Ocena stężenia inhibiny B w surowicy krwi u chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy

Assessment of inhibin B blood concentration in patients with congenital adrenal hyperplasia

¹Katarzyna Ziara, ²Elżbieta Borawska-Dziadek, ¹Joanna Oświećimska, ³Elżbieta Świętochowska, ³Zofia Ostrowska, ⁴Dariusz Kajdaniuk, ⁵Beata Wikiera, ⁵Jolanta Bieniasz, ⁵Anna Noczyńska, ⁶Janusz Bursa, ⁷Ewa Małecka-Tendera

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach ²Oddział Pediatrii, Szpital w Rudzie Śląskiej ³Katedra Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach ⁴Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach ⁵Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach ⁶Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka Katedry Pediatrii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach ⁷Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii, Wydział Lekarski w Katowicach, SUM w Katowicach

¹Department of Paediatrics in Zabrze, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice ²Department of Pediatrics, Hospital in Ruda Śląska ³Department of Medical and Molecular Biology, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice ⁴Department of Pathophysiology in Zabrze, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice ⁵Wrocław Medical University, Faculty of Postgraduate Medical Training, Department and Clinic of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents; ⁶Department of Intensive Care and Neonatal Pathology, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice ⁷Department of Paediatrics, Paediatrics Endocrinology and Diabetes in Katowice, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice

Słowa kluczowe

inhibina B, wrodzony przerost nadnerczy

Key words

inhibin B, congenital adrenal hyperplasia

Streszczenie

Wstęp. Inhibina B (INH-B) jako marker oceniający funkcję komórek Sertoliego wykazuje pozytywną korelację z liczbą komórek Sertoliego i negatywną ze stopniem uszkodzenia kanalików nasiennych. U kobiet INH-B może służyć jako marker rezerwy jajnikowej. U chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy (WPN) stwierdza się obniżoną płodność w porównaniu do populacji ogólnej. Dotychczas ukazało się niewiele prac na temat stężenia INH-B we krwi u chorych z WPN. **Cel pracy.** Ocena stężeń INH-B w surowicy krwi u chorych z WPN oraz analiza zależności pomiędzy stężeniem INH-B a stężeniem LH, FSH, estradiolu i testosteronu u tych chorych. **Materiał i metody.** Badania dotyczyły 68 osób (średni wiek: 15,0 ± 6,4 lat), w tym 12 mężczyzn i 27 chłopców oraz 13 kobiet i 16 dziewcząt z postacią klasyczną WPN. Wykonano oznaczenia INH-B (ELISA; OBI-DSL) oraz LH, FSH, estradiolu i testosteronu (ECLIA; Roche) w surowicy krwi. **Wyniki.** Średnie stężenia INH-B w surowicy krwi w badanej grupie chorych wynosiły 136,7 ± 23,9 pg/ml i u większości badanych

Abstract

Background. Inhibin B (INH-B) as a marker of Sertoli cells function correlates positively with the number of these cells and negatively with the degree of the seminiferous tubules damage. In women INH-B may serve as the marker of the ovarian reserve. In patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH) fertility is decreased in comparison to the general population. **Aim of the study.** Assessment of INH-B serum concentrations in patients with CAH and evaluation of relationship between INH-B and LH, FSH, estradiol and testosterone. **Material and methods.** The study comprised 68 subjects (mean age: 15,0 ± 6,4 years), including 12 men, 27 boys and 13 women, 16 girls with classic CAH. Serum assays of INH-B (ELISA; OBI-DSL) and LH, FSH, estradiol and testosterone (ECLIA; Roche) were performed. **Results.** Mean serum INH-B concentrations in the examined group were 136,7 ± 23,9 pg/ml and in most subjects were within normal ranges for age and sexual development stage. Only in 3 men decreased serum INH-

mieściły się w granicach normy w stosunku do wieku i stopnia rozwoju płciowego. Jedynie u trzech mężczyzn zanotowano obniżone wartości stężeń INH-B w surowicy krwi. Średnie stężenia pozostałych badanych hormonów były w normie. W grupie kobiet wykazano korelację dodatnią pomiędzy stężeniem we krwi INH-B a stężeniem testosteronu ($r=0,77$; $p<0,05$) i ujemną – ze stężeniem estradiolu ($r=-0,67$; $p<0,05$). **Wnioski.** 1. U większości chorych z WPN stężenia INH-B we krwi są prawidłowe w odniesieniu do wieku i stopnia rozwoju płciowego. 2. Prawidłowe stężenia INH-B we krwi u tych chorych mogą świadczyć o zachowanej rezerwie gonadalnej.

Endokrynol. Ped. 2016.15.3.56.9-19.
© Copyright by PTEIDD 2016

Wstęp

Inhibina B (INH-B), jeden z nowo poznanych markerów oceniających funkcję jąder, to dimeryczna substancja polipeptydowa, która wraz z inhibiną A wchodzi w skład inhibiny całkowitej – heterodimerycznej glikoproteiny o masie cząsteczkowej 32 kDa, należącej do rodziny transformujących czynników wzrostu β . Inhibiny te różnią się tylko podjednostką beta-łańcuchem nadającym swoistość biologiczną [1–3]. Aktywność biologiczną wykazują wyłącznie dimeryczne formy inhibin [4].

Inhibiny odgrywają istotną rolę w funkcjach rozrodczych poprzez regulację przysadkowego wydzielania FSH i hamowania wydzielania GnRH w czasie cyklu miesięczkowego na drodze sprzężenia zwrotnego. FSH pobudza dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych, których komórki ziarniste produkują inhibiny [5,6].

W życiu płodowym INH-B jest produkowana przez gonady, łożysko i błony płodowe, a po urodzeniu wyłącznie przez gonady [1]. Towarzyszy rozwojowi jąder i może być ważnym wskaźnikiem rozwoju płodowej osi podwzgórzowo-przysadkowo-jądrowej [1].

Uznaje się, że inhibina B jest wiarygodnym markerem oceniającym funkcję komórek Sertoliego. Wykazuje pozytywną korelację z liczbą komórek Sertoliego i negatywną ze stopniem uszkodzenia kanalików nasiennych. Może służyć do oceny funkcji gonad u dzieci w okresie przedpokwitaniowym, w czasie tzw. ciszy hormonalnej [7–11].

