

Endokrin kórképek előfordulása és társulása *in vitro* fertilizációs programban részt vevő nők körében

Herman Tünde dr.¹ ■ Csehely Szilvia dr.²
 Orosz Mónika dr.² ■ Bhattoa Harjit Pal dr.³ ■ Deli Tamás dr.²
 Török Péter dr.² ■ Jakab Attila dr.²

¹Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Asszisztált Reprodukciós Centrum, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

Bevezetés: Az endokrin betegségekhez társuló ovulációs diszfunkció gyakori vezető vagy társuló oka a női infertilitásnak, de optimális reprodukciós korban oki vagy ovulációindukciós kezeléssel többnyire rendezhető a fertilitás. Az *in vitro* fertilizációs (IVF-) kezelések vezető indikációi jelenleg az andrológiai és a női életkorból adódó, petefészekeredetű infertilitás, de egyéb endokrin diszfunkció társulása befolyásolja a kezelési eredményeket.

Célkitűzés: Az endokrin betegségek gyakoriságának vizsgálata az IVF-programban részt vevő párok nőtagjainál.

Módszer: Az IVF-program előtti alkalmassági vizsgálatok során a vezető indikációtól függetlenül részletes endokrinológiai kivizsgálást végeztünk 231 nőnél (átlagéletkor 34 év). A vizsgálatok kiterjedtek a hypothalamus- és petefészek-funkcióra, a pajzsmirigyfunkcióra és pajzsmirigy-autoimmunitásra, a mellékvese-funkcióra, a szénhidrát-anyagcserére és az inzulinrezisztenciára. Az egyes endokrin betegségek előfordulásán túl azok társulási gyakoriságát is elemeztük.

Eredmények: Az IVF vezető javallatainak megoszlása megfelelt a nemzetközi tendenciáknak, endokrin jellegű volt 87 esetben (37,6%; csökkent petefészek-tartalék: 55 eset és krónikus anovuláció: 32 eset). Társuló endokrin eltérést 141 esetben találtunk, így összesen 161 nőt érintett az endokrin diszfunkció (69,7%; átlagéletkor 35 év). Az endokrin diszfunkciók előfordulása gyakorisági sorrendben: pajzsmirigy-diszfunkció (32,5%), csökkent petefészek-tartalék (23,8%), pajzsmirigy-autoimmunitás (22,5%), polycystás ovarium szindróma (15,6%), inzulinrezisztencia (22,5%), elhízás (23,8%), hyperprolactinaemia (13,4%). Az endokrin betegségek társulása minden kórkép esetében fellelhető volt. Hypogonadotrop hypogonadismus 2, congenitalis adrenalis hyperplasia 1 esetben fordult elő. Nem találtunk endokrin eltérést 70 esetben (30,3%).

Következtetés: Vizsgálatunk igazolja az endokrin diszfunkciók halmozott megjelenését és gyakori társulását az IVF-program résztvevőinél, bármely indikáció esetén. A részletes endokrin kivizsgálás és az IVF-kezelést végzők endokrin jártassága hozzájárulhat az IVF-kezelés sikerességéhez.

Orv Hetil. 2022; 163(18): 712–719.

Kulcsszavak: infertilitás, *in vitro* fertilizáció, endokrin betegségek, ovarium-diszfunkció, pajzsmirigy-diszfunkció

Prevalence and association of endocrine disorders in women participating in an *in vitro* fertilization program

Introduction: Ovulatory dysfunction associated with endocrine diseases is a common leading or associated cause of female infertility, but at optimal reproductive age, causal or ovulation-induction treatment can usually settle fertility. The leading indications for *in vitro* fertilization (IVF) treatments are currently andrological and originated from age-related ovarian infertility, but other accompanying endocrine dysfunctions affect treatment outcomes.

Objective: To investigate the incidence of endocrine diseases in female members of couples participating in IVF program.

Method: During aptitude tests prior to the IVF program, from the leading indication independently, a detailed endocrinological examination was performed in 231 women (mean age: 34 years). The studies of hypothalamic and ovarian function, thyroid function and thyroid autoimmunity, adrenal function, carbohydrate metabolism and insulin resistance were covered. In addition to the incidence of each endocrine disease, the frequency of their association was analyzed.

Results: The distribution of IVF lead indications was in line with the international trends, it was endocrine nature in 87 cases (37.6%; decreased ovarian reserve in 55 cases and chronic anovulation in 32 cases). Associated endocrine

abnormalities were found in 141 cases, and a total of 161 women was affected by endocrine dysfunction (69.7%; mean age: 35 years). Endocrine dysfunction incidences in order of frequency were thyroid dysfunction (32.5%), diminished ovarian reserve (23.8%), thyroid autoimmunity (22.5%), polycystic ovarian syndrome (15.6%), insulin resistance (22.5%), obesity (23.8%), hyperprolactinemia (13.4%). The endocrine disease associations were found in all of the cases above. Hypogonadotropic hypogonadism occurred in 2 cases, congenital adrenal hyperplasia occurred in 1 case. No endocrine abnormalities were found in 70 cases (30.3%).

Conclusion: Our study confirms the cumulative appearance of endocrine dysfunctions and frequent association in IVF participants with any lead indication. The detailed endocrine examination and proficiency/skill in reproductive endocrinology of IVF practitioners may contribute to IVF treatment success.

Keywords: infertility, *in vitro* fertilization, endocrine system diseases, gonadal disorders, thyroid diseases

Herman T, Csehely Sz, Orosz M, Bhattoa Harjit P, Deli T, Török P, Jakab A. [Prevalence and association of endocrine disorders in women participating in an in vitro fertilization program]. *Orv Hetil.* 2022; 163(18): 712–719.

