

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Prekoncepcionális androgénszintek és a fogamzás
módjának hatása a szülészeti kimenetelre policisztás
ovárium szindrómában**

Dr. Orosz Mónika

**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
DEBRECEN, 2025**

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Prekoncepcionális androgénszintek és a fogamzás
módjának hatása a szülészeti kimenetelre policisztás
ovárium szindrómában**

Dr. Orosz Mónika

Témavezető: Dr. Deli Tamás PhD



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN, 2025

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	5
2. Bevezetés	7
3. Irodalmi áttekintés: a policisztás ovárium szindróma.....	8
3.1. Patogenezis	8
3.1.1. Genetikai háttér.....	8
3.1.2. Magzati fejlődés	9
3.1.3. Mikrobiom szerepe	9
3.1.4. Inzulinrezisztencia	10
3.1.5. Obezitás-Metabolikus szindróma	12
3.1.6. Immunológiai faktorok szerepe	12
3.2. Epidemiológia – Kritérium rendszerek	13
3.3. Diagnosztikus vizsgálatok.....	14
3.3.1. Ovulációs diszfunkció megállapítása	14
3.3.2. Laborvizsgálatok	15
3.3.3. Ultrahang	16
3.3.4. Hirsutizmus értékelése.....	17
3.4. Tünettan.	17
3.5. Infertilitás és a PCOS kapcsolata	19
3.6. Terhesség és a PCOS kapcsolata	24
4. Célkitűzés.....	27
4.1. PCOS-es betegek terhesség előtti szérum androgénszintjeinek, szabadandrogén- szintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata	27
4.2. PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata	27
5. Betegek és módszerek.....	28
5.1. PCOS-es betegek terhesség előtti szérum androgénszintjeinek, szabadandrogén- szintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata	28
5.2. PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata	29
5.3. Laboratóriumi vizsgálatok.....	29
5.4. Statisztikai elemzés	29
6. Eredmények ..	31

6.1. PCOS-es betegek terhesség előtti szérum androgénszintjeinek, szabadandrogén-szintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata	31
6.1.1. Vetélés.....	32
6.1.2. Fogantatás módja	33
6.1.3. Terhességi szövődmények	34
6.1.4. Magzati nem	35
6.1.5. Terhességi kor – magzati érettség.....	36
6.1.6. Szülés módja.....	37
6.1.7. Anyai életkor, születési súly, súlypercentilis	38
6.2. PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata	41
6.2.1. Fogantatás módja.....	41
6.2.2. Terhesség előtti paraméterek (androgénszintek, anyai életkor, terhességi kor, születési súly/súlypercentilis) összefüggései a fogantatás módjával	42
6.2.3. Terhesség előtt fennálló endokrin tünetek, kezelések, hormonális paraméterek összefüggései a fogantatás módjával	44
6.2.4. IVF szükségességét előrejelző paraméterek vizsgálata	46
6.2.5. Terhességi szövődmények és a perinatális kimenetel, vizsgálata.....	47
7. Megbeszélés..	50
7.1. PCOS-es betegek terhesség előtti szérum androgénszintjeinek, szabadandrogén-szintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata	50
7.2. PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata	53
8. Összefoglalás	57
9. Summary	59
10. Irodalomjegyzék.....	61
10.1..... Hivatkozott közlemények jegyzéke	61
10.2..... Saját közlemények jegyzéke.....	73
11. Tárgyszavak	76
12. Köszönetnyilvánítás	77
13. Függelék.....	78

1. Rövidítések jegyzéke

17-OHP	17-hidroxiprogesteron
ACTH	adrenokorticotrop hormon
AD	androsztendion
AE-PCOS	Androgén Többlet és PCOS Társaság (Androgen Excess and PCOS Society)
AMH	anti-müller hormon
aOR	életkorra korrigált esélyhányados (adjusted odds ratio)
ART	asszisztált reprodukciós technika
BMI	testtömeg-index (body mass index)
CAH	congenitalis adrenalis hyperplasia
CC	clomifén-citrát
CI	konfidencia intervallum (confidence interval)
DHEAS	dehidroepiandroszteron-szulfát
DHT	dihidrotesztozteron
DM	diabetes mellitus
E2	ösztradiol
EPL	koraterhességi veszteség (early pregnancy loss)
FSH	follikulus stimuláló hormon
FNPO	petefészek tüszőszám (follicule number per ovary)
GDM	terhességi cukorbetegség (gestational diabetes mellitus)
GLP-1	glükagonszerű peptid-1
GnRH	gonadotropin releasing hormon
GWAS	Teljesgenom-asszociációs vizsgálat (genome-wide association study)
HI	hiperinzulinémia
ICSI	intracitoplazmatikus spermium injektálás
IGF-1	inzulinszerű növekedési faktor-1 (insulin-like growth factor)
IGFBP-1	inzulinszerű növekedési faktort-kötőfehérje 1
IGT	csökkent glükóz tolerancia (impaired glucose tolerance)

IR	inzulinrezisztencia
IVF	in vitro fertilizáció
NIH	USA Nemzeti Egészségügyi Intézetek (National Institutes of Health)
LH	luteinizáló hormon
mFG	módosított Ferriman-Gallwey pontszám (modified Ferriman-Gallwey scale)
NAFLD	nem-alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease)
OGTT	orális glükóztolerancia teszt
OHSS	petefészek hiperstimulációs szindróma (ovarian hyperstimulation syndrome)
OR	esélyhányados (odds ratio)
OSAS	obstruktív apnoe szindróma (obstructive sleep apnea syndrome)
PCOM	policisztás megjelenésű petefészek (polycystic ovarian morphology)
PCOS	policisztás petefészek szindróma (polycystic ovary syndrome)
PE	preeclampsia
PIH	terhesség indukálta magasvérnyomás (pregnancy-induced hypertension)
PROG	progeszteron
PRL	prolaktin
RR	relatív kockázat (relative risk)
SD	standard deviáció
SGA	a terhességi korhoz képest kis súlyú újszülött (small for gestational age)
SHBG	szexhormon-kötő globulin (sex hormone-binding globulin)
SNP	egyponos nukleotid-polimorfizmus (single-nucleotide polymorphism)
T	tesztoszteron
T2DM	2. típusú diabetes mellitus
TSH	pajzsmirigy-serkentő hormon (thyroid-stimulating hormone)
UH	ultrahang

2. Bevezetés

A policisztás petefészek szindróma (PCOS) a leggyakoribb női endokrinológiai kórkép. Klinikai megjelenését tekintve kifejezetten heterogén. Prevalenciája a reprodukzív korú nők körében elérheti akár a 20 %-t is (Joham és mtsai, 2022). Felnőtt korban tipikus esetben ez a komplex endokrinológiai és metabolikus betegség a petefészek policisztás megjelenésével, hiperandrogenémiával (annak klinikai és/vagy biokémiai jellemzőivel) és krónikus amenorrhoeával/anovulációval jellemezhető klinikai tünetegyüttes.

A PCOS nem csak a reprodukzív rendszer működését befolyásolja, hanem az egész szervezetet érinti és a betegségben érintettek egész életét végigkíséri.

