanovile referentne vrijednosti AMH u predpubertetu pokazalo je da su one u rasponu $25,2 \pm 16,93$ pmol/L. U ovom istraživanju nisu nađene razlike među djevojkama koje imaju menstruaciju više od 2 godine i onih koje imaju manje od 2 godine, no ustanovljeno je da je porast koncentracije AMH od 1 pmol/L povezan s većom vjerojatnošću pojave menarhe (14). Važno je naglasiti da je u istraživanju Czech i Drosdzol- Cop bio značajno manji broj ispitanika što je moglo utjecati na rezultate.

Značajno istraživanje (30) provedeno je koristeći podatke Avonske longitudinalne studije roditelja i djece, uključivalo je uzorke seruma 381 djevojčice u dobi od 8 godina, a za 32 djevojčice serumi su uzeti i u dobi od 7, 9 i 11 godina. Ovdje je također uočen longitudinalni porast AMH od 20% između 7. i 9. godine života. Došli su do zaključka kako stopa regrutiranja primordijalnih folikula iz mirujuće u aktivnu fazu preantralnih folikula koji proizvode AMH nije konstantna već se ona povećava kako se djevojčica približava pubertetu. Kao u istraživanju Hagen i sur. i ovdje je došlo do pada AMH za oko 25% u vrijeme kada su djevojčice ušle u pubertet. Kao mogući uzrok tome navode prelazak malih antralnih folikula u antralne, koji označava početak puberteta. S obzirom na to da je kod antralnih folikula smanjena sekrecija AMH smatraju kako bi to moglo doprinosti padu AMH ulaskom djevojčica u pubertet. Kako

je promatrana i promjena koncentracije inhibina B, za razliku od AMH, uočeno je kako njegova koncentracija raste za 49% u dobi između 7. i 9. godine i nastavlja rasti između 9. i 11. godine. Proučavanjem interakcija između ova dva faktora i dobi menarhe autori sugeriraju da prepubertetska aktivnost folikula jajnika može predvidjeti vrijeme početka i završetka puberteta.

Prvi valjani model o koncentracijama AMH od rođenja do menopauze, izveden na osnovu 3260 podataka, prikazan je na *Grafu 1*. Vidljiv je porast AMH nedugo nakon rođenja, što je razmjerno periodu mini-puberteta, nakon čega, zbog neaktivnosti reproduktivnog sustava, dolazi do pada u koncentraciji. Ponovni porast vidljiv je u periodu prepuberteta, odnosno između šeste i osme godine života, a zatim dolazi do blagog pada do dvanaeste godine nakon čega dolazi do ponovnog porasta s vrhuncem u dvadeset i petoj godini života. Na varijacije u koncentracijama AMH među zdravim ženama, osim dobi, dvije trećine otpadaju na druge faktore (31).

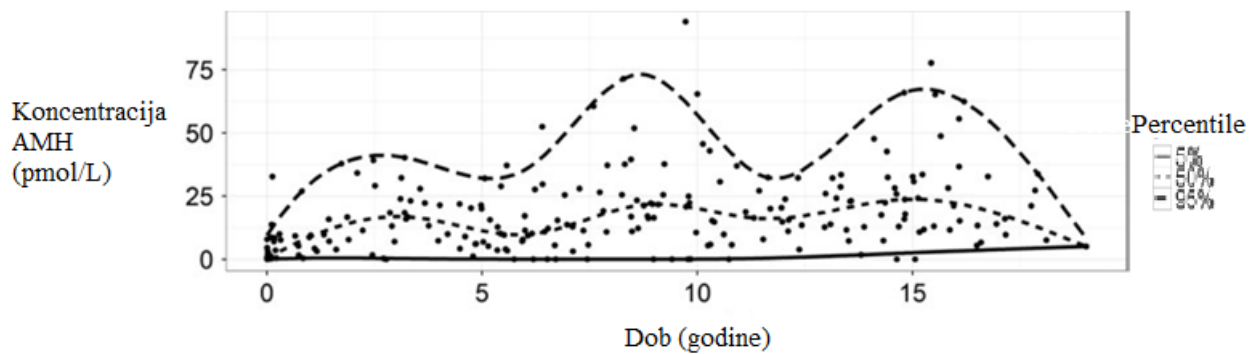


Graf 1. Koncentracije serumskog AMH od rođenja do menopauze (1 ng/mL=7,1429 pmol/L)

Preuzeto iz Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. *Vitzthum VJ*, ur. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e22024.