(Beérkezett: 2021. augusztus 5.; elfogadva: 2021. október 18.)

Rövidítések

ACTH = (adrenocorticotrop hormone) adrenokortikotrop hormon; AMH = anti-Müller-hormon; ART = asszisztált reprodukciós technológia; aTG = tireoglobulin-antitest; aTPO = tireoperoxidáz-antitest; BMI = (body mass index) testtömegindex; CAH = congenitalis adrenalis hyperplasia; DHEAS = dehidroepiandroszteron-szulfát; DOR = (diminished ovarian reserve) csökkent petefészkek-tartalék; E2 = (estradiol) ösztradiol; FSH = folliculusstimuláló hormon; fT3 = (free triiodothyronine) szabad trijód-tironin; fT4 = (free thyroxine) szabad tiroxin; GH = (growth hormone) növekedési hormon; GnRH = (gonadotropin-releasing hormone) gonadotropinfel szabadító hormon; HOMA = (homeostasis model assessment) homeostasismodell értékelése; ICSI = intracitoplazmatikus spermiuminjektálás; IVF = *in vitro* fertilizáció; LH = luteinizáló hormon; MR = mágneses rezonancia; NIH = (National Institutes of Health) az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete; OGTT = (oral glucose tolerance test) terheléses vércukorvizsgálat; PCOM = polycystás ovarium morfológia; PCOS = polycystás ovarium szindróma; PRL = prolaktin; SHBG = (sex hormon-binding globulin) nemihormon-kötő globulin; TRAK = TSH-receptor-ellenes antitest; TRH = (thyrotropin-releasing hormone) tireotropinfel szabadító hormon; TSH = tyreoidestimuláló hormon

Az infertilitás a gyermekekre vágyó párok 15–20%-át érinti, Magyarországon 200 ezer pár lehet érintett [1]. Az infertilitás a nők megközelítőleg 13%-át, a férfiak 10%-át érinti. Az *in vitro* fertilizáció (IVF) klasszikus indikációját korábban a női reprodukciós traktus anatómiai rendellenességei (petevezeték-elzáródás, endometriosis) jelentették, majd az intracitoplazmatikus spermiuminjektálás (ICSI) bevezetésével hatékony módszerré vált a mind gyakoribb andrológiai eredetű meddőség kezelésére is. A késői gyermekvállalás emelkedésével mára szintén meghatározóvá vált az életkorral csökkenő női fertilitás az IVF-programba kerülőknél, aminek hátterében a petefészkek egészséges tüszőállományának progresszív csökkenése áll. A magasabb életkor ugyanakkor egyéb beteg-

ségek gyakoribb előfordulásával jár, melyek szintén kedvezőtlenül hatnak a reprodukciós folyamatokra, s különösen igaz ez az endokrinológiai kórképekre.

Napjainkban az asszisztált reprodukciós technológiák (ART) vezető indikációi gyakorisági sorrendben: andrológiai ok (35%), csökkent petefészkek-tartalék (diminished ovarian reserve, DOR) (30%), petevezeték-elzáródás (14%), ovulációs diszfunkció (14%), endometriosis (9%), uterinalis ok (5%). Vezető okként női és férfítényező együttes előfordulása 18%-ban, társuló női faktorok 11%-ban, egyéb ismert okok 13%-ban szerepelnek, míg 12%-ban az infertilitás oka ismeretlen [2, 3].

Az endokrin betegségek a direkt vagy indirekt hatásai következtében a leggyakrabban anovulációt okozva tehetőek felelőssé az infertilitásért, mely az endokrin háttér rendezésével és ovulációindukciós eljárásokkal többnyire kezelhető. Az ovulációs diszfunkciót, krónikus anovulációt okozó endokrin eltérések (hypogonadotrop hypogonadismus, polycystás ovarium szindróma – PCOS, inzulinrezisztencia, pajzsmirigy-diszfunkció, hyperprolactinaemia, congenitalis adrenalis hyperplasia – CAH) önmagukban nem képezik az IVF indikációját, de társulásuk rontja az IVF prognózisát. Önálló, IVF-indikációt képező endokrin eltérés a DOR, melynek előfordulása az életkorral emelkedik, prevalenciája pedig 2003 és 2015 között 10%-ról 30%-ra növekedett az USA-ban az IVF-re jelentkezők között [4, 5].

A pajzsmirigy betegségei közül a hypothyreosis prevalenciája 3–4,5% a reprodukciós korú nők körében [6, 7]. A hypothyreosis a reprodukciós korú nők irreguláris menstruációjának, krónikus anovulációjának, infertilitásának hátterében gyakran felfedezhető. A megfelelő jóellátottságú területeken a hypothyreosis hátterében a leggyakrabban a pajzsmirigy krónikus autoimmun gyulladása áll, melynek előfordulása a reprodukciós korú nők körében 4–8,5%, de az életkorral emelkedve menopausában akár a 20%-ot elérheti [8, 9]. Thyreoidea-autoimmunitás mellett csökken a teherbe esés esélye, és magasabb vetelési aránnyal számolhatunk [10]. A Hashimoto-

thyreoiditis prevalenciája világszerte 8% és 14% közé tehető a reprodukív korú nők körében [11]. Az IVF-központok beteganyagában a thyreoida-autoimmunitás előfordulási gyakorisága még magasabb, 20% körüli [12].