U kobiet inhibina B jest wytwarzana przez warstwę ziarnistą małych, rozwijających się pęcherzyków antralnych przede wszystkim w fazie

-B were noted. Mean serum concentrations of other evaluated hormones were normal. In women positive correlation between serum INH-B and testosterone ($r=0,77$; $p<0,05$) and negative with estradiol ($r=-0,67$; $p<0,05$) were observed. **Conclusions.** 1. In most of CAH patients serum INH-B concentrations are normal for age and sexual development stage. 2. Normal serum INH-B in these patients may suggest that their gonadal reserve is normal.

Pediatr. Endocrinol. 2016.15.3.56.9-19.
© Copyright by PTEIDD 2016

folikularnej, z widocznym szczytem wydzielania występującym po wzroście FSH oraz stopniowo malejącym w późnym okresie fazy folikularnej. Kolejny pik wydzielania inhibiny B obserwuje się dwa dni po szczycie wydzielniczym LH. Następnie jej szybki spadek doprowadza do niskich stężeń INH-B w fazie lutealnej [5]. Jej stężenie stopniowo wzrasta, osiągając wartości maksymalne we wczesnym okresie dojrzewania płciowego, potem utrzymuje się na stałym poziomie mniej więcej do 40 roku życia, po czym stopniowo obniża się w okresie okołomenopauzalnym. Po menopauzie stężenia INH-B są bardzo niskie.

U kobiet pomiar stężenia INH-B w surowicy krwi służy jako biomarker rezerwy jajnikowej. Jest przydatny w klinicznej ocenie płodności, monitorowaniu leczenia niepłodności, a także w określeniu czasu wystąpienia menopauzy [6].

Dane z piśmiennictwa wskazują na to, że zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet z wrodzonym przerostem nadnerczy (WPN) stwierdza się obniżoną płodność w porównaniu do populacji ludzi zdrowych. U kobiet z WPN przyczyną obniżonej płodności może być hiperandrogenemia, oligomenorrhea, PCOS, nieprawidłowa budowa pochwy i obniżona aktywność seksualna [12–21]. U mężczyzn zachorowanie na wrodzony przerost nadnerczy może się przyczynić do azoospermii i niepłodności. Wielu autorów [16,22–27] uważa, że najczęstszą przyczyną niepłodności u mężczyzn z WPN jest TART (*testicularadrenalrest tumor*).

Niezwyczajnie ważnym elementem terapii chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy jest zapewnienie im nie tylko prawidłowego rozwoju somatycznego, ale i zachowania płodności w życiu dorosłym [15,16,19,21].

Dotychczas w dostępnym piśmiennictwie uka-
zało się niewiele danych na temat stężenia inhibi-
ny B we krwi u chorych z wrodzonym przerostem
nadnerczy [7,8,10].

Cel pracy

Ocena stężeń inhibiny B w surowicy krwi u cho-
rych z wrodzonym przerostem nadnerczy.

Analiza zależności pomiędzy stężeniem inhibi-
ny B a stężeniem hormonów płciowych w surowi-
cy krwi u tych chorych.

Pacjenci i metody

Badania przeprowadzono u 68 osób, w tym u 39
chorych płci męskiej (12 mężczyzn i 27 chłopców)
oraz u 29 chorych płci żeńskiej (13 kobiet i 16
dziewcząt) z postacią klasyczną wrodzonego prze-
rostu nadnerczy. Byli to pacjenci z niedoborem
21-hydroksylazy, w tym 49 z zespołem utraty soli
(WPN-SW) i 18 bez zespołu utraty soli (WPN-SV)
oraz jedna kobieta z niedoborem 17- α hydroksyla-
zy. Pacjentów rekrutowano do badań w Katedrze
i Klinice Pediatrii w Zabrze oraz Klinice Endo-
krynologii i Diabetologii Dziecięcej w Katowicach
SUM w Katowicach i Klinice Endokrynologii Dia-
betologii Wieku Rozwojowego UM we Wrocławiu.

U wszystkich badanych pobrano krew na czczo
w godzinach rannych (7.00–8.00) celem oceny stę-
żenia inhibiny B. Badanie to wykonano metodą
ELISA (firma OBI-DSL; UK). Wyniki stężeń inhibi-
ny B w surowicy krwi odniesiono do zakresu norm
pozyskanych z dostępnego aktualnego piśmiennic-
twa [3,4,28–30].

U wszystkich chorych pobrano także krew ce-
lem oceny stężenia hormonów płciowych w su-
rowicy krwi: estradiolu, testosteronu, LH i FSH.
Badania wykonano metodą ECLIA (firma ROCHE).

Badanie było prowadzone w ramach pracy dok-
torskiej i stanowi część szerszego opublikowanego
przez nas już wcześniej badania [31] oceniającego
rozwój somatyczny i płciowy chorych z wrodzo-
nym przerostem nadnerczy. Tak jak wyjaśniano
w cytowanym badaniu, nie dobierano grupy kon-
trolnej zdrowych dzieci z kilku powodów. Wyniki
badań hormonalnych rutynowo wykonywanych
w praktyce klinicznej porównywano do powszech-
nie obowiązujących zakresów referencyjnych
norm dla poszczególnych hormonów, uwzględnia-
jąc płeć i wiek badanych. Natomiast z uwagi na

zbyt duże koszty odczynników badań laboratoryj-
nych, trudności techniczne i brak dodatkowych
funduszy wyniki oznaczeń inhibiny B odniesiono
do zakresu norm z piśmiennictwa zagranicznego
[3,4], ponieważ brakuje opracowanych norm dla
oznaczeń tego hormonu w populacji polskiej dzie-
ci i młodzieży. Wyniki oznaczeń INH-B i hormo-
nów płciowych u dzieci w zależności od stadium
dojrzewania płciowego według Chada i wsp. [3,4],
do których się odnoszono w niniejszej pracy, za-
mieszczono w formie załączników (tab. I i II).

Na wykonanie powyższych badań uzyskano
zgode Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersy-
tetu Medycznego w Katowicach (Uchwała Nr
KNW/0022/KB1/1/11 z dnia 18.01.2011r).