Rezultati slični ovima dobiveni su i u studiji Smitha i sur. (32). Prema njima u djevojčica je viši AMH u predpubertetu nakon čega pada u razdoblju prijelaza iz predpuberteta u pubertet da bi se vratilo višim vrijednostima oko sedamnaeste godine života. Ovo istraživanje ujedno je i najveće u kojem se je sastav tijela, odnosno indeks tjelesne mase (BMI- *eng. Body Mass Index*) i omjer struka i bokova, uspoređivao s promjenama u koncentraciji AMH tijekom predpuberteta i puberteta, a jednako tako gledane su promjena koncentracije ovisno o tome jesu li nastupile telarha i pubarha u djevojčica ili ne. Nije pronađena značajna razlika između onih s povišenim omjerom opsega struka i bokova i onih s normalnim vrijednostima. Ono što je potvrđeno je viši AMH u onih djevojčica kod kojih još nije nastupila telarha (48,93 pmol/L), u odnosu na pad u razinama AMH koji je nastao kod onih u kojih je telarha već nastupila (28,93 pmol/L). Budući da nastup telarhe označava učinkovitu stimulaciju jajnika gonadotropinima te proizvodnju spolnih steroidnih hormona, pad u koncentraciji AMH u tom periodu može biti ili ključan za početak puberteta ili jedna od funkcija pubertetskog prijelaza.

Pokušaji da se ustanove referentne vrijednosti AMH kroz djetinjstvo rezultirali su prikazom na *Grafu 2*. Ova studija obuhvaćala je 704 djece, od toga 235 djevojčica, u dobi od 1. dana do 18. godine života. Ovdje je AMH rastao od rođenja postižući svoj prvi vrhunac u djetinjstvu, zatim opada do drugog vrhunca prije ulaska djevojčica u pubertet, a svoje vršne koncentracije dostiže oko 15. godine života. S obzirom na to da su u ovo istraživanje bila uključena oba spola, utvrđeno je da se referentni intervali u predpubertetu uvelike razlikuju za dječake i djevojčice te da se oni ne preklapaju. U slučaju da se nađe djevojčica s vrijednostima AMH unutar referentnih intervala za dječake indicirano je ispitati prisutnost testisa ili tumora granuloznih stanica (33). Značaj niskog AMH u djevojčica nije ustanovljen.



Graf 2. Koncentracije serumskog AMH u djetinjstvu

Preuzeto iz Jopling H, Yates A, Burgoyne N, Hayden K, Chaloner C, Tetlow L. Paediatric Anti-Müllerian Hormone measurement: Male and female reference intervals established using the automated Beckman Coulter Access AMH assay. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2018 Jul 18;1(4):e00021.

3.3. Predviđanje reproduktivnog vijeka

U odraslih žena cirkulirajući AMH reflektira broj malih antralnih folikula (13). Procjenom morfologije ovarija u djevojčica koristeći 3D ultrazvuk i magnetsku rezonanciju pokazalo se je da folikuli manji od 6 mm najviše doprinose serumskoj koncentraciji AMH kod zdravih djevojčica, što je u skladu s naglim padom proizvodnje AMH u folikulima nakon FSH induciranog odabira folikula kod odraslih žena. Dokazano je da je AMH kvantitativni marker primordijalnih folikula i u djevojčica, no značaj nije jednak kao u odraslih žena. Primijećeno je da u zdravih djevojčica varijantni genotip AMH može utjecati na djelovanje FSH, što posredno znači da niži AMH ne govori nužno o smanjenom broju primordijalnih folikula već samo o različitom načinu njihova regrutiranja i/ili pojačanom djelovanju FSH. Nizak AMH u takvih djevojčica vjerojatno nije pokazatelj rane menopauze (34).

Najnoviji rezultati longitudinalnog istraživanja na zdravim djevojčicama pokazali su da osim što apsolutna koncentracija AMH od dojenačkog doba do adolescencije raste, relativna

koncentracija ostaje ista za određenu djevojku kroz sva ova razdoblja. Ustanovljeno je da one djevojke koje imaju najviši AMH u dojenačko doba, imaju najviši AMH u adolescenciji, a one s najnižim zadrže niske koncentracije. Pokazalo se je da postoji šansa od 94,9% da se pomoću predpubertetske koncentracije AMH predvidi hoće li on u adolescenciji biti viši ili niži od 10 pmol/L. Bez obzira na ove rezultate i dalje nije jasno može li se predvidjeti reprodukcijski vijek za svaku djevojku pojedinačno na temelju ovih koncentracija. Još jednom se dolazi do zaključka da nizak AMH najvjerojatnije nije pokazatelj preuranjene ovarijske insuficijencije ili smanjene plodnosti u inače zdravih djevojaka (27).