A krónikus anovuláció hátterében a legtöbbször a multifaktoriális eredetű PCOS, ritkábban hypogonadotrop hypogonadismus vagy CAH áll. A PCOS a reprodukív korú nők leggyakoribb endocrinopathiája és a női infertilitás vezető oka [13], a diagnosztikus kritériumoktól függő prevalenciával: a NIH-kritériumok alkalmazása esetén 4–10% az USA-ban [14], míg a rotterdami kritériumokat használva akár 20% is lehet, földrajzi és etnikai eltérésekkel [15]. Bár az ovuláció gyógyszeres kezeléssel többnyire visszaállítható, ART esetén az etiológiai háttér rendezése nélkül a sikeresség csökken.

A hatályos hazai szakmai irányelv szerint az infertilitás kivizsgálása során általánosan javasolt vizsgálatok közé tartozik a petefészkek funkcionális vizsgálata (a ciklus 1–3. napján FSH, LH, E2 és/vagy a ciklusnaptól függetlenül AMH-meghatározás és/vagy a ciklus eleji antralis folliculusszám meghatározása), valamint a PRL- és TSH-meghatározás [1]. További endocrinológiai vizsgálatok egyéni megfontolás tárgyát képezhetik. Amennyiben felfedezésre kerül endokrin betegség az infertilitás kivizsgálása során, annak rendezése többnyire a fertilitás helyreállítását és a fogamzást is eredményezi. Sok esetben azonban az IVF-kezelés vezető, nem endokrin indikációja mellé társul endokrin kórkép, mely kedvezőtlenül befolyásolhatja a beavatkozás sikerességét. Az IVF-programokban részt vevő nők életkorának emelkedésével ezek jelentősége is növekedik.

Hazánkban mindeddig nem született felmérés az egyes endocrinológiai betegségek előfordulására vonatkozóan az IVF-programba kerülő nők körében. Jóllehet az IVF-programokban a DOR és az ovulációs diszfunkció a vezető indikációk között szerepel, az egyes egyéb endokrin eltérések prevalenciája nem ismert. A jelen tanulmány célja az endokrin betegségek előfordulási gyakoriságának vizsgálata az IVF-programba kerülő nőknél.

Módszerek

231, IVF-kezelésre jelentkező pár nőtagjának (átlagéletkor: 34 év, tartomány 21–44 év) részletes endocrinológiai vizsgálatát végeztük. Túlsúlyt 25-ös BMI felett, elhízást 30-as BMI felett állapítottunk meg. Az IVF javallatától függetlenül az előírt alkalmassági vizsgálatokkal párhuzamosan elvégeztük a következő endocrinológiai vizsgálatokat: a ciklus 2–4. napján az FSH, LH, E2, PRL, illetve szükség szerint a makro-PRL, TSH, fT3, fT4, aTPO, aTG, összeszteron, éhomi glükóz és inzulin, AMH szérumszintjének meghatározása. Emelkedett szteronszint vagy klinikai hyperandrogenismus esetén egyéb androgén hormonok (DHEAS, androsztendion, 17-hidroxi-progeszteron) szintjének és az SHBG-nek a mérése is megtörtént. A menstruáció

után részletes kismencedei ultrahangvizsgálat keretében AFC-mérést és a petefészkek ultrahang-morfológiájának részletes leírását végeztük DOR vagy polycystás ovarium morfológia (PCOM) megállapítására. Rendszeres menstruációs ciklusok hiányában vagy amenorrhoea mellett a vizsgálatok ciklusnaptól függetlenül készültek. Rögzítettük a betegek már beállított endocrinológiai terápiáját.

Pajzsmirigyfunkciós laboreltérések esetén nyaki ultrahang végzése, illetve csökkent TSH esetén ($<0,35$ mU/l) TRAK-mérés történt.

A pajzsmirigybetegségek körébe a (szubklinikai) hypothyreosist, Hashimoto-thyreoiditist, hyperthyreosist és a pajzsmirigy göbös vagy daganatos betegségeit vettük. Thyreoida-autoimmunitást a tireoperoxidáz-antitest (aTPO) vagy a tireoglobulin-antitest (aTG) emelkedett értéke alapján véleményeztünk, a helyi laboratóriumi határértékek alapján (aTPO >16 U/ml, aTG >60 U/ml) [16]. A thyreoida-autoimmunitást euthyreosissal és normális pajzsmirigy-ultrahangképpel nem soroltuk a pajzsmirigybetegségek közé, azzal a kiegészítéssel, hogy az IVF-kezelés előtt és alatt a javasolt TSH-célérték 2,5 mU/l alatti legyen, és a kezelést ennek megfelelően módosítottuk. A hypothyreosis és a szubklinikai hypothyreosis megállapítása az érvényben lévő klinikai ajánlások [16, 17] szerint történt (TSH cut-off $>4,0$ mIU/l), normális T4 esetén két TSH-mérést értékelve. Hashimoto-thyreoiditist a pajzsmirigy-autoimmunitáshoz társult (szubklinikai) hypothyreosis vagy jellemző pajzsmirigy-ultrahangkép alapján mondtunk ki. Pajzsmirigy-autoimmunitás esetén a stimulációs kezelés elkezdésével metilprednizolon- (16 mg/nap) terápiát kezdtünk az immunológiai status optimalizálására [18].

A PCOS diagnózisának felállítása a rotterdami kritériumok szerint történt [19], figyelembe véve más társaságok újabb kiegészítéseit [20, 21]; a PCOM-ultrahangleírásnál is a rotterdami konszenzusajánlásban megfogalmazott elvárásokat vettük figyelembe.