Analiza statystyczna

Bazę danych przygotowano w arkuszu kal-
kulacyjnym Excel firmy Microsoft, a następnie
opracowano przy pomocy programu MedCalc
ver.12.4.0.0.

W obliczeniach statystycznych przyjęto poziom
istotności $\alpha = 0,05$. W ocenie zgodności posłużyło
się testem D'Agostino-Pearsona oraz histogramami
zmiennych z naniesioną krzywą Gaussa. Homoge-
niczność wariancji sprawdzono testem Levene'a.
W ocenie istotności statystycznej wykorzystano te-
sty nieparametryczne U Manna-Whitneya, ANOVA
Rang Kruskala-Wallisa. Stosowano również testy
dla porównań wielokrotnych i obliczono współ-
czynniki korelacji rang Spearmana. Dla zmien-
nych skategoryzowanych wykonano analizę tabel
wielodzielnych, obliczono Chi-kwadrat Pearsona
i współczynniki korelacji Tau c Kendala.

Wyniki

Charakterystyka badanych

Średni wiek badanych wynosił $15,0 \pm 6,4$ lat
(zakres wieku: 4–30 lat). Celem dokładnej analizy
danych, uwzględniającej wiek i płeć, pacjentów
podzielono na cztery grupy: chłopców, mężczyzn,
dziewcząt i kobiet. W grupie chłopców średni wiek
wynosił $13,1 \pm 3,1$ lat, w grupie mężczyzn $25,3 \pm$
 $3,9$ lat, natomiast w grupie dziewcząt $11,4 \pm 3,6$
lat, w grupie kobiet $21,6 \pm 3,1$ lat. Najliczniejsza
była grupa chłopców (39,7% badanych), następ-
nie dziewcząt (23,5%), kobiet (19,1%) i mężczyzn
(17,6%).

Dwóch dorosłych mężczyzn spośród wszyst-
kich 12 badanych (2,9% chorych) posiadało biolo-
giczne potomstwo. Dzieci tych pacjentów urodziły

Tabela I. Stężenie inhibiny B, gonadotropin i testosteronu w surowicy krwi u chłopców według Chada i wsp. [3]**Table I.** Serum inhibin B, gonadotrophins and testosterone concentrations in boys according to Chad et al. [3]

Liczba chłopców (wiek)	Inhibina B (pg/ml)	FSH (mUI/l)	LH (mUI/l)	Testosteron (nmol/l)
A n = 6 (1–7 dni)	84,4 ± 13,2 (49,2–133,7)	0,56 ± 0,7 (0,37–0,84)	0,17 ± 0,05 (0,12 – 0,34)	1,38 ± 0,16 (0,45–1,97)
B n = 5 (1 tydzień–2 mies.)	146,4 ± 28,6 (60,8–240,1)	0,67 ± 0,14 (0,42–1,36)	0,19 ± 0,04 (< 0,10–0,36)	0,65 ± 0,12 (0,18–1,03)
C n = 6 (3–4 mies.)	313,9 ± 11,1 (270,2–348,7)	1,83 ± 0,14 (1,48–2,46)	0,89 ± 0,21 (0,32–1,62)	1,02 ± 0,23 (0,31–1,62)
D n = 5 (5–11 mies.)	198,0 ± 13,4 (149,3–240,9)	0,79 ± 0,24 (0,15–1,5)	0,19 ± 0,05 (< 0,10–0,39)	0,07 ± 0,02 (< 0,02–0,13)
E n = 5 (1–2 lata)	101,4 ± 9,3 (67,8–128,4)	0,45 ± 0,07 (0,21–0,66)	0,11 ± 0,008 (< 0,10–0,15)	0,03 ± 0,007 (< 0,02–0,06)
F n = 5 (3–4 lata)	64,9 ± 5,7 (52,4–93,0)	0,25 ± 0,07 (0,06–0,42)	0,14 ± 0,02 (< 0,10–0,21)	0,04 ± 0,008 (< 0,02–0,07)
G n = 5 (5 lat–początek dojrzewania)	43,4 ± 8,1 (21,6–64,4)	0,31 ± 0,10 (< 0,05–0,55)	0,17 ± 0,04 (< 0,10–0,33)	0,15 ± 0,04 (0,06–0,24)
H n = 11 (G1 w skali Tannera)	61,5 ± 6,8 (35,4–99,6)	0,42 ± 0,04 (0,20 – 0,58)	0,21 ± 0,04 (< 0,10–0,44)	0,25 ± 0,05 (0,07–0,55)
I n = 8 (G2 w skali Tannera)	129,8 ± 11,8 (86,9–194,5)	0,85 ± 0,18 (0,21–1,48)	0,61 ± 0,18 (0,12–1,43)	0,97 ± 0,16 (0,44–1,85)
J n = 12 (G3 w skali Tannera)	174,5 ± 9,3 (132,5–230,5)	1,46 ± 0,20 (0,49–2,63)	1,23 ± 0,17 (0,45–2,39)	3,73 ± 0,58 (1,52–7,21)
K n = 10 (G4 i G5 w skali Tannera)	152,0 ± 9,0 (101,8–189,2)	2,3 ± 0,27 (0,93–3,65)	3,17 ± 0,43 (1,05–5,54)	12,74 ± 0,96 (8,9–18,1)

się zdrowe. Nie zachorowały na wrodzony przerost nadnerczy.

W grupie badanych kobiet żadna nie posiadała potomstwa i do momentu badania żadna z nich nie zaszła jeszcze w ciążę. Jedna z badanych skarżyła się, że od trzech lat stara się o dziecko, ale ma trudności z zajściem w ciążę.

Wyniki badań hormonalnych

Wyniki średnich stężeń inhibiny B oraz hormonów płciowych w surowicy krwi u badanych osób przedstawiono w tabeli III.

Średnie stężenia inhibiny B (INH-B) w surowicy krwi w całej badanej grupie chorych wynosiły 136,7 ± 23,9 pg/ml i mieściły się w granicach normy. Jedynie u trzech dorosłych mężczyzn w wieku 25, 29 i 30 lat stwierdzono obniżone wartości stę-

żeń INH-B w surowicy krwi w stosunku do wieku i stopnia rozwoju płciowego według skali Tannera.