3.4. Rizični faktori za nizak AMH

Postavlja se pitanje utječu li faktori poput indeksa tjelesne mase, niže porođajne težine, ranije dobi menarhe na niži AMH. U više radova (30,35) nije pronađena značajna povezanost između višeg BMI-a i niže koncentracije AMH u djevojčica, kao ni povezanost porođajne težine s koncentracijom AMH. Dok jedna istraživanja govore o povišenom AMH kod djevojčica čijim je majkama dijagnosticiran PCOS (36), u drugim se nalaze upravo suprotna zapažanja, odnosno moguća povezanost nižeg AMH u predpubertetu djevojčica s višim BMI-om i rizikom za razvoj PCOS-a. Ovi kontradiktorni rezultati mogli bi odražavati genetske ili okolišne poremećaje kod regulacije razvoja antralnog folikula u PCOS-u (30).

4. POTENCIJALNI ZNAČAJ AMH U ODREĐENIM PATOLOŠKIM STANJIMA

4.1. AMH i preuranjeni pubertet

Preuranjeni pubertet (PP) razvoj je sekundarnih spolnih obilježja koje se u djevojčica javljaju prije 8. godine života, a u dječaka prije 9. godine. Odgovoran je za ranu progresiju sekundarnih spolnih obilježja, brzo sazrijevanje kostiju, smanjenu konačnu visinu, neprikladan izgled tijela i psihičke abnormalnosti u ponašanju. Može biti ovisan o gonadotropinima, pa se naziva centralni preuranjeni pubertet (CPP) ili neovisan o njima, te se tada naziva perifernim preuranjenim pubertetom. Os hipotalamus-hipofiza-gonade aktivna je u centralnom preuranjenom pubertetu kao i u fiziološkom pubertetu. CPP je češći u djevojčica (37). Preuranjena telarha (PT) izoliran je razvoj dojki prije 8.godine života, bez drugih sekundarnih spolnih obilježja.

U istraživanju Sahina i sur. (38) uspoređene su koncentracije AMH u serumu kod djevojaka s CPP i PT. Pokazalo se je da je koncentracija AMH kod djevojaka s CPP niža nego u onih s PT, medijan 11,06 pmol/L u odnosu na 17,06 pmol/L. Granična vrijednost AMH koja određuje CPP određena je na 9,03 pmol/L s osjetljivošću od 67,9% i specifičnošću od 83,8%. Rezultati su pokazali da se razina AMH smanjuje s duljinom trajanja aktivnosti osi hipotalamus-hipofiza-jajnici, te da bi snižene koncentracije AMH mogle upućivati na progresivan proces, odnosno mogao bi biti marker za dijagnozu CPP i PT.

Zlatni standard za dijagnozu CPP-a je stimulacijski test hormonom koji oslobađa gonadotropine (GnRH), no njime se može samo razlikovati pubertet od predpuberteta, ali ne i odrediti radi li se o blažem obliku CPP-a u odnosu na progresivan CPP. Posljedično, progresija puberteta i brzina rasta promatra se 3-6 mjeseci prije početka terapije GnRH analogima, što može dovesti do odgođenog liječenja, a time i dodatno ugroziti konačnu visinu djevojčica s progresivnim CPP-om. S druge strane, kod djevojčica s blažim oblikom CPP-a, terapija se može izostaviti. Chen i sur. (39) istražili su razlike u koncentraciji AMH i inhibina B u serumu djevojčica s

blažim i progresivnim CPP-om. Djevojčice s progresivnim CPP-om imaju niže vrijednosti serumskog AMH i više vrijednosti inhibina B u odnosu na djevojčice s blažim CPP-om. Vrijednosti AMH i inhibina B zajedno pokazale su bolju osjetljivost i specifičnost za predviđanje stope progresije puberteta u odnosu na gonadotropine. U skladu s prethodno navedenim istraživanjem, pokazalo se da su razine AMH niže u skupini CPP-a nego skupini PT-a.