A DOR diagnózisának felállítása a bolognai kritériumoknak megfelelően történt női nemi hormonok (FSH, LH, E2), AMH és AFC együttes meghatározásával [22]. Csökkent AFC ultrahang-diagnózisa került megállapításra 4-nél kevesebb, ábrázolható antralis folliculus (petefészkenként) esetén, az életkorra igazított nomogram figyelembevételével [23]. A PCOM ultrahang-diagnózisának alapját a rotterdami kritériumok kapcsán leírtak adták.

A hyperprolactinaemia diagnózisát emelkedett PRL-érték esetén a makro-PRL arány ismeretében állítottuk fel; 100 ng/mL feletti értéknél sella-MR-vizsgálatot kértünk.

Az inzulinrezisztencia megállapításához emelkedett HOMA-index esetén (>2) terheléses vércukorvizsgálatot (OGTT hárompontos inzulinmeghatározással) végeztünk. Elfogadott diagnosztikus konszenzus hiányában azt az ajánlást vettük alapul, mely szerint inzulinrezisztenciáról van szó 80 feletti 120 perces érték, súlyos inzulinrezisztenciáról 300 feletti 120 perces érték esetén

[24], vagy ha az OGTT során a 60 perces inzulin $>10\times$, illetve a 120 perces $>5\times$ nagyobb a kiindulásinál. A csökkent glükóztolerancia, a diabetes mellitus megállapítása a tankönyvi ajánlások szerint történt.

A centrális hypogonadotrop hypogonadismus differenciáldiagnosztikája az agyalapi mirigy hormonelválasztásának (FSH, LH, TSH, ACTH, GH, PRL) meghatározásával, koponya- és sella-MR-vizsgálatokkal történt.

Hiperandrogén tünetek és emelkedett 17-hidroxi-progeszteron eseteiben ACTH-stimulációs tesztet végeztünk CAH irányában.

Statisztikai módszerek

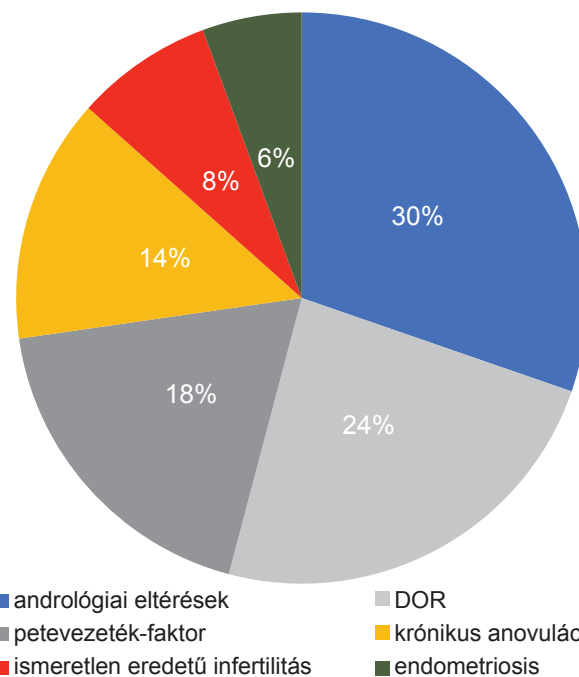
A kategorikus változók leíró statisztikai jellemzését az egyes kategóriák abszolút és relatív gyakorisága, a folytonos változókét elemszám, valamint szimmetrikus eloszlás esetén számtani átlag és szórás, aszimmetrikus esetben medián és interkvartilis terjedelem paraméterekkel végeztük. A betegcsoportok összehasonlításakor az endokrinológiai szempontból eltérést nem mutató betegeket tekintettük referenciacsoportnak; korrigálatlan összehasonlításra kategorikus változók esetén Fisher-féle egzakt próbát, folytonosak esetén Student-féle kétmintás t-próbát (szimmetrikus eloszlás esetén) vagy Wilcoxon-féle rangösszegpróbát használtunk. A statisztikai szignifikanciának az elemzések során alkalmazott küszöbértéke $p = 0,05$ volt.

A kutatást a Debreceni Egyetem Klinikai Központjának Regionális Kutatásetikai Bizottsága és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (DE RKEB/IKEB-nél 5684-2021).

Eredmények

Az IVF indikációinak megoszlása és egyéb endokrin eltérések társulása

A vizsgálat résztvevőinél az IVF vezető indikációját gyakorisági sorrendben andrológiai eltérések ($n = 70$; $<30,3\%$), DOR ($n = 55$; $23,8\%$), petevezeték-faktor ($n = 43$; $18,6\%$), krónikus anovuláció ($n = 32$; $13,8\%$), ismeretlen eredetű infertilitás ($n = 18$; $7,7\%$) és endometriosis ($n = 13$; $5,6\%$) képezte (1. ábra). Endokrinológiai volt a vezető indikáció $37,5\%$ -ban (87 eset, DOR vagy anovuláció), de további 32% -ban (74 eset) is találtunk endokrin eltérést, így összesen 161 nő volt érintett



1. ábra | Az IVF-kezelések javallatainak százalékos megoszlása a vizsgált beteganyagban
DOR = csökkent petefészek-tartalék; IVF = *in vitro* fertilizáció

vezető IVF-indikációt képező vagy társuló endokrin diszfunkcióval ($69,7\%$; átlagéletkor: 35 év, tartomány: 22–44 év) (1. táblázat). Egy vagy több társuló endokrinológiai eltérést 141 esetben találtunk. Endokrinológiai szempontból 70 beteg negatív volt (átlagéletkor: 32 év, tartomány: 21–44 év). A két csoport az életkor vonatkozásában különbözött ($p = 0,002$).