Średnie stężenia FSH nie odbiegały od normy we wszystkich badanych grupach i wynosiły w surowicy krwi u chłopców 4,16 ± 5,2 mUI/ml, u mężczyzn 4,87 ± 2,3 mUI/ml, u dziewcząt 3,9 ± 2,4 mUI/ml, u kobiet 8,7 ± 14,5 mUI/ml. Podobnie było ze średnim stężeniem LH, które wynosiło u chłopców 4,08 ± 4,8 mUI/ml, u mężczyzn 4,01 ± 2,7 mUI/ml, u dziewcząt 2,8 ± 3,4 mUI/ml, u kobiet 4,6 ± 7,0 mUI/ml.

Średnie stężenia testosteronu w surowicy krwi także były prawidłowe i w grupie chłopców wynosiły 172,46 ± 141,7 ng/dl, u mężczyzn 405,2 ± 119,2 ng/dl, zaś w grupie dziewcząt 48,5 ± 46,6 ng/dl, a u kobiet 72,5 ± 88,0 ng/dl. Jednakże u 10 pacjentek (w wieku 9–27 lat) stężenia testosteronu

Tabela II. Stężenie inhibiny B, gonadotropin i estradiolu w surowicy krwi u dziewcząt według Chada i wsp. [4]**Table II.** Serum inhibin B, gonadotrophins and testosterone concentrations in girls according to Chad et al. [4]

Liczba dziewcząt (wiek)	Inhibina B (ng/l)	FSH (mUI/l)	LH (mUI/l)	Estradiol (pmol/l)
A n = 5 (0–3 mies.)	55,2 ± 7,3 (35,8–76,5)	1,76 ± 0,26 (1,12–2,56)	0,36 ± 0,09 (0,15–0,65)	45,8 ± 12,2 (< 37–72,1)
B n = 5 (4–6 miesięcy)	29,5 ± 5,5 (19,3–49,3)	1,08 ± 0,20 (0,45–1,63)	0,13 ± 0,05 (< 0,07–0,31)	< 37 (< 37–50,9)
C n = 4 (7–24 mies.)	22,0 ± 3,4 (16,3–31,5)	0,50 ± 0,09 (0,34–0,75)	< 0,07 (< 0,07–0,11)	< 37 (< 37)
D n = 5 (25 mies.–początek dojrzewania)	23,2 ± 2,7 (15,6–31,8)	0,32 ± 0,08 (< 0,10–0,45)	< 0,07 (< 0,07)	< 37 (< 37–54,8)
E n = 9 (I stadium w skali Tannera)	33,1 ± 2,3 (20,2–41,1)	0,53 ± 0,08 (0,32–1,02)	< 0,07 (< 0,07–0,15)	< 37 (< 37–66,0)
F n = 8 (II stadium w skali Tannera)	60,6 ± 6,1 (35,5–86,0)	2,74 ± 0,41 (1,25–4,15)	1,65 ± 0,21 (0,85–2,54)	69,5 ± 6,8 (42,1–98,2)
G n = 8 (III stadium w skali Tannera)	133,5 ± 14,3 (85,6–196,0)	5,41 ± 0,30 (4,53–6,8)	4,49 ± 0,34 (3,45–5,78)	133,9 ± 12,1 (98,4–199,1)
H n = 8 (IV i V stadium w skali Tannera)	66,9 ± 6,4 (45,5–93,1)	4,46 ± 0,39 (3,30–6,06)	7,21 ± 0,65 (4,80–10,73)	229,5 ± 24,1 (143,0–324,3)

były podwyższone, większość z nich nie miesiąc-kowała.

Średnie stężenia estradiolu u dziewcząt wynosiły $55,54 \pm 46,5$ pg/ml, a u kobiet $69,37 \pm 111,3$ pg/ml i były w normie.

W grupie badanych kobiet zaobserwowano istotne statystycznie ($p < 0,05$) zależności pomiędzy stężeniami inhibiny B we krwi a stężeniami testosteronu (korelacja dodatnia) i estradiolu (korelacja ujemna) we krwi (tab. IV, ryc. 1 i 2).

W pozostałych grupach pacjentów nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy stężeniami we krwi inhibiny B a stężeniami pozostałych analizowanych hormonów (tab. IV).

Omówienie

Nasze badanie wykazało prawidłowe stężenia inhibiny B we krwi u większości chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy, zarówno w wieku dziecięcym, jak i u dorosłych. Jedynie u trzech

mężczyzn zanotowano niższe w stosunku do normy dla wieku i stopnia dojrzałości płciowej stężenia INH-B we krwi.

U chłopców do 6 miesiąca życia obserwuje się wysokie poziomy INH-B we krwi. Według niektórych autorów wysoki pik wydzielniczy INH-B krótko po urodzeniu jest związany ze wzrostem FSH w surowicy krwi [1,2,3,32]. Inni autorzy uważają, że na tym etapie życia szczyt wydzielania INH-B jest dodatnio skorelowany ze wzrostem poziomu LH i testosteronu. Proliferacja komórek Sertoliego po urodzeniu zależy bowiem bardziej od stężeń LH i testosteronu niż od FSH [2,3]. Sugeruje się, że ujemne sprzężenie zwrotne pomiędzy wydzielaniem INH-B a FSH ustala się pomiędzy 1 a 2 rokiem życia oraz że produkcja inhibiny B, prawdopodobnie zainicjowana przez FSH i/lub LH, jest nadal kontynuowana, ale już bez stymulacji gonadotropin pod wpływem jeszcze nieznanymi czynników [2]. Po pierwszym roku życia stężenia INH-B we krwi obniżają się, osiągając najniższy poziom pomiędzy 4 a 6 rokiem życia, po czym jej poziom

Tabela III. Średnie stężenia hormonów w surowicy krwi u badanych chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy
Table III. Mean serum hormones concentrations in examined patients with congenital adrenal hyperplasia