4.2. AMH i Turnerov sindrom

Turnerov sindrom (TS) prvi je put opisao Henry Turner 1938.godine, a karakterizira ga abnormalnost kariotipa koji uključuje X kromosom (40). Predstavlja jednu od najčešćih abnormalnosti spolnih kromosoma, te utječe na 1 od 2000 rođenih žena (41). Djevojke s Turnerovim sindromom imaju karakteristične fizičke značajke i disfunkciju ovarija zbog potpunog ili djelomičnog nedostatka X kromosoma. Klasični TS s monosomijom X kromosoma uglavnom je povezan s prenatalnom degeneracijom folikula ovarija i gonadalnih tračaka (28). Spontani znakovi puberteta razvijaju se u 14% pacijentica s monosomijom X kromosoma i u 32% pacijentica s mozaicizmom, no samo 5-10% ima regularne menstruacijske cikluse (42). U pacijentica s TS primarna ovarijska insuficijencija, do koje dolazi zbog ubrzanog gubitka folikula, može se javiti već u 18. tjednu fetalnog života (40).

Kod pacijentica s TS između 12. i 25. godine postoji znatna korelacija između koncentracije AMH i specifičnog kariotipa te preostale ovarijske funkcije. Da i se došlo do ove spoznaje provedeno je istraživanje u kojem su ispitanice bile podijeljene u tri grupe pri čemu su u grupi A bile one djevojke s monosomijom X kromosoma, u grupi B djevojke s različitim kariotipovima i grupi C one s kariotipom 45,X/46,XX. Rezultati su pokazali da 85% ispitanica s X monosomijom ima AMH značajno ispod prosjeka ili čak nemjerljive razine. Grupa B imala je medijan od 3 pmol/L, dok je u grupi C medijan bio 16 pmol/L što je blizu medijana nađenog

u zdravih djevojčica. Prema tome se može zaključiti da mozaicizam, u odnosu na monosomiju X kromosoma, pridonosi boljem očuvanju funkcije jajnika (28). Istraživanje Vissera i sur. 2013. (43) potvrđuje povezanost koncentracije AMH u serumu i kariotipa TS. Mjerljive razine AMH u serumu nađene su kod 22% pacijentica, time da mozaicizam 45,X/46,XX povećava vjerojatnost mjerljive razine AMH 37 puta u odnosu na one s 45,X kariotipom. U istraživanju je također pokazana povezanost spontanog razvoja grudi i mjerljivog serumskog AMH. Mjerljiv AMH pronađen je u 91,7% djevojaka s TS starijih od 12 godina kod kojih je došlo do razvoja grudi, dok je kod nemjerljivog AMH razvoj bio prisutan u samo 37,9% njih. Po prvi put pokazali su i utjecaj terapije rekombinantnim ljudskim hormonom rasta i mjerljivih AMH vrijednosti u serumu. AMH bio je mjerljiv u 30% djevojaka koje primaju terapiju hormonom rasta, te u 16% kod onih koje je ne primaju.

Ova istraživanja sugeriraju da bi kod djevojčica s TS i prethodno poznatim kariogramom serumski AMH mogao služiti kao marker folikulinskog razvoja u predpubertetu, kako bi se mogle pružiti što bolje informacije o budućem pubertetskom razvoju i plodnosti tim djevojčicama i njihovim roditeljima (28).

4.3. AMH i PCOS

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) najčešći je uzrok kronične anovulacije i anovulacijske neplodnosti. Kliničke manifestacije PCOS-a uključuju nepravilne menstruacijske cikluse, znakove viška androgena, pretilost i hirsutizam. Patogeneza PCOS-a nije poznata, no vjeruje se da je rezultat različitih interakcija između genetskih i okolišnih faktora (44).

Nekoliko je dijagnostičkih kriterija za PCOS. NIH kriterij (National Institutes of Health) uvedeni su 1990. godine i njima se PCOS definira kao neobjašnjiva hiperandrogena an/oligo ovulacija (44). Danas se koriste kriteriji objavljeni 2003. godine u Rotterdamu. Prema tim

kriterijima za dijagnozu PCOS-a potrebno je zadovoljiti dva od tri čimbenika koja obuhvaćaju oligoovulaciju ili anovulaciju, kliničke i/ili biokemijske znakove hiperandrogenizma i policističnu morfologiju jajnika (45). Nakon Rotterdamskih kriterija, objavljeni su i AES (Androgen Excess Society) kriterij koji ističu hiperandrogenizam kao ključan uvjet za dijagnozu PCOS-a (46). Učestalost PCOS-a ovisi o dijagnostički kriterijima koji se koriste. Prema NIH kriteriju 6,5-8% žena ima PCOS, što znači da od PCOS-a boluje 105 milijuna žena u svijetu. Pri korištenju Europskih kriterija, učestalost se povećava na 15 do 22% (47).