Egyes endokrinológiai kórképek prevalenciája az IVF-programban részt vevő nők körében

A vizsgálatban részt vevők ($n = 231$) $32,5\%$ -ánál pajzsmirigybetegség ($n = 75$) volt dokumentálható. Az antitestpozitivitással igazolt thyreoida-autoimmunitás előfordulási gyakorisága $22,5\%$ ($n = 52$) volt. A betegek $23,8\%$ -ánál csökkent ovariumrezerv (DOR, $n = 55$), $22,5\%$ -ánál inzulinrezisztencia ($n = 55$), $15,6\%$ -ánál PCOS ($n = 35$), $35,93\%$ -ánál túlsúly vagy elhízás ($n = 83$), $13,4\%$ -ánál hyperprolactinaemia ($n = 31$), $1,24\%$ -ánál centrális eredetű hypogonadotrop hypogonadismus ($n = 2$), $0,62\%$ -ánál CAH ($n = 1$) igazolódott (2. táblázat).

1. táblázat | Az IVF-kezelések ($N = 231$) vezető javallathoz társuló, attól független endokrinológiai eltérések előfordulási gyakorisága

Vezető javallat	Andrológia $n = 70$ 30,3%	DOR $n = 55$ 23,8%	Petevezeték $n = 43$ 18,6 %	Anovuláció $n = 32$ 13,8%	Ismeretlen $n = 18$ 7,79%	Endometriosis $n = 13$ 5,6%
Társuló endokrin betegség	$n = 36$ 51,4%	$n = 39$ 76,4%	$n = 21$ 48,9%	$n = 28$ 87,5%	$n = 12$ 6,7%	$n = 5$ 38,6%

DOR = csökkent petefészek-tartalék; IVF = *in vitro* fertilizáció

2. táblázat | Az endokrinológiai betegségek prevalenciája az IVF-kezelésben részesülőknél. A gyakori társulások miatt az egyes betegségek előfordulási gyakoriságának összessége meghaladja a 100%-ot

Pajzsmirigybetegség n = 75	DOR n = 55	Hashimoto- thyreoiditis n = 52	PCOS n = 35	IR n = 52	Túlsúly n = 55 Obes: 28	HPRL n = 31	HH n = 2	CAH n = 1	Nincs endokrin eltérés n = 70
32,5%	23,8 %	22,5%	15,6%	22,5%	35,93% Obes: 12,1%	13,4%	1,24%	0,62%	30,30%

CAH = congenitalis adrenalis hyperplasia; DOR = csökkent petefészek-tartalék; HH = hypogonadotrop hypogonadismus; HPRL = hyperprolactinaemia; IR = inzulinrezisztencia; IVF = *in vitro* fertilizáció; PCOS = polycystás ovarium szindróma

3. táblázat | Az egyes pajzsmirigybetegségek (n = 75) megoszlása

A pajzsmirigybetegség típusa	TAI (-) Szubklinikai hypothyreosis n = 8/75	TAI (-) Hypothyreosis n = 10/75	TAI (+) Hashimoto- thyreoiditis 52/75	Graves-Basedow- kór 3/75	Akut thyreoiditis n = 1/75	Carcinoma n = 1/75
Prevalencia	10,66%	13,33%	69,3%	4%	1,3%	1,3%

TAI = thyreoidea-autoimmunitás

Pajzsmirigybetegség

A pajzsmirigybetegséggel bírók az endokrinológiai eltéréssel rendelkezők csaknem felét teszik ki (n = 75; 46,6%); ezek között a leggyakrabban autoimmun thyreoiditist (Hashimoto-thyreoiditis) találtunk (n = 52; 69,3%). A pajzsmirigybetegségek előfordulását és megoszlását a 3. táblázat mutatja. A Hashimoto-thyreoiditises betegek 64%-ánál találtunk egy vagy több egyéb endokrinológiai eltérést: DOR 26,9%-ban, inzulinrezisztencia 30,8%-ban, hyperprolactinaemia 15,4%-ban, PCOS 13,5%-ban fordult elő társulásként. A hypothyreosisos betegek átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezőkhöz képest (p = 0,0001). A BMI vonatkozásában nem találtunk szignifikáns különbséget a kontrollcsoportéhoz viszonyítva.

Csökkent petefészek-tartalék

A DOR-betegek a teljes beteganyag 23,8%-át tették ki, ez az endokrinológiai eltéréssel rendelkezők 34,16%-a. DOR esetén polyglandularis endocrinopathia irányú kivizsgálást végeztünk, és 70,9%-ban találtunk egyéb endokrin eltérést (n = 39). A betegek 38,18%-ában pajzsmirigybetegség (n = 21), 25,45%-ában autoimmun thyreoiditis (n = 14), 18,18%-ában inzulinrezisztencia (n = 10), 10%-ában hyperprolactinaemia (n = 6) társult. 29,1%-ban nem találtunk a DOR mellett egyéb endokrinológiai eltérést. A DOR-betegek átlagéletkora 38,16 évnek adódott, szignifikánsan magasabb volt, mint az endokrinológiai eltéréssel nem rendelkezőké (p < 0,0001). A BMI-t illetően nem volt szignifikáns különbség az egészségesekhez képest.

Inzulinrezisztencia

Inzulinrezisztencia (n = 52) a teljes beteganyag 22,5%-ában, az endokrinológiai betegek 32,3%-ában volt igazolható. Az inzulinrezisztencia a leggyakrabban PCOS-sel társult (n = 24; 46,2%), de Hashimoto-thyreoiditis (n = 10; 19,2%) és DOR mellett (n = 16; 30,8%) is gyakran előfordult. Az inzulinrezisztencia eseteiben a betegek átlagéletkora 34 évnek és átlag-BMI-je 28,08-nak adódott.