A betegség megjelenésének ideje és a tünetek is változatosak. Jelentős az életmód és testsúly befolyásoló hatása. Kialakulása már in utero elkezdődik az epigenetikai hatások révén. Kóreredete multifaktoriális, családon belüli halmozódás is megfigyelhető. Tinédzser korban a petefészek policisztás képe nem része a szindróma diagnosztikai kritériumainak, ebben az életszakaszban a menstruációs zavar, valamint a hiperandrogenémia uralja a képet és szükséges a diagnózis felállításához (Joham és mtsai, 2022).

A PCOS az anovulációs meddőség vezető oka. A kórképben szenvedők 40-50%-a meddőségi problémákkal küzd (Azziz és mtsai, 2016). A klinikai kép az anovulációtól/amenorrhoeától a termékenységi problémákon át az infertilitásig húzódik. Amennyiben a várandósság sikeresen létrejön, úgy a koraterhességben nagyobb a vetélések (Balen és mtsai, 1993; Glueck és mtsai, 2002), és a későbbi terhességi korban a terhességi cukorbetegség (GDM), terhességi magas vérnyomás (PIH), preeclampsia (PE), növekedési elmaradás, makroszómia és a koraszülés kockázata is. A császármetszések gyakorisága is emelkedett (Joham és mtsai, 2014; Parsons és mtsai, 2021; Paloma és mtsai 2015).

A PCOS-ben szenvedők gyakran metabolikus eltérésekben szenvednek. Emelkedett többek között az inzulinrezisztencia, hiperinzulinémia, diszlipidémia, magas vérnyomás előfordulása, melyek végső soron növelik a kardiovaszkuláris megbetegedések, nem-alkoholos zsírmáj (NAFLD), obstruktív apnoe szindróma (OSAS), cukorbetegség, metabolikus szindróma és az endometrium karcinóma kialakulásának kockázatát is. Emelkedett a pszichológiai problémák, a szorongás, a depresszió gyakorisága is.

3. Irodalmi áttekintés

3.1 Patogenezis

3.1.1 Genetikai háttér

A policisztás petefészek szindróma kialakulását genetikai és környezeti tényezők egyaránt befolyásolják. A genetikai faktorok között megtalálhatjuk azokat a mutációkat, amelyek a gonadotropin szekréciót, folliculogenezist, inzulin elválasztást és/vagy az inzulin hatását, valamint az androgén bioszintézist szabályozzák. Nem vitatható az sem, hogy a környezeti tényezők, úgymint a táplálkozás, foglalkozás, az életmód, elhízás jelentős szereppel bírnak a betegség kiváltásában.

Teljesgenom-asszociációs vizsgálatokban (GWAS - genome-wide association studies) azonosítottak olyan lókuszokat, melyek szignifikáns társulást mutattak a PCOS kialakulásával. Ilyen lókusz például a 2p16.3 (mely az LH/hCg receptor [LHCGR] génjét tartalmazza), 2p21 (jóindulatú pajzsmirigy adenóma, T2DM [2. típusú diabetes mellitus], PCOS-sel hozható összefüggésbe) és a 9p33.3., THADA,- YAP1,- DENND1A,- c9orf3 gének variánsai melyen szintén a PCOS-sel mutathatnak összefüggést. Az azonosított lókuszok sok esetben inzulinrezisztenciával, B-sejt funkcióval és hormontermeléssel is kapcsolatban állnak (Chen és mtsai, 2011; Simonis-Bik és mtsai, 2010; Azziz és mtsai, 2011; Dunaif, 2016). A vizsgálatok során kiderült, hogy a SOD2, ERBB4, WWTR1 gének egynukleotid polimorfizmusai (SNP) policisztás ováriumokkal, hiperandrogenizmussal, oligomenorrhoeával vagy meddőséggel állnak kapcsolatban (Zhang és mtsai, 2020).

A szteroidogenezisben részvevő gének közé tartoznak többek között a CYP11A, CYP21, CYP17, CYP19 (androgénreceptort és SHBG [szexhormon-kötő globulin] -t kódoló gének). Ezen gének elváltozásai hiperandrogenizmushoz és a peteérés zavaraihoz vezetnek, valamint kapcsolatba hozhatók a PCOS-ben gyakori meddőségi problémákkal (Heidarzadehpilehrood és mtsai, 2022).

Az inzulinrezisztenciával és cukorbetegség kialakulásával összefüggésbe hozott CAPN10, IRS és FTA gének specifikus variánsai szintén kapcsolatba hozhatók a PCOS-ben az inzulinrezisztencia rendellenességeivel (Nautiyal és mtsai, 2022). Az SRD5A az 5 α -reduktáz 1-es típusú gén változata hirsutizmusért felelős és a PCOS kialakulásához hozzájárulhat.

Az AMH gén változatainak összefüggései a PCOS-sel új megfigyelések, melyeket a GWAS vizsgálatokkal sikerült azonosítani. Kifejezett jelentősége a CYP17 befolyásolásán keresztül

fokozott androgéntermelés és végső soron fertilitási problémák kialakulása. Így tehát látható, hogy az emelkedett AMH nem csak következménye a PCOS-nek, hanem annak kialakításában is részt vesz a tesztoszteron, LH szint és következményes ovulációs zavarok indukálásával (Gorsic és mtsai, 2017; Franks és mtsai, 2008; La Marca és mtsai, 2010).

3.1.2 Magzati fejlődés

A szülői epigenom átalakulása a zigóta epigenomjává az embrionális fejlődés egy kifejezetten kritikus, sérülékeny időszaka. Bizonyítékok szolgálnak arra, hogy ezen változásokat az anya endokrin-metabolikus állapota, a hormonok, az endokrin diszruptorok, a vitaminok, a táplálkozásból származó metabolitok és a környezeti anyagok is befolyásolják. Az úgynevezett kettős találat hipotézis szerint a genetikai fogékonyság mellett (első találat), a második találat a magzati, gyermek, serdülő vagy felnőttkorban jelentkező környezeti hatások következtében jöhet létre, mely felerősítheti, aktiválhatja a PCOS kifejlődésében szerepet játszó géneket. A legtöbb vizsgálat a prenatális androgénexpozíció szerepét vizsgálja (Parker és mtsai, 2022; Abbott és mtsai, 2019). A mitokondriumok anyai öröklődésűek és a magzati androgén expozíció a mitokondriumok struktúráját, a petesejt érést, a magzati gonádok fejlődését, az angiogenezist befolyásolhatja, mitokondriális diszfunkcióhoz vezethet (Barsky és mtsai, 2021).