Prvi znakovi sindroma mogu se primijetiti tijekom djetinjstva, dok posebne karakteristike PCOS-a tijekom puberteta još nisu potpuno razjašnjene. Unatoč tim izazovima, rana dijagnoza PCOS-a ima iznimnu važnost zbog povezanosti s povećanim rizikom od buduće neplodnosti te bolesti povezanih s kardiovaskularnim sustavom, dijabetesom tipa II i metaboličkim sindromom. Dijagnosticiranje PCOS-a tijekom puberteta može biti složeno, s obzirom na učestale anovulacije kod mladih djevojaka i česte pojave višestrukih folikula na ultrazvuku tijekom puberteta koje su normalan fiziološki nalaz u prvim godinama nakon menarhe (27). Stoga, trenutni ključni pokazatelji za dijagnozu sindroma u ovoj dobi uključuju biokemijski hiperandrogenizam ili klinički hiperandrogenizam popraćen pojačanim rastom dlaka. Serumske koncentracije AMH povišene su kod odraslih žena s PCOS-om (48–50), no u adolescentica je situacija kompliciranija.

U manjem istraživanju u kojem su ispitanice bile djevojke između 13. i 21. godine života, ističe se povišen AMH u djevojaka s PCOS-om, te kao graničnu vrijednost navode 24,29 pmol/L, također navode da se AMH sam ne može koristiti kao marker za PCOS, već jedino kao dio algoritma (51).

Kako bi se pokazalo jesu li vrijednosti AMH u djetinjstvu povezane s dijagnozom PCOS-a u odrasloj dobi Caanen i sur. (52) proveli su istraživanje koristeći podatke o vrijednostima AMH u adolescenciji dobivenih iz seruma adolescentica pohranjenom u istraživanju koje se provodilo

od 1990. do 1997. godine. Iz prethodnih istraživanja dobiveni su i podaci o menstrualnim ciklusima u adolescenciji. Nađeno je da su, u adolescenciji, koncentracije AMH bile značajno više u onih s oligomenorejom u odnosu na one s pravilnim ciklusima, dok je najviši AMH izmjeren u grupi djevojaka koje su uz oligomenoreju imale i hiperandrogenizam (42,86 pmol/L). Usporedbom rezultata razina AMH između žena s i bez PCOS-a, te žena s i bez oligomenoreje pokazano je da su žene s PCOS-om u odrasloj dobi imale više razine adolescentnog AMH u odnosu na one bez. Osjetljivost za PCOS u odrasloj dobi s graničnom vrijednošću za AMH od 42,86 pmol/L bila je 50,0%, a specifičnost 87,0%. Granična razina za AMH od 42,86 pmol/L rezultirala je pozitivnom prediktivnom vrijednošću (PPV) za PCOS od 22,3% i negativnom prediktivnom vrijednošću od 95,9%. Kao jedini dijagnostički marker za PCOS, povećani AMH u odrasloj dobi pokazao je PPV za PCOS sličan oligomenoreji. Iako je potvrđena povezanost povišenih vrijednosti AMH u djevojčica s obilježjima PCOS-a, rezultati ovog istraživanja pokazali su da povišen AMH u adolescenciji nije dostatan marker za prognozu PCOS-a u odrasloj dobi.

5. RASPRAVA

Kod odraslih žena, AMH se koristi kao marker broja rastućih folikula, odnosno kao zamjena za procjenu broja primordijalnih folikula koji čine ovarijsku rezervu (53). U djevojčica u predpubertetu i pubertetu odnos je složeniji. Iz tog razloga odnos serumskog AMH i dobi djevojčica razlikuje se od onoga u odrasloj dobi (6). U predpubertetske djece, nakon razdoblja mini-puberteta, folikuli jajnika ostaju u stanju mirovanja. Uzimajući u obzir da se AMH ne izražava u primordijalnim ili malim preantralnim folikulima, u predpubertetu ne mora biti u korelaciji s rezervom jajnika (53).