Polycystás ovarium szindróma

A PCOS-betegek (n = 35) a teljes beteganyag 15,15%-át, az endokrinológiai beteganyag 21,7%-át adták. Az inzulinrezisztencia, mely a kórkép gyakori társulása, 68,6%-ban volt jelen (n = 24). A petefészek működési zavarával járó kórképhez 40%-ban társult pajzsmirigybetegség (n = 14), 20%-ban ez Hashimoto-thyreoiditis volt (n = 7). Hyperprolactinaemia 17,14%-ban volt jelen (n = 6). A PCOS-betegek életkora alacsonyabb volt, mint az egészséges pácienseké (átlag 29,9 év; p < 0,0001), 54%-uknak azonban 25 feletti BMI-je volt (átlag: 27,6), ellentétben az egészséges IVF-betegek átlagosan 22,8-as BMI-jével (p = 0,001).

Hyperprolactinaemia

A hyperprolactinaemia a teljes beteganyag 13,4%-át, az endokrinológiai beteganyag 19,25%-át érinti (n = 31). A hyperprolactinaemiás betegek 12,9%-ánál találtunk sella-MR-vizsgálat során hypophysis-microadenomát (n = 4). A hyperprolactinaemiás betegek 45%-ában fordult elő pajzsmirigybetegség (n = 14), ez 15,38%-ban Hashimoto-thyreoiditis volt (n = 8). PCOS és DOR

egyaránt 19,4%-ban társult ($n = 6$ és $n = 6$). Szintén 19,4%-ban ($n = 6$) a PRL-túltermelés háttérben gyógyszeres terápia állt (antiepileptikum-terápia 1 eset, antidepresszáns terápia 2 eset, antihipertenzív terápia 3 eset). A hyperprolactinaemiára a betegek 48,38%-ánál nem találtunk egyértelmű okot, így ezeket funkcionális hyperprolactinaemiásoknak tekintjük. Sem az életkorban, sem a BMI-ben nem találtunk szignifikáns különbséget az endokrin kórképpel nem érintettekhez képest.

Hypogonadotrop hypogonadismus

Centrális eredetű hypogonadotrop hypogonadismust 2 betegünk esetében diagnosztizáltunk: az egyik esetben a hypothalamus neuronjait érintő craniopharyngeoma, a másik esetben a hypophysist érintő partialis empty sella került leírásra [19].

Congenitalis adrenalis hyperplasia

CAH irányában 3 beteg kivizsgálását kezdtük meg, de a ritka kórkép csak 1 beteg esetében igazolódott, andrológiai vezető indikációhoz társulva.

Megbeszélés

Az IVF-programban részt vevő nők esetén a vezető IVF-indikációk megoszlása vizsgálatunkban lényegében megfelel a nemzetközi tendenciáknak [2, 3]; a leggyakoribb a férfieredetű és a DOR-eredetű infertilitás, melyeknél jóval ritkábbak a korábbi évtizedekben vezető okok, mint például a petevezeték-diszfunkció vagy az endometriosis. A friss irodalmi adatoknak szintén megfelelően a vezető IVF-indikációk között a DOR és az anovulációs diszfunkció mint endokrin kórkép az esetek bő egyharmadában (37,8%) szerepelt. Vizsgálatunkban a vezető endokrin és nem endokrin IVF-indikációhoz egyaránt nagy számban társult egyéb endokrinológiai eltérés. Eredményeink alapján a női endokrin betegségek előfordulása az IVF-programban részt vevőknél lényegesen meghaladja a reprodukciós korban lévő nők populációs átlagát. Összességében, részletes multiendokrin kivizsgálás során betegeink bő kétharmadánál (69,7%) találtunk a vezető indikációt képező vagy ahhoz társuló endokrin eltérést.

Kiemelt figyelmet érdemel, hogy az andrológiai okok miatt kezdeményezett IVF-esetek 22,4%-ában dokumentáltunk endokrin eltérést a női oldalon. Hasonlóan, a női eredetű infertilitás esetén a DOR-on túl is feltűnően nagy arányban fordult elő társuló pajzsmirigybetegség, inzulinrezisztencia, PCOS és hyperprolactinaemia. Mindez részben magyarázható a betegek magasabb életkorával. Az IVF-programban részt vevő nők átlagéletkora összességében is 34 év, endokrin eltérés esetén még magasabb (35 év), és szignifikánsan különbözik az endokrin szempontból egészséges nőktől (32 év). Másik

okként feltételezhetjük, hogy az endokrin eltérés az IVF vezető okának megnevezett kórképhez csendesen társulva szerepet játszik az infertilitás kialakulásában, és ezért gyakrabban van jelen ebben a betegcsoportban. Harmadik okként szerepelhet még, hogy a rutin endokrin kivizsgálás miatt a szubklinikai eltérések nagyobb eséllyel kerülnek felismerésre és kezelésre.