3.1.3. Mikrobiom szerepe

A bélflóra összetétele jelentős hatással lehet az anyagcserére, a hormonális egyensúlyra és az immunválaszra, amelyek kulcsszerepet játszanak a PCOS kialakulásában és progressziójában. Mára egyértelművé vált, hogy a mikrobiom számos fiziológiai funkció szabályozásában vesz részt, beleértve az immun, a neuroendokrin, metabolikus rendszereket és szorosan összefügg a glükóz és lipid metabolizmussal is (Roessler és mtsai, 2022). A mikrobiom diszbiózisa hozzájárulhat az inzulinrezisztencia fokozódásához, a szisztémás gyulladás növekedéséhez és az androgénszint emelkedéséhez, amelyek a PCOS jellegzetességei. Az inzulinrezisztencia a PCOS-ben szenvedő betegek egyik leggyakoribb endokrin jellemzője, különösen igaz ez az elhízott PCOS-es betegekre. Egy vizsgálatban kimutatták, hogy az inzulinrezisztenciában szenvedő PCOS-ben szenvedők mikrobiomjában jelentősen csökkent a *Prevotella* és növekedett a *Bacteroides* fajok jelenléte az egészségesek kontroll csoporthoz képest (Zeng és mtsai, 2019). Más tanulmány is alátámasztotta a *Bacteroides* fajok túlzott elszaporodását PCOS-es betegekben, amit az IL-22 csökkent szintje, az IR és az epesavszintézis változása okozhat (QI és mtsai, 2019). Vizsgálatok alapján tudjuk, hogy a policisztás petefészek szindrómában szenvedőknél magasabb konjugált epesav szinteket találhatunk, amelyek

összefüggést mutatnak az emelkedett szérum tesztoszteron és androsztendion szintekkel is (Singh és mtsai, 2024).

A hiperandrogenizmus klinikai és/vagy laboratóriumi jelenléte a PCOS-es betegek jelentős részét érinti. A mikrobioták befolyásolják a tesztoszteron kiválasztását is a szervezetben (Zhang és mtsai, 2022). Ugyanakkor a magas androgénszintek a bélbaktériumok elszaporodásával hozzájárulhatnak az inzulinrezisztencia és a metabolikus problémák kialakulásához (Markle, 2001). A bélflóra kóros metabolizmusa citokinek, gyulladásozó faktorok, bél endopeptidek felszabadulásához vezethet (Begum és mtsai, 2022). Tanulmányok kimutatták azt is, hogy a PCOS-ben szenvedőknél zavart a gasztrointesztinális hormonok elválasztása, csökkent a GLP-1 szint is (Bednarz és mtsai, 2022). A bél mikrobiom olyan specifikus enzimeket kódolhat, mint a 17 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz és a 3 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz, amelyek szabályozzák a tesztoszteronszintet, így a PCOS manifesztálódásában kulcsfontosságú szerepet tölthet be (Yang és mtsai, 2024).

3.1.4. Inzulinrezisztencia

Az inzulin fő feladata a vércukorszint szabályozása. Serkenti a glükóz bejutását a sejtekbe, a glükózfelvételért felelős a vázizomban, a májban, a szívben és a zsírszövetben. Emellett gátolja a májban a glükoneogenezist, a glikogenolízist, elnyomja a lipolízist, a lipogenezist stimulálja (elősegíti a trigliceridek szintézisét, a hormon szenzitív lipáz aktivitásának csökkentése révén gátolja a szabad zsírsavak felszabadulását). Inzulinrezisztencia esetén a szövetek inzulinra adott válasza csökken.

Az inzulinrezisztencia (IR) és a kompenzatorikus válaszként kialakuló hiperinzulinémia a PCOS-ben szenvedő betegek nagy részét érinti, becslések szerint ez a szám elérheti akár az 50-90%-ot is (Venkatesan és mtsai, 2001). Az emelkedett inzulinszint szinergikus kölcsönhatásba lép a luteinizáló hormonnal (LH), serkenti a theca sejtek androgén szekrécióját, gátolja az SHBG, IGFBP-I (inzulinszerű növekedési faktort-kötőfehérje 1) termelődését, ami végső soron a szabad androgének növekedéséhez vezet. Az IGFBP-I csökkent szintje miatt az IGF-I (inzulinszerű növekedési faktor-1) szintje emelkedik, ami szintén hozzájárul a petefészek fokozott androgéntermeléséhez (Firmansyah és mtsai, 2018). A CYP17 enzim aktivációja fokozza az androgének termelődését és felszabadulását is (Morin-Papunen és mtsai, 2000). A megnövekedett széruminzulinszint a folliculogenezis megakadását okozhatja, elősegíti a praeantrális tüszőfejlődés leállítását, amivel kialakulhat a jellegzetes, ultrahanggal jól ábrázolódó policisztás ováriumok képe. Az inzulin fokozza még a mellékvesekéreg androgén szekrécióját

is. A receptorához való kötődését követően az inzulin intracelluláris hatása két fő útvonalat követ: (i) foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3-kináz) és (ii) mitogén-aktivált protein-kináz (MAP-kináz) útvonalak. Előbbi közvetíti a metabolikus hatásokat (glükóz vázizomba kerülése), míg utóbbi a sejtnövekedést és a szteroidogenezist közvetíti. Vizsgálatokból úgy tűnik, hogy PCOS-ben a PI3-kináz útvonal diszfunkcionális, míg a MAP-kináz normálisan működik, ami a szteroidogenezis fokozódásában, hiperandrogenémiában és reprodukzív zavarokban nyilvánulhat meg (Barber és mtsai, 2016).

Inzulinrezisztencia mellett fokozott az 5α -reduktáz aktivitás is, mely növeli a tesztoszteron- 5α -dihidrotesztoszteron átalakulást és elősegíti a kortizol lebomlását. A fokozódó kortizol metabolizmus miatt negatív visszacsatolás csökkenése következtében nő az ACTH (adrenokortikotrop hormon) szekréció, így a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely túlzottan aktiválódik és nő a mellékvese androgéntermelése is (Vassiliadi és mtsai, 2009; Torchen és mtsai, 2016).

A granulosa sejtek kulcsfontosságúak a tüszőérés és a petesejt fejlődése szempontjából, működésük szorosan összefügg a hormonális környezettel. PCOS-ben a petefészkekben az androgén túltermelés és a hiperinzulinémia egyaránt hozzájárul a granulosa sejtek működési zavarához. Magas inzulin- és LH-szintek egyidejű jelenléte korai luteinizációs jelátvitelt indukálhat a granulosa sejtekben, ami a kis tüszőkben az LH-receptorok idő előtti expressziójához vezet. Ez korai granulosa-sejt differenciációt és a tüszőnövekedés megakadását eredményezheti. Emellett a hiperinzulinémiás állapot csökkenti a máj által termelt SHBG szintjét és növeli az IGF-1 biohasznosulását, ami a thecasejtek fokozott androgéntermelését váltja ki. Az emelkedett androgénszint és az inzulin hatása együtt fokozza a granulosa-sejtek apoptózisát. Ezek a folyamatok magyarázatot adhatnak arra, miért látunk PCOS-ben gyakran alacsonyabb ovulációs rátát és esetenként romló petesejtminőséget (Frank és mtsai, 1999; Jeanes és mtsai, 2017; Rice és mtsai 2005; Zhao és mtsai 2023).