Dosadašnja provedena presječna ili longitudinalna istraživanja u kojima se pokušava ustanoviti referentne vrijednosti AMH za vrijeme djetinjstva i puberteta nisu dala jednolike rezultate. Vjerojatni uzrok tome je razlika u sastavu odabranih skupina (54). Razlike u rezultatima javljaju se vezano uz dob vršnih koncentracija serumskog AMH, ali i fluktuacijama u razdoblju predpuberteta. Dok su u jednim istraživanjima koncentracije stabilne od srednjeg djetinjstva pa sve do dvadeset pete godine života kada razina AMH dostiže svoj vrhunac (29,30), u drugim istraživanjima AMH postiže svoj vrhunac već u petnaestoj godine života nakon čega je stabilan upravo do dvadeset i pete godine (31,33). Zbog čega dolazi do blagog pada u periodu prijelaza iz predpuberteta u pubertet zasad se samo može nagađati. Pad u koncentraciji AMH u tom periodu može biti ili ključan za početak puberteta ili jedna od funkcija pubertetskog prijelaza (32). Jedan od mogućih razloga je smanjenje broja folikula koje proizvode AMH zbog FSH stimulacije rasta folikula, no smatra se da je u pitanju i međudjelovanje ostalih regulacijskih čimbenika koji još nisu poznati (34). Ono u čemu se autori istraživanja slažu je to da smanjene koncentracije AMH u djetinjstvu ne govore nužno i o smanjenoj ovarijskoj rezervi (15,30). Jednako tako na temelju rezultata većine istraživanja može se zaključiti kako su koncentracije serumskog AMH najviše u prvim godinama nakon menarhe (54).

AMH kao potencijalni biomarker ovarijske rezerve u djetinjstvu bio bi koristan za određivanje mogućih kandidata za očuvanje plodnosti te vremena intervencije kod djevojčica i adolescentica s rizikom od prijevremene insuficijencije jajnika (53). Da bi se to postiglo potrebno je razriješiti probleme vezene uz interpretaciju rezultata. Do mogućih problema u nejednolikosti i interpretaciji rezultata dolazi i zbog korištenja različitih testova te nepostojanju standardnog testa u procjeni koncentracije AMH (16). Iz tog razloga trebalo bi bio odrediti standardizirani test za procjenu AMH kako bi se na olakšalo određivanje referentnih vrijednosti, a prije toga i bolje istražiti fiziologiju AMH.

6. ZAKLJUČAK

AMH danas je važan marker i sve više se primjenjuje u kliničkoj praksi. Upravo iz tog razloga treba ga koristiti s oprezom i koristiti ga samo u onim slučajevima gdje referentne vrijednosti imaju svoju dokazanu ulogu kao što je slučaj predviđanje odgovora jajnika u protokolima kontrolirane hiperstimulacije jajnika. Budući da su rađena tek malobrojna istraživanja koja pokazuju kretanja AMH u periodu od djetinjstva do adolescencije za sada nema dovoljno dokaza koji podupiru njegovo korištenje kao čimbenik za procjenu plodnosti ili za predviđanja dobi ulaska u menopauzu već u toj dobi. Ograničenja proizlaze već iz samog nepotpunog poznavanja fiziologije AMH, a time i nemogućnosti interpretacije određenih rezultata. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se mogle ustanoviti referentne vrijednosti AMH u djetinjstvu te kako bi se on mogao koristiti u kliničkoj praksi u svom punom potencijalu.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici, doc.dr.sc. Maji Banović, na pomoći i uloženom vremenu prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Najveće zahvale idu mojoj obitelji koja mi je pružala neizmjernu podršku i razumijevanje u svakom trenutku. Hvala vam što ste vjerovali u mene, bez vas sve ovo ne bi bilo moguće.

Hvala i svim mojim prijateljima koji su uljepšali ove studentske dane, pružali mi potporu i bili tu za mene onda kada je bilo najpotrebnije.