A zavartalan peteérési és implantációs folyamatok alapvető feltétele a hypothalamus–hypophysis–ovarium tengely összehangolt működése mellett az egyéb belső elválasztású mirigyek megfelelő működése: már kismértékű diszfunkció is a fertilitás romlását okozza. Ismeretes, hogy a fertilitást és a terhesség kimenetelét kedvezőtlenül befolyásoló egyes endokrin eltérések – mint például a pajzsmirigybetegségek, az inzulinrezisztencia, a hyperprolactinaemia – az életkorral emelkedő gyakorisággal fordulnak elő. Egyedül a PCOS-sel találkozunk gyakrabban a fiatalabb korosztályban. Ezek önmagukban ritkán okai az IVF-nek, de az endokrin eltérés felismerése és rendezése kedvezően befolyásolhatja az IVF-kezelés eredményességét, valamint a terhesség optimális kimenetelét. Adatainkból az is egyértelmű, hogy az endokrin eltérések társulása is igen gyakori, ezért sokszor a kezelésnek is több lábón kell állnia. Ritka endokrin kórképek előfordulásával is számolni kell, anyagunkban ilyen a változatos etiológiájú hypogonadotrop hypogonadismus és a CAH, melyek szakértő endokrinológiai támogatást és ellenőrzést igényelnek mind az asszisztált reprodukció, mind a terhesség során [19].

Csakúgy, mint a reprodukciós korú női populációban, a pajzsmirigy betegségei a leggyakoribb endokrinológiai eltérések az IVF-programban részt vevő nők körében is. A szubklinikai hypothyreosistól a pajzsmirigy autoimmun betegségein (Hashimoto-thyreoiditis, Graves-Basedow-kór) át beteganyagunkban akut thyreoiditisszel és papillaris pajzsmirigy-carcinomával is találkoztunk. A pajzsmirigybetegség meglete negatív irányban befolyásolta a terhesség bekövetkezését az IVF-program során [11, 12].

A thyreoidea-autoimmunitás a szubklinikai vagy klinikai hypothyreosis leggyakoribb oka, és nőkben gyakoribb idiopathiás infertilitásban [10]. A Hashimoto-thyreoiditis gyakori társulása DOR-ral, inzulinrezisztenciával, hyperprolactinaemiával és PCOS-sel az IVF-betegek körében is megfigyelhető, az esetek kétharmadában (64%) dokumentáltuk. Ismeretes, hogy a thyreoidea-autoimmunitást mutató betegek esetében gyakrabban fordulnak elő infertilitásért felelős kórképek, mint például az endometriosis [25] és a PCOS [26]. A Hashimoto-thyreoiditis DOR-ral való társulásának alapját a legelfogadottabb feltételezés szerint a több szervet érintő autoimmunitás adja. Ezt alátámasztja, hogy a DOR-esetek 70%-ában találtunk társuló endokrin diszfunkciót, melyek többségét pajzsmirigybetegség és az azzal összefüggésben alkalmanként fellépő hyperprolactinaemia adta. Hypothyreosisban a magas TRH-szint a PRL termelésére is serkentő hatással van. Az alacsony pajzsmi-

rigyhormon-szint közvetett módon is hatást gyakorol a szteroidgenesisre és a szexuálszteroidok szabadon keringő mennyiségére, az SHBG termelődésén és működésén keresztül.

Az inzulinrezisztencia közel 20%-os jelenléte is több összefüggést feltételez. Az inzulinrezisztencia-esetek közel fele PCOS-sel társul, és a PCOS-esetek közel 70%-ában jelen van. Ez jól ismert metabolikus kapcsolat, amelynél az inzulinrezisztencia a PCOS oka, nem pedig következménye. Gyakran van jelen azonban a Hashimoto-thyreoiditis és a DOR eseteiben vagy akár önmagában PCOS nélkül, ami inkább az életmóddal magyarázható. Az inzulin az LH-hatás erősítésével és LH-szinergistaként egyrészt direkt módon stimulálja a petefészek androgéntermelését, másrészt a hepaticus SHBG-előállítás gátlásával indirekt módon emeli a keringő szabad androgének mennyiségét. A két hatás együttes eredője az androgének perifériás aromatizációja miatt folyamatosan magas ösztrogénszint és a krónikus anovuláció [2].

A hyperprolactinaemia az IVF-beteganyag 13–14%-ában fordult elő, közel felerészben pajzsmirigy-diszfunkcióhoz kötötten, harmadrészben pedig hypophysismicroadenoma és gyógyszerindukció következtében. A hyperprolactinaemia közvetlen hatásaként sérül a GnRH hypothalamicus szekréciójának pulzációja, ami miatt a folliculogenesis is zavart szenved, következményes anovulációval vagy a lutealis fázis elégtelenségével. A magas PRL-szint abnormális implantációt és nem megfelelő embriófejlődést is okozhat. Már az átmeneti hyperprolactinaemia is kedvezőtlen hatással lehet az IVF-kezelés eredményességére [27].

Számolni kell ritka endokrin kórképek előfordulásával is: beteganyagunkban CAH, craniopharyngeoma és empty sella okozta centrális hypogonadotrop hypogonadismus fordult elő, ennek tisztázása és a beteg IVF-programba való felkészítése is nőgyógyász endokrinológus közreműködését igényli [28].

Vizsgálatunk erőssége, hogy jelen tudásunk szerint sem hazai, sem nemzetközi viszonylatban nem történt még felmérés, mely az IVF-indikációhoz társuló endokrin diszfunkciók átfogó előfordulását vizsgálja. Megfigyeléseink kellően magas betegszámon végzett részletes és egységes endokrinológiai kivizsgáláson alapulnak. Az eredményeket esetlegesen befolyásoló tényezőként felvethető, hogy ezen betegek IVF előtti kivizsgálását és ellátását endokrinológiai szakképesítéssel is rendelkező nőgyógyász végezte, ami hatással lehet a felfedezési gyakoriságra. Eredményeinket kismértékben torzíthatja, hogy a hypothyreosis egyrészt mérsékelt hyperprolactinaemiát és inzulinrezisztenciát vonhat maga után, másrészt a következményes tartós anovuláció PCOS-nek megfelelő tünetegyüttest produkálhat, így ezek társulása ok-okozati.