Az inzulinrezisztencia következtében kialakuló hiperinzulinémia nem csak az ováriumokra, hanem a méhnyálkahártyára is kedvezőtlen hatást gyakorol. Kutatási adatok igazolják, hogy PCOS-ben az endometrium sejteinek inzulinjelátvitelére károsodhat, és a magas inzulinszint gátolja a stromasejtek dezidualizációját a beágyazódás előtt. Konkrét mechanizmusként leírták, hogy az inzulin túlzott jelenléte gátolja a FOXO1 transzkripciós faktort, amely pedig szükséges a dezidualizációhoz. Ezen felül az inzulinrezisztencia miatt csökken az endometriumban bizonyos inzulinreceptor-alapú jelek (pl. IRS-1, GLUT4) expressziója, ami összefüggésbe

hozható a csökkent endometriális receptivitással és kedvezőtlen reprodukciós kimenetekkel. Fontos klinikai bizonyíték, hogy az inzulinérzékenyítő kezelés (pl. metformin) javíthatja a méhnyálkahártya állapotát és receptivitását: metformin hatására nő a GLUT4 expresszió az endometrium sejtjeiben, javul az inzulinrezisztencia, és ezzel helyreállhat az endometrium funkciója PCOS-ben (Palomba és mtsai, 2021; Zhang és mtsai, 2021; Zhao és mtsai, 2023; Xue és mtsai, 2013).

3.1.5. Obezitás – Metabolikus szindróma

A legtöbb kutatás szerint az elhízás és a metabolikus szindróma jelenléte PCOS-es betegeknél kifejezetten gyakori. A metabolikus szindróma prevalenciája 33-47% közé tehető policisztás petefészek szindrómában szenvedőknél (Apridonidze és mtsai, 2005; Dokras és mtsai, 2005; Ehrmann és mtsai, 2006). Az elhízás bizonyos vizsgálatok szerint a betegek 50%-át érinti (Hoeger, 2007). Az elhízás fokozza az inzulinrezisztenciát, a következményes hiperinzulinémia mértékét. Súlyosítja az ovulációs problémákat, a vérzészavar fokát. Fokozza a kardiovaszkuláris problémák, az endometrium karcinóma, a cukorbetegség kialakulásának esélyét. Nem világos, hogy az elhízás közvetlen oka-e a PCOS kialakulásának, viszont egyértelmű tény, hogy az elhízás ront a PCOS tüneteinek (Yildiz és mtsai, 2008). A rendellenes glükóz és lipidanyagcsere konstans gyulladást hoz létre az endotéliumban.

3.1.6. Immunológiai faktorok szerepe

Az egészséges tüszőrepedés részben egy kétlépcsős, immunrendszer által is befolyásolt gyulladós folyamat eredménye. Első lépésként kemokinek és citokinek szabadulnak fel vazodilatáció eredményeként, ami az immunrendszer sejtjeinek bejutásához és a tüsző falának megemésztéséhez vezet. Ez a folyamat egészséges környezetben kifejezetten a tüszőfalra korlátozódik és élettani körülmények teremthetnek a petesejt megtermékenyítéséhez (Park és mtsai, 2020; Kicińska és mtsai, 2023). Ezt a folyamatot zavarja meg a PCOS-ben jelenlévő inzulinrezisztencia és hiperandrogenémia, melynek következtében a pro-inflammatorikus citokinek kontrollálatlan felszabadulása a tüsző falának felszakadásában és a peteérés zavarában mutatkozik meg (Duffy és mtsai, 2019). A PCOS-ben magas a gyulladós mediátorok (CRP, IL-1, IL-17, TNF, MCP1, sE-szelektin és sICAM) szintje (Escobar-Morreale és mtsai, 2011). A CD45RO+ limfociták (aktivált memória T-sejt) aránya jelentősen csökkent, Th1 túlsúly figyelhető meg (az általuk termelt citokineket, IFN- γ -t és IL-2 mennyisége is emelkedett, csakúgy, mint a TNF és IL-6 aránya is) (Wu és mtsai, 2007; He és mtsai, 2020).

3.2. Epidemiológia-Kritérium rendszerek

A PCOS a leggyakoribb női endokrinológiai/anyagcsere betegség a reprodukzív korú nők esetében (Lizneva és mtsai, 2016). Prevalenciája nagyban függ a változatos diagnosztikai kritériumrendszerektől, általánosan elfogadottan 10-13% köré becsülhető (Teede és mtsai, 2023), azonban egyes tanulmányok alapján elérheti akár a 20%-ot is (Joham és mtsai, 2022).

Bozdog és munkatársai (Bozdog és mtsai, 2016) szisztematikus áttekintése és metaanalízise alapján a PCOS prevalenciája kritérium rendszerektől függően a következő:

- A National Institutes of Health (NIH) – 6%
- Rotterdami kritériumok – 10%
- Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS) – 10%

1. táblázat - PCOS kritérium rendszerek

NIH 1990 (Mindegyik kritérium teljesül az alábbiakból) (Zawadski és mtsai, 1992)	Rotterdam 2003 (kettő kritérium teljesül az alábbiakból (Rotterdam ESHRE/ASRM, 2004)	AES 2008 (mindegyik kritérium teljesül az alábbiak közül) (Azziz és mtsai, 2004)
Menstruációs rendellenesség (oligo/anovuláció)	Oligo és/vagy anovuláció	Hiperandrogenémia klinikai és/vagy laboratóriumi jellemzői
Hiperandrogenémia klinikai és/vagy laboratóriumi jellemzői	Hiperandrogenémia klinikai és/vagy laboratóriumi jellemzői	Petefészkek diszfunkció: oligo/anovuláció és/vagy PCO morfológiájú petefészkek
Kizárási kritérium: NCCAH, androgén termelő tumorok	Policisztás megjelenésű petefészkek	Egyéb androgén termelés és ovulációs problémák kizárása

NIH: National Institutes of Health; AES: Androgen Excess Society; NCCAH: nonclassic congenital adrenal hyperplasia

Napjainkban a PCOS diagnózis felállításában a betegség tünettanát legtágabban értelmező Rotterdami kritériumok vehetők alapul, melynél alapvető feltétel az is, hogy az alábbi

hiperandrogenémiát, oligo és/vagy anovulációt okozó kórképek kizárásra kerüljenek: késői kezdetű („late-onset”) congenitális adrenális hyperplasia, hiperprolaktinémia, Cushing-szindróma, androgén termelő daganat (mellékvese, petefészek), kortizolrezisztencia, elsődleges hipotireózis/hipertireózis (Teede és mtsai, 2023).

A fennálló tünetek alapján alapján 4-féle fenotípust különböztetünk meg (Clark és mtsai, 2014; Farhadi-Azar és mtsai, 2022):

1. Fenotípus A: hiperandrogenizmus + anovuláció + PCOM
az esetek 40-50%-a (*teljes PCOS vagy klasszikus PCOS*)
2. Fenotípus B: hiperandrogenizmus + anovuláció
az esetek 10-30%-a (*non-PCO PCOS*)
3. Fenotípus C: hiperandrogenizmus + PCOM
az esetek 10-30%-a (*ovulációs PCOS*)
4. Fenotípus D: anovuláció + PCOM
az esetek 5-20%-a (*nem hiperandrogén PCOS*)

NIH kritériumok alapján A és B, AES kritériumok alapján A, B és C, míg a Rotterdami kritériumok alapján A, B, C és D fenotípust különböztethetünk meg.

3.3. Diagnosztikus vizsgálatok

PCOS-re minden reproduktív korban lévő nőnél gyanakodni kell, akiknél rendszertelen menstruációval, illetve akne, hirsutizmus fennállásával találkozunk. Férfias hajhullás és vérszavar jelenlétekor is gondolnunk kell policisztás petefészek betegsége. A PCOS gyakran fiatal, serdülőkorban kezdődik. Serdülőkorban a PCOS diagnózisa felállítható ovulációs diszfunkció és androgéntöbblet klinikai és/vagy laboratóriumi fennállása esetén. Serdülőkorban a PCO morfológia ultrahanggal történő diagnosztizálása nem feltétele és nem bizonyítéka a PCOS-nek (Rosenfield, 2020).