Grupy badanych z WPN	Chłopcy	Mężczyźni	Dziewczynki	Kobiety	Wartość średnia całej grupy
FSH (n K: 1,7-13,4 mIU/ml, n M: 2,0-9,2 mIU/ml)	4,16 ± 5,2 (0,19–25,7)	4,87 ± 2,3 (1,6–9,2)	3,9 ± 2,4 (0,4–7,9)	8,7 ± 14,5 (0,1–52,0)	5,0 ± 7,3 (0,1–52,0)
LH (n K: 2,4-12,6 mIU/ml, n M: 1,5-9,0 mIU/ml)	4,08 ± 4,8 (0,01–17,0)	4,01 ± 2,7 (1,4–8,7)	2,8 ± 3,4 (0,1–9,7)	4,6 ± 7,0 (0,1–26,3)	3,8 ± 4,7 (0,01–26,3)
Testosteron (n K: 6,0- 86,0 ng/dl, n M: 270-1100 ng/dl)	172,46 ± 141,7 (2,55–382,4)	405,2 ± 119,2 (233,6–579,0)	48,5 ± 46,6 (2,5–115,0)	72,5 ± 88,0 (2,56–289,8)	127,0 ± 169,8 (0,2–579,0)
Estradiol (n: 12,5-166,0 pg/ml)	–	–	55,5 ± 46,5 (15,7–164,0)	69,37 ± 111,3 (5,0–391,0)	61,6 ± 80,3 (5,0–391,0)
Inhibina B (n K: 22-296 pg/ml) (n M: 45-200 pg/ml)	129,7 ± 16,4 (98,8–167,1)	106,1 ± 38,7 (36,9–151,2)	143,0 ± 14,7 (98,3–161,7)	134,6 ± 18,9 (82,8–149,3)	136,7 ± 23,9 (36,9–167,1)

Tabela IV. Korelacje pomiędzy stężeniami inhibiny B we krwi a stężeniami: testosteronu, estradiolu, LH i FSH we krwi u chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy

Table IV. Correlations between serum inhibin B and testosterone, estradiol, LH and FSH in patients with congenital adrenal hyperplasia

Grupy badanych z WPN		Testosteron (ng/dl)	Estradiol (pg/ml)	LH (IU/ml)	FSH (IU/ml)
Chłopcy	INH-B (pg/ml)	r=0,30 p=0,16		r=0,25 p=0,24	r=0,01 p=0,96
Mężczyźni	INH-B (pg/ml)	r=-0,04 p=0,91		r=-0,64 p=0,11	r=0,10 p=0,81
Dziewczęta	INH-B (pg/ml)	r= 0,06 p= 0,80	r=0,27 p=0,34	r=0,19 p=0,49	r=0,07 p=0,79
Kobiety	INH-B (pg/ml)	r = 0,77 p<0,05	r = -0,67 p<0,05	r=-0,58 p=0,10	r=-0,45 p=0,22

Ryc.1. Korelacja pomiędzy stężeniami INH-B a testosteronu we krwi badanych kobiet
Fig. 1. Correlation between serum INH-B and testosterone in examined women

Ryc. 2. Korelacja pomiędzy stężeniami INH-B a estradiolu we krwi badanych kobiet
Fig. 2. Correlation between serum INH-B and estradiol in examined women

wzrastają w okresie dojrzewania płciowego jako następstwo stymulacji FSH i postępującej spermatogenezy [2]. Od początku okresu pokwitania INH-B traci pozytywną korelację z LH, a w jej miejsce rozwija się ujemna korelacja z FSH, która utrzymuje się w dorosłości [3]. Najwyższy poziom inhibiny B obserwuje się u mężczyzn w wieku 21–30 lat [1,2]. Według Chada i wsp. [3] szczyt ten przypada na okres G3 w rozwoju płciowym według skali Tannera. Pomimo licznych badań nadal jednak nie ustalono, które komórki w procesie powstawania i dojrzewania plemników biorą udział w produkcji INH-B oraz czy i jaką rolę na wydzielanie inhibiny B w okresie dzieciństwa i pokwitania odgrywa LH [2]. Wraz z zakończeniem etapu proliferacji komórek Sertoliego zaczyna się spermatogeneza, ustala się podstawowy („dojrzały”) poziom INH-B, a jego zmiany odzwierciedlają głównie stan proliferacyjny i rozwojowy komórek rozrodczych i tylko wtórnie zależą od FSH. Wynika z tego, że wydzielanie INH-B u dorosłych jest zależne głównie od etapu i nasilenia spermatogenezy, a w mniejszym stopniu od FSH [2]. W procesie starzenia się mężczyzn (ok. piątej dekady życia) stwierdza się ponowne stopniowe zmniejszanie się sekrecji tego hormonu [1,2].

Celem oceny funkcji gonad analizę stężeń INH-B we krwi najczęściej przeprowadza się wraz z innymi hormonami płciowymi, tj. LH i FSH oraz testosteronem [7,33]. Wiadomo, że u dorosłych mężczyzn inhibina B hamuje uwalnianie FSH z przysadki na drodze sprzężenia zwrotnego z FSH i w związku z tym ściśle wpływa na zmiany jej poziomów. W okresie około 21–30 roku życia obserwuje się najniższe poziomy FSH, a po ukończeniu 30 roku życia poziom FSH zaczyna stopniowo rosnąć. Korelacja pomiędzy stężeniem INH-B a LH nie jest już tak silna, a korelacja pomiędzy inhibiną B a testosteronem zanika całkowicie [1–3,32].

W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć nieliczne badania opisujące wzajemne korelacje pomiędzy stężeniem inhibiny B, testosteronu, LH i FSH we krwi u dorosłych mężczyzn. Jedno z takich badań, prowadzone w grupie dorosłych pacjentów w wieku 19–60 lat, przeprowadzili MacNaughton i wsp. [32]. Autorzy zaobserwowali, że wraz z wiekiem poziom inhibiny B i testosteronu stopniowo malały, a FSH wzrastało. Potwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniem INH-B i FSH, natomiast nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem testosteronu a poziomem FSH. Autorzy twierdzą, że inhibina B, oprócz testosteronu, odgrywa fizjologiczną rolę w kontroli sekrecji FSH

u mężczyzn. Niewiele jest natomiast danych na temat opisywanych korelacji u chłopców w okresie od urodzenia do pokwitania.