Megfelelő endokrinológiai terápiás korrekciót követően sor került az IVF-kezelésekre. A jelen közleményben

a különböző endokrinológiai eltérések előfordulási gyakoriságát és társulását vizsgáltuk. Az IVF-kezelések eredményeinek részleteit az egyes csoportokban egy külön feldolgozásban mutatjuk majd be, amelyben részletesen elemezzük az endokrinológiai betegcsoportok életkorát, BMI-jét, laborparamétereit, a nyert petesejtszámot, a terhességi és vetelési rátát, a terhesség eléréséhez szükséges ciklusszámot.

Következtetések

Hazai és nemzetközi viszonylatban is újdonságnak tekinthető felmérésünk egyértelműen igazolja az endokrin diszfunkciók halmozott megjelenését és gyakori társulását az IVF-programban részt vevő nőknél. A fenti adatokra támaszkodva megalapozott véleményünk az, hogy az IVF-programban az alkalmassági vizsgálatok során hangsúlyt kell fektetni az endokrinológiai status részletes felmérésére. A legújabb hazai irányelvben [1] írtakkal egyetértésben hangsúlyozzuk annak előnyeit, ha az IVF előtti kivizsgálást és a kezelést végző nőgyógyász endokrinológiai jártassággal is rendelkezik, és így az infertilis párnak komplex ellátást tud nyújtani. A világban számos példa van arra, hogy asszisztált reprodukciós tevékenység csak megfelelő ráépített reprodukciós endokrinológiai szakképesítés birtokában végezhető. A ritka endokrin kórképek felismerése esetén az IVF-kezelés során mindenképpen endokrinológus bevonása javasolt. Az asszisztált reprodukciós kezelések intézményi és országos eredményességi statisztikáiban az elsődleges indikáción túl érdemes volna figyelemmel lenni a társuló endokrin kórképekre is.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka során a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: H. T.: Adatok gyűjtése és feldolgozása, irodalomgyűjtés, a közlemény megírása. Cs. Sz., O. M.: Irodalomgyűjtés, a kézirat elkészítése. B. H. P.: Laboratóriumi diagnosztikai hozzájárulás. D. T.: A kézirat elkészítése és véleményezése. T. P.: A kézirat elkészítése. J. A.: A vizsgálati terv, az adatok feldolgozása, a kézirat megírása, a munka koordinálása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Asszisztált Reprodukciós Centrum munkatársainak, dr. Bodnár Béla igazgatónak és dr. Tándor Zoltánnak a témában nyújtott gyakorlati segítséget és a feldolgozás elkészítéséhez nyújtott támogató hozzájárulást.

Irodalom

- [1] Ministry of Human Resources. Guideline for the evaluation of infertility and subfertility, and of the assisted reproductive technologies. [Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az infertilitás és subfertilitás kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről.] *Eü Közl.* 2021; (LXXI)4: 399–441. [Hungarian] Available from: <http://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2021/4.pdf> [accessed: October 15, 2021].
- [2] Taylor HS, Pal L, Seli E. (eds.) Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2019.
- [3] Strauss III JF, Barbieri RL, Yen SS. (eds.) Yen and Yaffe's Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management. 8th edn. Elsevier, Philadelphia, PA, 2019.
- [4] Devine K, Mumford SL, Wu M, et al. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril.* 2015; 104: 612–619. e3.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2015: assisted reproductive technology, national summary report. US Dept of Health and Human Services, Atlanta, GA, 2017.
- [6] Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid* 2007; 17: 1211–1223.
- [7] Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1853–1878.
- [8] Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3221–3226.
- [9] Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–238.
- [10] van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 532–533.
- [11] Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 775–790.
- [12] Venables A, Wong W, Way M, et al. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020; 18: 120.
- [13] Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16057.
- [14] Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3078–3082.
- [15] Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012; 27: 3067–3073.
- [16] Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, et al. 2021 European Thyroid Association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. *Eur Thyroid J.* 2021; 9: 281–295. [Erratum: *Eur Thyroid J.* 2021; 10: 268.]
- [17] Peeters RP. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2556–2565.
- [18] Litwicka K, Arrivi C, Varricchio MT, et al. In women with thyroid autoimmunity, does low-dose prednisolone administration, compared with no adjuvant therapy, improve *in vitro* fertilization clinical results? *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41: 722–728.
- [19] 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: 41–47.
- [20] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4565–4592. [Erratum: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106: e2462.]
- [21] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33: 1602–1618. Correction: *Hum Reprod.* 2019; 34: 388.
- [22] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011; 26: 1616–1624.
- [23] Almog B, Shehata F, Shalom-Paz E, et al. Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. *Fertil Steril.* 2011; 95: 663–666.
- [24] Fritz MA, Speroff L. (eds.) Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th edn. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2011.
- [25] Shigesaki N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019; 25: 486–503.
- [26] Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, et al. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect.* 2018; 7: 1158–1167.
- [27] Kamel A, Halim AA, Shehata M, et al. Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 141.
- [28] Herman T, Török P, Laganà AS, et al. *In vitro* fertilization treatment of a patient with primary partial empty sella and other co-factors. *Obstet Gynecol Cases Rev.* 2020; 7: 174.

(Jakab Attila dr.,
Debrecen, Egyetem tér 1., 4032
e-mail: ja@med.unideb.hu)