Hosszú távú szövődmények elkerülése érdekében cél a diagnózis korai felállítása és a túldiagnosztizálás elkerülése.

3.3.1. Ovulációs diszfunkció megállapítása (Teede és mtsai, 2023):

Szabálytalan menstruációs ciklusnak fel kell vetnie a PCOS gyanúját:

- Normális a menarche utáni első évben a pubertáskori átmenet részeként.
- 1–3 év a menarche után: <21 vagy >45 nap.
- 3 év a menarche után a perimenopauzáig: <21 vagy >35 nap vagy <8 ciklus évente.
- 1 év a menarche után >90 nap bármely 1 ciklusban.
- Elsődleges amenorrhoea 15 éves korig vagy 3 év felett a telarche (emlőfejlődés) után.

3.3.2. Laborvizsgálatok:

- LH, FSH (LH/FSH arány- nem kritériuma a PCOS felállításának az emelkedett arány. Általában emelkedett LH szint, LH pulzus és amplitúdó növekedés észlelhető, normális FSH értékek mellett. Sem a normális LH és élettani LH/FSH arány nem zárja ki a PCOS diagnózisát.)
- ösztradiol
- prolaktin (normál tartomány: 3,4-29,9 ug/L)
- TSH (normál érték: 0,3-4,2 mU/L)
- T4 (normál érték: 12-22 pmol/L)
- progeszteron
- OGTT inzulin meghatározással
- tesztoszteron (szérum tesztoszteron normálértékének felső határa nőknél a 0,25-2,2 nmol/L tartományban van (0,25-2,2 nmol/L))
- Szabad tesztoszteron index kiszámítása is fontos (össztesztoszteron[nmol/l]/SHBG[nmol/l]x100), amelyet nőknél 4 feletti érték esetén magas
- androsztendion (normál érték: 0,7-4.3 ug/L)
- DHEAS (PCOS-ben enyhén emelkedett) (normál érték: 1,8-10 umol/L)
- SHBG (magas tesztoszteron csökkenti a májban a szintézisét) (normál érték: 20-122 nmol/L)
- 17-OH progeszteronszint meghatározás (17-OHP) (korai follikuláris fázisban reggeli vérvételből szükséges meghatározni, normál érték: 1,2-3,1 nmol/L)
- AMH - legtöbbször a normál érték felső harmadában vagy sokszorososa az életkorban vártak. Egyes ajánlások alapján a PCOS diagnosztizálásához az ultrahang vizsgálat eredményével megegyezően járul hozzá (Dietz de Loos, 2021). Megjegyzendő ugyanakkor, hogy egyelőre nem része a diagnosztikus kritériumoknak.

- D-vitamin (normál érték: >75 nmol/l)
- kortizol (reggeli vérvételből érdemes meghatározni, normál érték: 138-690 nmol/L)
- Kiegészítő vizsgálat: lipidszintek, vese,- májfunkció meghatározás

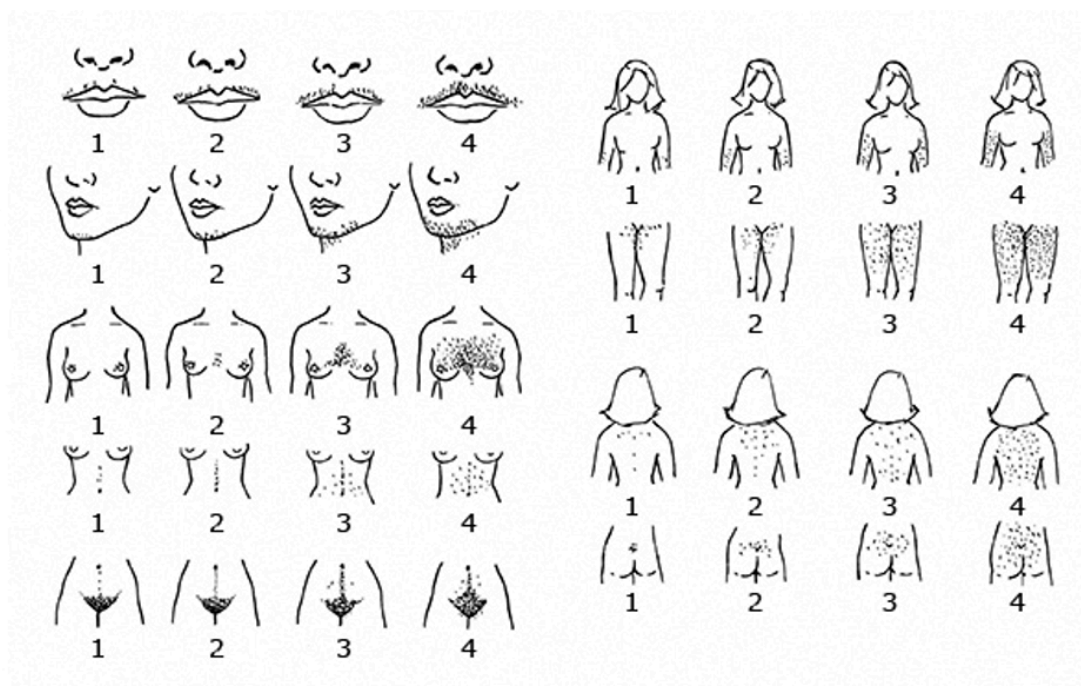
A hiperandrogenizmus a policisztás ovárium szindróma meghatározó diagnosztikai tényezője (Joham és mtsai, 2016). Az androgénfelesleg klinikai és biokémiai megjelenése PCOS-es betegeknél igen heterogén, az emelkedett androgénszintek mellett a fizikai tünetek hiányozhatnak is és fordítva: látszólag élettani androgének mellett is kialakulhat hiperandrogenizmus (akne, hirsutizmus, hajhullás). A citokróm P450c17 (CYP17A1) az androgének képződésének meghatározó enzime a petefészekben és a mellékvesekéregben egyaránt. Kifejeződése függ az LH és az ACTH termeléstől (Miller és mtsa, 2011). 17 - hidroxiláz és 17,20 – liáz aktivitással is rendelkezik. A nők vérében megtalálható és mérhető legfontosabb androgének a dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEAS), az androsztendion (AD) és a tesztoszteron (T) (Sterling és mtsai, 2016; Teede és mtsai, 2010). A T és a lokálisan termelődő dihidrotesztoszteron (DHT) az androgénreceptorokhoz való közvetlen kötődéssel fejtik ki biológiai hatásukat, míg a DHEAS, a DHEA és az AD a tesztoszteron és a dihidrotesztoszteron átalakulásával válnak biológiailag aktívvá (Teede és mtsai, 2010). A tesztoszteron fő forrása a petefészek luteinizált theca-sejtjei és a strómasejt-hiperplázia, de kisebb mértékben a mellékvesekéreg is hozzájárulhat a fokozott androgéntermeléshez a DHEAS előállításával (Balen és mtsai, 2016). Az AD mind a petefészekben, mind a mellékvesekéregben képződik. Az SHBG egy, a máj által termelt fehérje; amelynek szintjét jelentősen befolyásolja az inzulin-, valamint az androgénszint változása (Artini és mtsai, 2018).