8. LITERATURA

1. Cate RL, Donahoe PK, MacLaughlin DT. Mullerian-Inhibiting Substance. U: Sporn MB, Roberts AB, ur. Peptide Growth Factors and Their Receptors II. Berlin, Heidelberg: Springer; 1990; str. 179–210.
2. Josso N, Cate RL, Picard JY, Vigier B, Di clemente N, Wilson C, i sur. Anti-Müllerian Hormone: The Jost Factor. U: Bardin CW, ur. Recent Progress in Hormone Research [Internet]. Academic Press; 1993 [pristupljeno 24.1.2024.]. str. 1–59. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780125711487500051>
3. Lee MM, Donahoe PK. Mullerian Inhibiting Substance: A Gonadal Hormone with Multiple Functions*. Endoc Rev. 1993;14(2):152–64.
4. Rajpert-De Meyts E, Jørgensen N, Græm N, Müller J, Cate RL, Skakkebak NE. Expression of Anti-Müllerian Hormone during Normal and Pathological Gonadal Development: Association with Differentiation of Sertoli and Granulosa Cells*. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(10):3836–44.
5. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, i sur. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. Hum Reprod Update. 2014;20(3):370–85.
6. Fong SL, Visser JA, Welt CK, Rijke YB de, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, i sur. Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Healthy Females: A Nomogram Ranging from Infancy to Adulthood. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4650.
7. Czech IJ, Drosdzol-Cop A. The role of anti-Müllerian Hormone (AMH) in girls and adolescents. Ginekologia Polska. 2021;92(7):525–7.
8. Erel CT, Ozcivit IB. Anti-Müllerian hormone and ovarian aging. Gynecological Endocrinology. 2021;37(10):867–8.
9. Tehrani FR, Shakeri N, Solaymani-Dodaran M, Azizi F. Predicting age at menopause from serum antimüllerian hormone concentration. Menopause. 2011;18(7):766–70.
10. Wallace WHB, Kelsey TW. Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause. PLoS ONE [Internet]. 2010 [pristupljeno 10.2.2024.];5(1). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811725/>
11. Oh SR, Choe SY, Cho YJ. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone in women. Clin Exp Reprod Med. 2019;46(2):50–9.
12. Weenen C, Laven JSE, von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, i sur. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod. 2004;10(2):77–83.
13. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, i sur. 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(8):519–27.
14. Czech IJ, Drosdzol-Cop A. Anti-Mullerian hormone levels in girls and adolescents. Ginekol Pol. 2022;93(9):756–60.

15. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod.* 2008;23(3):699–708.
16. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3361–73.
17. Monniaux D, Clément F, Dalbiès-Tran R, Estienne A, Fabre S, Mansanet C, i sur. The Ovarian Reserve of Primordial Follicles and the Dynamic Reserve of Antral Growing Follicles: What Is the Link?1. *Biology of Reproduction* [Internet]. 2014[pristupljeno 31.1.2024.];90(4). Dostupno na: <https://academic.oup.com/biolreprod/article-lookup/doi/10.1095/biolreprod.113.117077>
18. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user’s guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129–40.
19. Mcgee EA, Hsueh AJW. Initial and Cyclic Recruitment of Ovarian Follicles. *Endocr Rev.* 2000;21(2):200-14.
20. Pankhurst MW. A putative role for anti-Müllerian hormone (AMH) in optimising ovarian reserve expenditure. *J Endocrinol.* 2017;233(1):R1–13.
21. Skinner MK. Regulation of primordial follicle assembly and development. *Human Reproduction Update.* 2005;11(5):461–71.
22. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):709–24.
23. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, i sur. Anti-Müllerian Hormone Attenuates the Effects of FSH on Follicle Development in the Mouse Ovary. *Endocrinology.* 2001;142(11):4891-9.
24. Couse JF, Yates MM, Deroo BJ, Korach KS. Estrogen Receptor- β Is Critical to Granulosa Cell Differentiation and the Ovulatory Response to Gonadotropins. *Endocrinology.* 2005;146(8):3247–62.
25. Lee MM. Reproductive Hormones in Infant Girls—a Harbinger of Adult Reproductive Function? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3513–4.
26. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Penta L, Esposito S. Up-To-Date Review About Minipuberty and Overview on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Activation in Fetal and Neonatal Life. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:410.
27. Hagen CP, Fischer MB, Wohlfahrt-Veje C, Assens M, Busch AS, Pedersen AT, i sur. AMH concentrations in infancy and mid-childhood predict ovarian activity in adolescence: A long-term longitudinal study of healthy girls. *eClinicalMedicine.* 2022;55:101742.
28. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, i sur. Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone as a Marker of Ovarian Function in 926 Healthy Females from Birth to Adulthood and in 172 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5003–10.
29. Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Mouritsen A, Andersson AM, Petersen JH, i sur. Individual serum levels of anti-Mullerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod.* 2012;27(3):861–6.