Ocenę zależności pomiędzy stężeniem INH-B a LH, FSH i testosteronem u 78 zdrowych chłopców w okresie dzieciństwa i w czasie pokwitania przeprowadzili inni autorzy [3]. Zaobserwowali oni pozytywną korelację pomiędzy stężeniem INH-B a LH, FSH i testosteronem we krwi w pierwszych dwóch latach życia. W stadium I według skali Tannera (G1) stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy stężeniem inhibiny B a LH. W stadium II (G2) obserwowano znamienne dodatnią korelację pomiędzy stężeniem INH-B a LH i testosteronem. W okresach G1 i G2 nie było żadnej korelacji pomiędzy INH-B a FSH, co potwierdza wyniki wcześniejszych badań, że proliferacja komórek Sertoliego po urodzeniu i we wczesnym dzieciństwie bardziej zależy od LH i testosteronu niż od FSH oraz że w dojrzewaniu i stymulowaniu komórek Sertoliego na początku okresu dojrzewania odgrywają rolę komórki Leydiga. Od stadium G3 inhibina B ujemnie korelowała z FSH, natomiast nie stwierdzono żadnej korelacji pomiędzy LH i testosteronem, co także potwierdza wcześniejsze sugestie, że na tym etapie rozwoju wydzielanie INH-B zależy w głównej mierze od nasilenia spermatogenezy i wtórnie od poziomów FSH. Autorzy podkreślają ogromny wpływ gonadotropin i związany z nimi wzrost stężenia inhibiny B we krwi, zwłaszcza w okresie pourodzeniowym i pokwitaniowym, na komórki Sertoliego, komórki Leydiga oraz liczbę i dojrzewanie komórek płciowych [3].

Podobne badanie w grupie 400 zdrowych pacjentów w wieku 6–20 lat przeprowadzili Anderson i wsp. [34]. Wykazali, że poziom INH-B na początku dojrzewania wzrastał, a w II stadium dojrzewania (G2) osiągał wartości takie, jakie były obserwowane u dorosłych. Zanotowali, że w trakcie rozwoju płciowego korelacje pomiędzy stężeniem we krwi INH-B a testosteronem, LH i FSH ulegały zmianie. Dla wczesnego okresu dojrzewania charakterystyczna była dodatnia korelacja pomiędzy INH-B a testosteronem i LH, zaś nie stwierdzono korelacji pomiędzy INH-B a FSH. W późniejszej fazie dojrzewania (G3) z kolei charakterystyczna była ujemna korelacja pomiędzy stężeniem inhibiny B a FSH, utrzymująca się do uzyskania pełnej dojrzałości płciowej, oraz malejąca ujemna korelacja pomiędzy stężeniem INH-B a LH i brak zależności pomiędzy inhibiną B a testosteronem. Według autorów obserwowane zmiany sugerują, że na tym etapie życia odbywa się proces rozwo-

ju i dojrzewania osi podwzgórze-przysadka-gonady, prowadzący do utworzenia zamkniętej pętli sprzężenia zwrotnego obserwowanego u dorosłych mężczyzn. Dodatkowo obserwowana pozytywna korelacja między inhibiną B a LH i testosteronem w czasie, kiedy poziomy INH-B w surowicy wzrasta, może świadczyć o tym, że czynniki wydzielane przez komórki Leydiga odgrywają ważną rolę w dojrzewaniu i stymulacji komórek Sertoliego na początku pokwitania.

W naszym badaniu poziom inhibiny B był oceniany u 32 pacjentów, w tym u 22 chłopców i u 10 mężczyzn. W grupie chłopców i mężczyzn nie zaobserwowano istotnych statystycznie zależności pomiędzy stężeniem INH-B a LH, FSH i testosteronu, co być może także wynika z nielicznej grupy badanych (w stadium G1 – 3 chłopców, w G2 – 6 chłopców, w G3 – 5 chłopców) oraz z tego że u pacjentów z WPN pomiary LH i FSH mogą mieć ograniczoną wartość do oceny funkcji gonad. Wymienione gonadotropiny mogą być tłumione przez podwyższone stężenia androgenów nadnerczowych we krwi, częściowo aromatyzowanych do estronu i estradiolu w tkankach obwodowych, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym [7,33].

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest danych dotyczących analizy stężeń inhibiny B we krwi u pacjentów z WPN. Z nielicznych publikacji wynika, że u pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy obserwuje się obniżone stężenia INH-B w surowicy krwi już w okresie przedpokwitaniowym, również w sytuacji braku guzów w jądrach [10]. Podobne spostrzeżenia opisali Martinez-Aguayo i wsp. [8], przeprowadzając badania w grupie 19 chłopców z WPN w wieku 2–10 lat. Oceniano częstość występowania TART, a także funkcjonowanie komórek Sertoliego (poziom inhibiny B i hormonu antymüllerowskiego) oraz komórek Leydiga (poziom testosteronu przed- i po podaniu -HCG). Stwierdzono, że u pacjentów z guzem jąder poziomy INH-B i AMH w surowicy krwi były niższe w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób oraz że niższe poziomy tych hormonów były bezpośrednio związane z obniżoną funkcją komórek Leydiga, zwłaszcza u pacjentów z TART. Nie stwierdzono natomiast znamiennej różnicy pomiędzy wartościami inhibiny B u pacjentów z i bez TART.

Badania uwzględniające wiek chorych oraz funkcję gonad przeprowadzili także inni autorzy [7], poddając ocenie populację 34 dzieci płci męskiej z WPN w wieku 2–18 lat. Autorzy wykazali znaczący wzrost poziomu inhibiny B w grupie pacjentów z WPN w porównaniu do grupy dzieci

zdrowych, co sugerowało, że dysfunkcja gonad jest stwierdzana u dzieci z WPN już w okresie przedpokwitaniowym.

Podobne do naszych wyniki średnich stężeń inhibiny B stwierdzili Reisch i wsp. [10] u 22 dorosłych pacjentów z WPN (99,3 pg/ml). U trzech dorosłych pacjentów poziomy INH-B mieścił się poniżej normy, a wszyscy mieli także zmniejszoną jakość nasienia.