3.3.3. Ultrahang

A petefészek jellegzetes átalakulását hasi, illetve transzvaginális ultrahang vizsgálattal jól vizsgálhatjuk. A rotterdami kritérium szerint: 12 vagy annál több tüsző látható a petefészekben, és megnövekedett (≥ 10 ml) a petefészek térfogata is. Legújabb ajánlások alapján a petefészek tüszőszáma (FNPO) tekinthető a leghatékonyabb ultrahang markernek a policisztás petefészek morfológiájának (PCOM) kimutatására felnőtteknél. Legalább egy petefészekben mért ≥ 20 FNPO felveti a PCOS lehetőségét. Serdülőknél az ultrahang nem ajánlott a PCOS diagnózisának felállítására. Diagnózist alátámaszthatja még a ≥ 10 ml petefészek térfogat is. Transzabdominális úton végzett ultrahangnál ≥ 10 ml petefészek térfogat vagy ≥ 10 FNPO/metszet jelentheti a PCOS fennállását (Teede és mtsai, 2023).

3.3.4. Hirsutizmus értékelése

Fontos a hirsutizmus kialakulásának és a progressziójának értékelése. Kialakulása PCOS-ben általában lassú. Gyors progressziónál androgéntermelő tumor lehetőségére kell gondolnunk. A hirsutizmus kimutatására a módosított Ferriman-Gallwey pontszámot (mFG) ajánlott használni, etnikai hovatartozástól függően értékelni (Teede és mtsai, 2023, Aswini és mtsai, 2017). A hirsutizmus diagnózisának küszöbértéke etnikai háttértől függően eltérhet: kaukázusi népcsoportban a ≤ 8 pont számít normálisnak, ≥ 8 pont hirsutizmusra utal, ázsiai népcsoportban alacsonyabb a küszöbérték, $\geq 5-6$ pont már kórosnak tekinthető, Afrikai és közel-keleti nők esetében: magasabb küszöbértékek, de egyedi eltérések lehetnek.



1. ábra Módosított Ferriman-Gallwey skála (Kahraman és mtsai, 2022)

3.4. Tünettan

A tünetek klasszikusan serdülőkorban, ritkábban fiatal felnőttkorban kezdődnek, jelentős mértékben befolyásolja az életmód és a testsúly. A PCOS gyanúja leggyakrabban menstruációs zavar, hirsutizmus, ackne, acanthosis nigricans jelenléte, infertilitás és obesitas miatt merül fel.

Gyakori a menstruációs vérszavar, melyet a ritka vagy hiányzó ovuláció okoz és oligo-és/vagy amenorrhoea jellemez. A menstruációs zavar általában az első menstruáció idejétől fennáll, ha később alakul ki, folyamatosan súlyosbodnak a panaszok. Hiányzik a peteérés,

emiatt a kórképhez anovuláció és meddőség is társulhat. Amennyiben a terhesség létrejön, növekszik a spontán vetélések, terhességi magasvérnyomás, terhességi cukorbetegség, preeclampsia kockázata. A koraszülések és a császármetszés előfordulása is magasabb (Glueck és mtsai, 2002; Joham és mtsai, 2014).

A magas androgénszintek által okozott eltérések (férfias szőrnövekedés, seborrhoea, akne, androgén hajhullás) a PCOS meghatározó tünetei. Virilizáció nem alakul ki a kórképben szenvedőknél. Hirsutizmus alatt a férfias típusú túlzott szőrnövekedést értjük a felső ajkon, állon, nyakon, mellbimbó körül, alhas vonalában. A serdülőkori hiperandrogenémia a PCOS előjele lehet, fontos azonban leszögezni, hogy a klinikai tünetek kialakulása ezen időszak alatt fejlődési fázisban van. Az elhízás hozzájárul a hiperandrogenémia fokozódásához. Az emelkedett BMI érték magasabb DHEAS és tesztoszteronszinttel társul. Valamint egyidejűleg a fokozott aromatizáció miatt magasabb ösztrogénszinteket detektálhatunk. (Reinerh és mtsai, 2005; McCartney és mtsai, 2006).

Krónikus anovuláció esetén (elmarad az endometrium ciklusos transzformációja, az ösztrogén hatását nem megfelelően ellensúlyozza az alacsony progeszteronszint, folyamatos mitogén stimuláció jön létre) az endometrium krónikus ösztrogénstimulációja esetén növekszik az endometrium hiperplázia és endometrium karcinóma kockázata, ezért akár már fiatal korban is indokolt lehet az endometriumbiopszia végzése. Gyakorlatban a fenti zavar áttöréses vérzésekben, szokatlanul erős menstruációs vérzésekben nyilvánulhat meg. A méhnyálkahártya daganat kialakulásához hozzájárulhat még a PCOS betegeknel gyakran előforduló emelkedett IGF-1 koncentráció, hiperandrogenémia és az elhízás (Giudice, 2006).

A legtöbb kutató úgy vélekedik, hogy a PCOS-ben szenvedő nők fele legalább elhízott, de nem minden PCOS-ben szenvedőnél figyelhető meg súlygyarapodás. Az elhízás jellegzetesen abdominális (zsigeri) típusú, rendszerint súlyosabb inzulinrezisztencia és hiperinzulinémia figyelhető meg ezen betegeknel. Férfias típusú elhízás jellemző: növekszik a derék-csípő hányados, a zsigeri elhízáshoz gyakran társul magasvérnyomás, diszlipidémia (LDL szint nő, HDL csökkent), amelyek fokozzák a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát. Gyakori a hiperinzulinémia, inzulinrezisztencia előfordulása az elhízástól függetlenül is (DeUgarte és mtsai, 2005). A metabolikus szindróma előfordulása az átlag populációhoz képest jelentősen emelkedett (Apridonidze és mtsai, 2005; Dokras és mtsai, 2005; Ehrmann és mtsai, 2006). Gyakoribb az NAFLD kialakulása (Cerdeja és mtsai, 2007). Emelkedett a GDM, az IGT (csökkent glükóz tolerancia), II. típusú cukorbetegség előfordulása (Joham és mtsai, 2014).

3.5 Infertilitás és PCOS kapcsolata

A policisztás ovárium szindrómában szenvedő nők jelentős része, körülbelül 40-50%-uk, termékenységi problémákkal küzd (Joham és mtsai, 2014). Az ovuláció hiányából eredő meddőség esetén az esetek mintegy 80%-ában a PCOS áll a háttérben (Parsons és Bouma, 2021; Palomba és mtsai, 2015). Bár a szindróma rendkívül összetett reproduktív-metabolikus rendellenesség, az ovulációindukciós terápia fő célpontja a hipotalamusz-hipofízis tengely. Első vonalbeli kezelésként meg kell kísérelni az elhízott PCOS-es betegek életmódváltztatását. Súlycsökkenését elérve az ovuláció gyógyszeres kezelés nélkül is javulhat, visszatérhet (Norman és mtsai, 2002). Kezelés megkezdése előtt a betegeket csökkent glükóztolerancia irányába vizsgálni kell, mert cukoranyagcsere zavar esetén emelkedett a terhességi szövődmények esélye, romlik a perinatális kimenetel (de Wilde és mtsai, 2014). Már szerény, 5-10%-s testsúlyvesztés is az anyagcsere állapotának javulásával járhat az androgénszintek csökkenésével, ovuláció javulásával (Escobar-Morreale és mtsai, 2005; Tang és mtsai, 2006).