30. Lashen H, Dunger DB, Ness A, Ong KK. Peripubertal changes in circulating antimüllerian hormone levels in girls. *Fertil Steril.* 2013;99(7):2071–5.
31. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. *Vitzthum VJ, ur. PLoS ONE.* 2011;6(7):e22024.
32. Smith MB, Ho J, Ma L, Lee M, Czerwinski SA, Glenn TL, i sur. Longitudinal antimüllerian hormone and its correlation with pubertal milestones. *F&S Reports.* 2021;2(2):238–44.
33. Jopling H, Yates A, Burgoyne N, Hayden K, Chaloner C, Tetlow L. Paediatric Anti-Müllerian Hormone measurement: Male and female reference intervals established using the automated Beckman Coulter Access AMH assay. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;1(4):e00021.
34. Hagen CP, Mouritsen A, Mieritz MG, Tinggaard J, Wohlfart-Veje C, Fallentin E, i sur. Circulating AMH Reflects Ovarian Morphology by Magnetic Resonance Imaging and 3D Ultrasound in 121 Healthy Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):880–90.
35. Czech I, Partyka M, Drosdzol-Cop A. Does body mass index affect anti-mullerian hormone levels in girls and adolescents? *Ginekol Pol.* 2023;VM/OJS/J/93426.
36. Sir-Petermann T, Codner E, Maliqueo M, Echiburú B, Hitschfeld C, Crisosto N, i sur. Increased Anti-Müllerian Hormone Serum Concentrations in Prepubertal Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):3105–9.
37. Berberoğlu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164–74.
38. Sahin NM, Kinik ST, Tekindal MA, Bayraktar N. AMH levels at central precocious puberty and premature thelarche: is it a parameter? *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet].* 2015 [pristupljeno 10.1.2024.];28(11–12). Dostupno na: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2014-0521/html>
39. Chen T, Wu H, Xie R, Wang F, Chen X, Sun H, et al. Serum Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B as Potential Markers for Progressive Central Precocious Puberty in Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30(3):362–6.
40. Reynaud K, Cortvrindt R, Verlinde F, Schepper JD, Bourgain C, Smitz J. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,x karyotype. *Fertil Steril.* 2004;81(4):1112–9.
41. Kesler S. Turner Syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2007;16(3):709–22.
42. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1810–3.
43. Visser JA, Hokken-Koelega ACS, Zandwijken GRJ, Limacher A, Ranke MB, Fluck 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(7):1899–907.
44. Mohammad MB, Seghinsara AM. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):17–21.
45. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41–7.

46. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, i sur. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 ;91(11):4237–45.
47. Baldani DP. Sindrom policističnih jajnika (PCOS). *Zdravlje i kvaliteta života žena* [Internet] 2013[pristupljeno 3.2.2024.];104/105;124-130. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/157047>
48. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2005;234(1):81–6.
49. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril.* 2002;77(1):141–6.
50. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM, Bancsi LFJMM, Jong FH de, i sur. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3065–71.
51. Sopher AB, Grigoriev G, Laura D, Cameo T, Lerner JP, Chang RJ, i sur. Anti-Müllerian hormone may be a useful adjunct in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in nonobese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(0):1175–9.
52. Caanen MR, Peters HE, van de Ven PM, Jüttner AMFM, Laven JSE, van Hooff MHA, i sur. Anti-Müllerian Hormone Levels in Adolescence in Relation to Long-term Follow-up for Presence of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1084–95.
53. Kanakatti Shankar R, Dowlut-McElroy T, Dauber A, Gomez-Lobo V. Clinical Utility of Anti-Müllerian Hormone in Pediatrics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;107(2):309–23.
54. Ortega MT, Carlson L, McGrath JA, Kangarloo T, Adams JM, Sluss PM, i sur. AMH is Higher Across the Menstrual Cycle in Early Postmenarchal Girls than in Ovulatory Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1762–71.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 8. travnja 1998. u Rijeci. Osnovnu školu „Ivo Lola Ribar“ i Osnovnu glazbenu školu Matke Brajše Rašana završila sam u Labinu, a nakon toga i opći gimnazijski program srednje škole Mate Blažine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2018. godine. Za vrijeme studija bila sam članica Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju te članica udruge studenata medicine CroMSIC. Aktivno sam sudjelovala na 13. Studentskom kongresu neuroznanosti NeuRI u Rijeci. Aktivno se služim engleskim jezikom te talijanskim jezikom na osnovnoj razini.