

Εξωσωματική γονιμοποίηση στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών

Κωνσταντίνος Νταφόπουλος

Στις γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) οι οποίες υποβάλλονται σε ωοθηκική διέγερση για εξωσωματική γονιμοποίηση υπάρχουν μερικά σημαντικά θέματα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να ρυθμίζονται ώστε να επιτυγχάνεται η βελτιστοποίηση του αποτελέσματος και η ασφάλεια των γυναικών. Αυτά τα θέματα περιλαμβάνουν τον προγραμματισμό του κύκλου, τη χρήση των γοναδοτροφινών, την αξιολόγηση των επιπέδων της AMH, του BMI των γυναικών και του φαινοτύπου του PCOS. Επίσης, η πιθανότητα εκδήλωσης του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS) είναι αυξημένη στο PCOS, και σήμερα υπάρχουν συγκεκριμένα πρωτόκολλα που ελαχιστοποιούν αυτόν τον κίνδυνο.

Σε PCOS γυναίκες με αραιομηνόρροια/αμηνόρροια είναι απαραίτητη η πρόκληση εμμηνορυσίας για την έναρξη της ωοθηκικής διέγερσης και για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται οι προγεστίνες και τα από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά (COCs). Όπως έδειξε μία πολυκεντρική RCT η χρήση των προγεστινών είναι προτιμότερη των COCs καθώς σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά κλινικής κύησης και γέννησης ζώντων νεογνών με εμβρυομεταφορά φρέσκων εμβρύων (Wei et al, 2017).

Όσον αφορά στη χρήση ανασυνδυασμένων ή από τα ούρα γοναδοτροπινών, δεν υπάρχει διαφορά στο ποσοστά γέννησης ζώντων νεογνών και OHSS (Kollmann et al, 2016).

Με την αύξηση των επιπέδων της AMH στην κυκλοφορία, η απάντηση στην ωοθηκική διέγερση είναι αυξημένη, δηλαδή συνοδεύεται από αύξηση του αριθμού των ληφθέντων ωαρίων και των επιπέδων της οιστραδιόλης στο αίμα (Xi et al, 2012). Ωστόσο, η αυξημένη AMH στην κυκλοφορία σχετίζεται με αυξημένες ανάγκες για διέγερση των ωοθηκών καθώς και αύξηση της συχνότητας της σοβαρής μορφής του OHSS (Kamel et al, 2018).

Επίσης, η αύξηση του BMI των γυναικών με PCOS συνοδεύεται από αρνητική επίδραση στο αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Μία ανάλυση 34.137 κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες με PCOS έδειξε ότι με την αύξηση του BMI μειώνονται τα ποσοστά εμφύτευσης και γέννησης ζώντων νεογνών, ενώ αυξάνει το ποσοστό αυτομάτων εκτρώσεων (Provost et al, 2016). Οι μηχανισμοί της επίδρασης της παχυσαρκίας περιλαμβάνουν την επιδείνωση της υπερανδρογοναιμίας και της υπερινσουλιαιμίας, όπως και αύξηση των επιπέδων IL-6, TNF-α και PAI-1 (Messinis et al, 2015). Επιπλέον, η παχυσαρκία στο PCOS προκαλεί δομικές και λειτουργικές διαταραχές του ωαρίου (Van Blerkom et al, 2008; Luzzo et al, 2012) και του ενδομητρίου (Antoniotti et al, 2018).

Πρόσφατα αναδρομικά δεδομένα έδειξαν ότι οι υπερανδρογονικοί φαινότυποι του PCOS σχετίζονται με σημαντικά χαμηλότερα αθροιστικά ποσοστά κύησης (De Vos et al, 2018).

Η συχνότητα του OHSS σε γυναίκες με PCOS είναι περίπου 5-7 φορές υψηλότερη συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Η χορήγηση μετφορμίνης μειώνει σημαντικά τη

συχνότητα του OHSS όπως έχουν δείξει πρόσφατες μετα-αναλύσεις (Tso et al, 2014; Kollmann et al, 2016).

Το πρωτόκολλο του GnRH ανταγωνιστή είναι το πρωτόκολλο επιλογής σε γυναίκες με PCOS καθώς σχετίζεται με περίπου 50% μείωση της συχνότητας του OHSS ενώ δεν επηρεάζονται τα ποσοστά κύησης (Lambalk et al, 2017). Επιπλέον, παρέχεται περισσότερη ασφάλεια με σχεδόν μηδενισμό της πιθανότητας για OHSS όταν η τελική ωοθυλακική ωρίμανση γίνεται με τη χορήγηση GnRH αγωνιστή (Youssef et al, 2014). Ωστόσο, η πρακτική "freeze all" συνοδεύεται από αύξηση των μακροσωμικών εμβρύων και της προεκλαμψίας (Zhang et al, 2018).

Βιβλιογραφία

Antoniotti GS, Coughlan M, Salamonsen LA, Evans J. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. *Hum Reprod* 2018;33(4):654-665.

De Vos M, Pareyn S, Drakopoulos P, Raimundo JM, Anckaert E, Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Tournaye H, Blockeel C. Cumulative live birth rates after IVF in patients with polycystic ovaries: phenotype matters. *Reprod Biomed Online* 2018;37:163-171.

Kamel A, Ramadan W, Hussein AM, Dahab S, Elsherbini MM, Lasheen YS, Abu-Hamila F. Can AMH levels predict the need for increased medication during IVF/ICSI in PCOS women? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:32-38.

Kollmann M, Martins WP, Lima ML, Craciunas L, Nastri CO, Richardson A, Raine-Fenning N. Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:709-718.

Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, van der Veen F, van Wely M. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update* 2017;23:560-579.

Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, Chi M, Jimenez PT, Grindler N, Schedl T, Moley KH. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS One* 2012;7:e49217.

Messinis IE, Messini CI, Anifandis G, Dafopoulos K. Polycystic ovaries and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:479-88.

Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2016;105:663-669.

Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11):CD006105.

Van Blerkom J, Davis P, Thalhammer V. Regulation of mitochondrial polarity in mouse and human oocytes: the influence of cumulus derived nitric oxide. *Mol Hum Reprod* 2008;14:431-44.

Wei D, Shi Y, Li J, Wang Z, Zhang L, Sun Y, Zhou H, Xu Y, Wu C, Liu L, Wu Q, Zhuang L, Du Y, Li W, Zhang H, Legro RS, Chen ZJ. Effect of pretreatment with oral contraceptives and progestins on IVF outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2017;32:354-361.

Xi W, Gong F, Lu G. Correlation of serum Anti-Müllerian hormone concentrations on day 3 of the in vitro fertilization stimulation cycle with assisted reproduction outcome in polycystic ovary syndrome patients. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:397-402.

Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboufoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD008046.

Zhang B, Wei D, Legro RS, Shi Y, Li J, Zhang L, Hong Y, Sun G, Zhang T, Li W, Chen ZJ. Obstetric complications after frozen versus fresh embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome: results from a randomized trial. *Fertil Steril* 2018;109:324-329.