A GLP-1 (glükagonszerű peptid-1) receptor agonisták, mint a liraglutid, exenatid és semaglutid, új terápiás lehetőségként merültek fel a PCOS kezelésében, elsősorban metabolikus eltérésekre gyakorolt kedvező hatásai miatt. Cukorbetegknél már bizonyított, hogy alkalmazásuk csökkenti a glikált hemoglobinszintet, jelentős testsúlycsökkenést eredményez, mérsékli a vérnyomást, valamint javítja a hiperlipidémia állapotát. A korábban metforminnal kezelt pácienseknél jelentősebb súlycsökkenést lehet elérni. A májcirrózis előrejelzésére szolgáló PIIINP (prokollagén III N-terminális propeptid) szintje jelentősen csökken liraglutid alkalmazása mellett, ami arra utal, hogy a GLP-1 analógok kedvező hatást gyakorolnak a máj egészségére. Fiatal, nem cukorbeteg PCOS-es betegek esetében a GLP-1 receptor agonisták javítják az inzulinérzékenységet. Emellett a vérszavarak rendeződhetnek, az ovulációs ráta növekedhet, ami végső soron a termékenység javulását eredményezheti a GLP-1 agonisták alkalmazásával. A GLP-1 receptor és GIP receptor agonista tirzepatid ígéretes új terápiás lehetőséget jelenthet a PCOS kezelésében, különösen a testsúlyfelesleg és az inzulinrezisztencia csökkentésében. Jelenleg nincs elegendő adat a GLP-1 receptor agonisták terhességben történő biztonságos használatáról, emiatt ezek alkalmazása várandóság alatt nem javasolt (Szczenowicz és mtsai, 2023; Jensterle és mtsai, 2022).

Korábban azt javasolták, hogy a PCOS-es nők inzulinrezisztenciájának kezelésére elegendő lehet a metformin alkalmazása életmódbeli változtatásokkal kombinálva (Nikbakht és mtsai, 2020). A metformin fő hatása a máj glükóztermelésének mérséklése, az inzulin koncentrációjának csökkentése. Emellett csökkenti a vesében a glükoneogenezist, a glükóz

felszívódását a bélből, csökkentheti az étvágyat. Lipidprofilra is kedvező befolyással van. A legújabb kutatások azonban azt mutatják, hogy a metforminnak önmagában az infertilitás kezelésében szerepe korlátozott (Cao és mtsai, 2020; Legro és mtsai, 2013). Jelenlegi kutatások a rutinszerű alkalmazását nem javasolják PCOS-es nőknél. Megfontolandó 25-s BMI érték felett, alacsony dózissal kezdve, heti 1-2 alkalommal 500 mg-s lépésekkel emelve. Retard készítmények adagolásával minimálisra szoríthatjuk a mellékhatások kialakulását. Maximális javasolt dózis 2,5 gramm felnőtteknél és 2 g serdülőknél (Teede és mtsai, 2023). Metformin önmagában is alkalmazható az ovulációs arány javítására, de kombinálható clomifen-citráttal, letrozollal is (Balen és mtsai, 2016).

A kezelések elsődleges célja a normál, egy tüsző érésével járó ovuláció helyreállítása, mivel ez csökkenti a többes terhességek kockázatát. A gyermekvállalást tervező nők számára az ovuláció serkentése gyógyszeres úton – például clomifen-citráttal, letrozollal vagy gonadotropinokkal – , illetve sebészeti beavatkozással történhet (petefészek drilling).

A legfrissebb iránymutatások (Palomba és mtsai, 2014; ACOG, 2018) szerint az anovulációs meddőség kezelésére elsőként választandó gyógyszer a letrozol, azon országokban, ahol elérhető. Aromatázgátlóként megakadályozza az ösztrogén szintézisét androgénekből, így a negatív feedback kiesése révén növelik az FSH elválasztást, a clomifén-citráthoz képest nem befolyásolják az ösztrogén receptorokat centrálisan, sem az endometriumban, valamint a CC-hez képest alacsonyabb az ikerterhességek előfordulása is (Sun és mtsai, 2012; Holzer és mtsai, 2006). Letrozol mellett CC-vel szemben magasabb a kumulatív ovulációs arány, az élveszületések száma. Egy tanulmány szerint átlagosan 3 letrozol terápiás ciklus szükséges a terhesség létrejöttéhez (Legro és mtsai, 2014 62). A letrozol kezdő adagja 2.5 mg/nap jellemzően a 3-7. ciklusnap között adva (5-10.ciklusnap) (Zhu és mtsai, 2023), elégtelen terápiás válasz esetén 5 (max 7.5) mg nap adagra növelhető a dózis. Amennyiben az 5 napos kezelés sikertelen, szükség szerint 10 napos, meghosszabbított kezelés hatásos lehet. Magasabb dózisok (7,5 mg) a CC-hoz hasonlóan az endometrium elvékonyodásához vezethetnek (Al-Fozan és mtsai, 2004; Legro és mtsai, 2014).

Korábban elsődleges terápiaként alkalmazott antiösztrogén hatású clomifen-citrát ovuláció indukció céljából, akár önmagában, akár metforminnal kombinálva, szintén hatékony lehet az ovuláció kiváltásában (Nikbakht és mtsai, 2020; Homburg 2010). A CC egy szelektív ösztrogénreceptor-modulátor, melynek antiösztrogén hatása blokkolja az ösztradiolreceptorokat, ami GnRH pulzációs frekvenciáját befolyásolja, következményesen

FSH felszabadulást idéz elő, mely tüszőfejlődéshez vezet. Fokozott a többes tüszőfejlődés, az OHSS kialakulásának a veszélye, valamint az ikerterhességek előfordulása. A kezelésre adott válasz értékeléseként minden esetben nyomon kell követni a tüszőnövekedés mértékét (Kousta és mtsai, 1997). Jelenlegi tudásunk szerint sem a letrozol, sem a clomifen-citrát nem növeli a magzati fejlődési rendellenességek kockázatát (Firmansyay és mtsai, 2018).

A CC kezdő adagja 50mg/nap 5 napon keresztül (általában a 3-7. ciklusnap között), mely szükség szerint túlzott válasz esetén csökkenthető 25 mg-ra, ellenkező esetben növelhető 100 mg/nap adagra. 150mg-nál nagyobb napi adagok nem jelentenek további előnyt peteérés kiváltásának tekintetében (Homburg, 2010).

Amennyiben ezek a kezelések nem hoznak eredményt, gonadotropinok alkalmazásával is elősegíthető az ovuláció. Cél az unifolikuláris peteérés kialakulás, ezt a ciklus elején szérumban FSH értékének, átmeneti küszöbérték feletti emelkedésével lehet elérni (negatív visszacsatolás következtében a többi tüsző fejlődése leáll) (Fauser és mtsai, 1997 84). A petefészek hiperstimulációs szindróma (OHSS) és a többes terhesség kockázatának csökkentése érdekében a korábban standard 150 NE/nap recFSH dózist elhagyták, az alacsony dózisu, fokozatosan emelkedő dózisu (step-up) protokoll alkalmazásának javára (kezdő adag 37,5 NE/nap) (White és mtsai, 1996).