Według Meachem i wsp. [2] stężenie inhibiny B we krwi silnie dodatnio koreluje z objętością jąder.

INH-B u dorosłych mężczyzn podlega dobowemu rytmowi wydzielania, ściśle powiązanemu z testosteronem [2]. Niższe poziomy występują wieczorem i nocą, wykazując najniższe wartości około godziny 22.00, natomiast w godzinach rannych poziom inhibiny B zaczyna rosnąć, ze szczytem około godziny 9.00 [1].

Mędraś i wsp. [1] w swojej publikacji przytaczają badania, w których analizowano zależność pomiędzy dobowym rytmem wydzielania inhibiny B we krwi a testosteronem, kortyzolem, FSH, LH i prolaktyną. U kilku pacjentów wykazano synchronizację rytmów wydzielania testosteronu i inhibiny B oraz dodatnią korelację pomiędzy stężeniami kortyzolu i inhibiny B, natomiast nie stwierdzono żadnej zależności pomiędzy dobowym rytmem wydzielania inhibiny B a FSH, LH i prolaktyną.

W naszym badaniu oceniano stężenie INH-B tylko w godzinach rannych. Nie wykonywano oceny rytmu wydzielania inhibiny B u pacjentów.

Niektóre badania wykazały, że u dorosłych mężczyzn stężenie inhibiny B koreluje dodatnio z ilością plemników w nasieniu, a jej poziomy obniżają się znacząco (wraz z poziomami FSH) w procesach lub chorobach uszkadzających spermatogenezę bądź po naświetlaniu radiacyjnym jąder [1,3,10]. W jednej z prac wykazano, że stężenia inhibiny B we krwi u zdrowych, płodnych mężczyzn były znacznie wyższe niż w grupie pacjentów z różnego typu uszkodzeniem gonad [1].

Reisch i wsp. [10] wykazali, że u pacjentów z WPN bez TART poziomy inhibiny B w surowicy krwi były znamienne wyższe w porównaniu z grupą z obecnymi guzami w jądrach. Wykazali także silnie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem inhibiny B a jakością nasienia oraz ujemną pomiędzy wielkością guza w jądrach a ilością i jakością plemników.

Według Meachem i wsp. [2] stłumienie spermatogenezy przez podanie testosteronu czy gestagenów prowadzi do częściowej redukcji INH-B

w surowicy, ale nigdy produkcja inhibiny-B nie jest całkowicie zniesiona. Dla kontrastu, w innym badaniu poziomy inhibiny B u zdrowych mężczyzn nie różniły się od stężeń występujących u mężczyzn z oligospermią, azospermią oraz z zespołem Klinefeltera. Nie wykazano także żadnej korelacji pomiędzy stężeniami inhibiny B w surowicy a stężeniem FSH. Autorzy tej pracy podważają znaczenie inhibiny B jako markera stopnia uszkodzenia jąder [1].

My nie wykonywaliśmy badania nasienia z uwagi na młody wiek pacjentów oraz z powodu aspektów etycznych.

Niektórzy autorzy sugerują, że inhibina B może być odpowiednim narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym nie tylko celem ustalenia rokowania, ale także do monitorowania poprawy płodności (ocena spermatogenezy) u pacjentów z WPN [10]. Te obserwacje popierają wyniki badań, uzyskane przez Tiitinen i wsp. [35]. Autorzy ci wykazali, że po włączeniu do leczenia odpowiedniej dawki glikokortykosteroidów u cierpiącego na bezpłodność pacjenta z WPN poziomy inhibiny B z bardzo niskich wrócił do normy, co korelowało dodatkowo z poprawą jakości nasienia u tego pacjenta.

Uważa się, że u kobiet pomiar stężenia inhibiny B we krwi można wykorzystywać jako parametr prognostyczny służący do oceny rezerwy jajnikowej, tak jak ocena liczby pęcherzyków antralnych i objętość jajników w badaniu USG [6]. Zaobserwowano, że spadek poziomu inhibiny B we krwi wyprzedza obniżenie stężeń estradiolu i inhibiny A w okresie menopauzy [5,6].

Inhibina B pozwala także ocenić funkcjonowanie jajników przy takich zaburzeniach, jak: zespół policystycznych jajników (PCOS), będący jednym z odległych powikłań choroby u kobiet z WPN, oraz przedwczesne wygaśnięcie ich czynności [6,36]. Rozwój PCOS u kobiet z WPN jest związany z wysokimi stężeniami testosteronu i androstendionu we krwi u tych chorych. Pacjentki z PCOS charakteryzują podwyższone stężenia INH-B w surowicy krwi, prowadzące do względnego braku FSH. Natomiast u pacjentek z obniżoną rezerwą jajnikową stwierdza się znacznie obniżone stężenia inhibiny B w surowicy krwi [6].

U naszych pacjentek nie zanotowaliśmy obniżonych stężeń inhibiny B. Natomiast wyłącznie u kobiet z WPN wykazaliśmy ujemną zależność pomiędzy stężeniem INH-B a stężeniem estradiolu we krwi i dodatnią zależność ze stężeniem testosteronu we krwi. W dostępnym piśmiennictwie brakuje badań na ten temat u kobiet z wrodzonym przerostem nadnerczy.

Reasumując, dzięki coraz liczniejszym badaniom na temat inhibin wiadomo dzisiaj, że INH-B jest jedyną formą obecną w krążeniu u mężczyzn. Jej poziomy odzwierciedla stan funkcjonalny nabłonka kanalików nasiennych i są związane ujemnym sprzężeniem zwrotnym z FSH, na co wskazuje wiele badań klinicznych w różnych stanach fizjologicznych i patologicznych. INH-B jest niewątpliwie wartościowym wskaźnikiem spermatogenezy u dorosłych mężczyzn.

Pomimo tego, że dotychczasowe badania dostarczyły wiele cennych informacji na temat biologii inhibin, aspektów dotyczących syntezy, wydzielania i funkcji INH-B, jej mechanizm działania wciąż pozostaje nie do końca poznany. Ten długo oczekiwany marker, który miał zastąpić metody bardziej inwazyjne, nie znalazł jednoznacznego zastosowania w praktyce klinicznej, chociaż możliwość oceny stężenia INH-B we krwi wzbogaca naszą wiedzę o funkcji gonad [2]. Dlatego istnieje potrzeba dalszych badań, które mogłyby się przyczynić do zrozumienia fizjologii inhibiny B, jej zmian w stanach patologicznych oraz przydatności jako narzędzia diagnostycznego w ocenie funkcji gonad oraz monitorowania poprawy płodności, m.in. u pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy.

Wnioski

1. U większości chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy stężenia inhibiny B we krwi są prawidłowe w odniesieniu do wieku i stopnia rozwoju płciowego.

2. Prawidłowe stężenia inhibiny B we krwi u tych chorych mogą świadczyć o zachowanej rezerwie gonadalnej.

- Mędraś M., Trzmiel A., Grabowski M. et al.: Inhibina B jako marker czynności męskich gonad. *Gin. Pol.*, 2005;76(6), 484-490.
- Meachem S.J., Nieschlag E., Simoni M.: Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur. J. Endocrinol.*, 2001;145, 561-571.
- Chada M., Prusa R., Bronsky J. et al.: Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty. *Physiol. Res.*, 2003;52, 45-51.
- Chada M., Prusa R., Bronsky J. et al.: Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and estradiol and their relationship to the regulation of follicle development in girls during childhood and puberty. *Physiol. Res.*, 2003;52, 341-346.
- Podfigurna-Stopa A.: Ocena stężeń kortykoliberyny, kisspeptyny oraz inhibiny B i inhibiny całkowitej w surowicy krwi u pacjentek z czynnościowym podwzgórzowym brakiem miesiączki i jądłowstrętem psychicznym. Rozprawa doktorska. Poznańska Akademia Medyczna, Poznań 2011.
- Marszałek A., Kalota H., Grabasa R. et al.: Diagnostyka laboratoryjna. *Hormon anty -Müllerowski. J. Lab.Diagn.*, 2011;47(2), 223-225.
- Claahsen-van der Grinten H., Otten B., Stikkelbroeck M. et al.: Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009;23, 209-220.
- Martinez-Aguayo A., Rocha A., Rojas N. et al.: Testicular adrenal rest tumors and leydig and sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007;92(12), 4583-4589.
- Aycan Z., Bas V.N., Centinkaya S. et al.: Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumors in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Endocrinol.*, 2013;78(5), 667-672.
- Reisch N., Flade L., Scherr M. et al.: High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009;94(5), 1665-1670.
- Claahsen-van der Grinten H., Otten B.: Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: Evaluation of pituitary – gonadal function before and after successful testis – Sparing surgery in eight patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007;92(2), 612-615.
- Krysiak R., Okopień B., Herman S.H.: Wrodzony przerost nadnerczy na tle niedoboru 21-hydroksylazy steroidowej. *Pol. Merk. Lek.*, 2006;20, 236-241.
- Forest M.: Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum. Reprod. Update*, 2004;10(6), 469-485.
- Arit W., Krone N.: Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Horm. Res.*, 2007;68(5), 158-164.
- Stikkelbroeck N., Hermus R., Braat D. et al.: Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2003;58(4), 275-283.
- Merke D.: Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008;93(3), 653-660.
- Hagenfeldt K.: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency – the adult women. *Growth Horm. IGF Res.*, 2004;14, 67-71.
- Conway G.: Congenital adrenal hyperplasia: Adolescence and Transition. *Horm. Res.*, 2007;68(5), 155-157.
- Claahsen-van der Grinten H., Stikkelbroeck N., Sweep C. et al.: Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2006;19(5), 677-685.
- Ogilvie C., Croucht N., Rumsby G. et al.: Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin. Endocrinol.*, 2006;64, 2-11.
- Meyer-Bahlburg H.: What causes low rates of child-bearing in congenital adrenal hyperplasia? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999;84(6), 1844-1847.
- Ambroziak U., Bednarczuk T., Ginalska-Malinowska M. et al.: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency – management in adults. *Endokrynol. Pol.*, 2010;61(1), 142-155.
- Auchus R.: Congenital adrenal hyperplasia in adults. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2010;17, 210-216.
- Witchel S.F.: Management of CAH during pregnancy: optimizing outcomes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2012;19, 489-496.
- Speiser Ph., Azziz R., Baskin L. et al.: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95(9), 4133-4160.
- Otten B., Stikkelbroeck M., Claahsen-van der Grinten H. et al.: Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr. Dev.*, 2005;8, 54-66.
- Claahsen-van der Grinten H., Otten B., Sweep F. et al.: Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *Fertil. Steril.*, 2007;88(3), 5-8.
- Grinspon R., Rey R.: Anti-müllerian hormone and Sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm. Res. Paediatr.*, 2010;73, 81-92.
- Aksglaede L., Sorensen K., Boas M. et al.: Changes in anti-müllerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95(12), 5357-5364.
- Rey R., Belville C., Nihoul-Fekete C. et al.: Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999;84(2), 627-631.
- Ziora K., Borawska-Dziadek E., Oświęcimska J. et al.: Analiza stanu somatycznego i rozwoju płciowego chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy oraz określenie częstości występowania u nich guzów typu *testicularrest tumor* oraz *ovarianrest tumor*. *Endokrynol. Ped.*, 2015;14 (51), 19-36.
- MacNaughton J.A., Bangah M.L., McCloud P.I. et al.: Inhibin and age in men. *Clin. Endocrinol.*, 1991;35, 341-346.
- Bercovici J.P., Fiet J., Gibault L. et al.: Testicular adrenal rest tumors in salt wasting congenital adrenal hyperplasia (*in vivo* and *in vitro* studies). *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2005;93, 67-72.
- Andersson A.M., Juul A., Petersen J. et al.: Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone and estradiol levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997;82(12), 3976-3982.
- Tiitinen A., Valimäki M.: Primary infertility in 45-year-old man with untreated 21-hydroxylase deficiency: successful outcome with glucocorticoid therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87(6), 2442-2445.
- Wallach J.: Choroby układu wewnątrzwydzielniczego. W: Franek E., Kokot F., Pietruszczuk M. red. wyd. pol. Interpretacja badań laboratoryjnych. Medipage, Warszawa 2011, 902-903.