A laparoszkoos petefészek drilling mütét, másodvonalbeli terápiát jelent a PCOS-ben szenvedők számára. Az ovuláció indukciós kezelések sikere miatt alkalmazása háttérbe szorult. Hátrányai közé tartozik az összenövés kialakulása, mütéti komplikációk lehetősége és a petefészek rezerv kapacitásának óhatatlan csökkenése, extrém esetben korai petefészek kimerülés. A mütét célja az androgéntermelő luteinizált theca sejtek mennyiségének csökkentése. Petefészkenként három-hat szúrás javasolt 40 W koaguláló (modulált) áram mellett, szúrásoként négy másodpercig tartó koagulációval (Flycht és mtsai, 2011). A petefészek drillinget követően elvékonyodik a kérgi terület, a felszaporodott sorvadtt tüszők tartalma csökken, a petefészek érzékenyebbé válik az endogén gonadotropinok általi stimulációra, mely végső soron kedvez az ovuláció kialakulásának (Seow és mtsai, 2008).

Ha a hagyományos ovulációindukciós kezelések és/vagy a petefészek drilling beavatkozás sikertelenek, megoldást jelenthet az asszisztált reprodukció egyéb formáinak alkalmazása, például az intrauterin inszemináció és az in vitro megtermékenyítés (IVF) vagy az intracitoplazmatikus spermiuminjekció (ICSI).

Minden IVF beavatkozás előtt elsődlegesen a korábban fennálló egészségügyi eltéréseket kell orvosolni a legjobb és legbiztonságosabb kimenetel elérésének érdekében (szükség lehet életmódbeli módosításokra, testsúlycsökkentésre, metabolikus eltérések rendezésére [elsődlegesen az inzulinrezisztencia, magasvérnyomás, hiperlipidémia javítására], D-vitamin pótlásra). Mivel a PCOS-es nőknél jellemzően nagyszámú antrális tüsző található, az IVF-kezelés során fokozottan fennáll az OHSS és a többes terhesség kockázata. Cél a maximális petesejttermelés elérése, miközben törekedni kell az OHSS kialakulásának elkerülésére. Ennek minimalizálása érdekében ajánlott az egyetlen embrió beültetése vagy a fagyasztásos embriótranszfer stratégiájának alkalmazása (Begum és mtsai, 2022; Venkatesan és mtsai, 2001). Ez utóbbi a petefészek túlstimulációs szindróma csökkent kockázatával jár. Optimalizálni szükséges az endometriumot az implantáció sikerességének elérése érdekében. GnRH antagonistá protokoll javasolt a GnRH agonista hosszú protokollok helyett a stimuláció hosszának rövidítése és az OHSS esélyének csökkentése érdekében. HCG adagolásnál a legkisebb dózissra szükséges törekedni az OHSS elkerülése érdekében (Teede és mtsai, 2023).

Az IVF-kezelések rendkívül hatékony eljárások, PCOS-es nők körében azonban fokozott kockázatnak teszik ki a nőt, beleértve magát az eljárást, a petefészek hiperstimulációs szindróma kialakulását és az ikerterhesség magasabb esélyét, valamint a szülészeti komplikációk megnövekedett kockázatát. Az asszisztált reprodukciós technikák – különösen az IVF – nemcsak az anyára, hanem a magzatra és az újszülöttre nézve is kockázatokkal járhatnak, azonban PCOS-ben szenvedők esetén továbbra is bizonytalan, hogy a szülészeti kockázatok önmagában a PCOS-nek vagy az ahhoz kapcsolódó magas BMI-nek köszönhetőek, vagy csak az asszisztált reprodukciós eljárásnak tulajdoníthatók.

Ezen kockázatok közé tartozik a korai vetélés, a többszörös terhesség, az alacsony születési súly, a terhességi magas vérnyomásos rendellenességek, a gesztációs diabétesz, a rendellenes placentáció (placenta praevia), lepényleválás, koraszülés. A kedvezőtlen kimenetel pontos okai nem tisztázottak, de vélhetően szerepet játszhatnak a fennálló alapterbetegségek, a testsúly, a spermiumok tényezői, a laboratóriumi körülmények, az anyai/oocita életkor, a szülészeti kezeléseknél található különbségek is. Emellett a prenatális genetikai vizsgálatok, az embrióbiopszia, az eltérő szülészeti gyakorlatok, a többes terhességek magasabb aránya és az ún. „eltűnő iker” jelenség szintén hozzájárulhatnak a kockázatok növekedéséhez – akár önállóan, akár egymással kölcsönhatásban (Morin-Papunen és mtsai, 2000).

Jelentősek lehetnek az anyai egészségre gyakorolt súlyos hatások, például a megnövekedett anyai halálozás és a komoly szülészeti szövődmények kialakulása is (például szülés utáni vérzés, szepszis vagy intenzív osztályos ellátás szükségessége), méhen kívüli terhesség gyakoribb előfordulása. Az abszolút kockázatnövekedés általában kicsi.

3.6. Terhesség és a PCOS kapcsolata

A policisztás ovárium szindrómában szenvedő nők számos reprodukciós nehézséggel szembesülhetnek, az ovuláció hiányától kezdve a csökkent termékenységen át egészen a meddőségig.

A PCOS-sel diagnosztizált nőknél alacsonyabb a természetes fogamzás aránya, nagyobb a biokémiai terhességek aránya, és csökkent a mesterséges reprodukciós technológiára (ART) adott válasz (Joham és mtsai, 2016, Sterling és mtsai, 2016).

A PCOS jelenléte növeli a terhességi komplikációk kockázatát, amely főként a magasabb androgénszintnek, az inzulinrezisztenciának és a gyakrabban előforduló anyagcsere-zavaroknak tulajdonítható. Ezek a tényezők fokozhatják a szülészeti és újszülöttkori szövődmények előfordulását. A PCOS-ben érintett nőknél az elhízás, a hiperinzulinémia, a magas LH szint, valamint az endometrium működési zavarai miatt a vetélés kockázata is lényegesen nagyobb (Teede és mtsai, 2010). A spontán vetélések aránya vizsgálatok szerint 20-40%-kal magasabb az átlagos populációhoz viszonyítva (Balén és mtsai, 2016, Artini és mtsai, 2018; Teede és mtsai, 2019).

Különböző vizsgálatok szerint az infertilitás és a koraterhességi veszteségek aránya tizenötszörös, illetve háromszoros az azonos demográfiajú nőknél tapasztaltakhoz képest. Az viszont nem világos, hogy az elhízás és/vagy az infertilitás miatt alkalmazott technikák önmagukban milyen szerepet játszanak az előbbi tényezők kialakulásában (Joham és mtsai, 2015; Joham és mtsai, 2014).

PCOS-ben szenvedőknél IVF alkalmazását követően 35,8%-s vetélési arányról, míg PCOS nélkül IVF-t követően 23,6%-ban találkozhatunk vetéléssel, azonban leszögezendő, hogy az elhízás, az emelkedett BMI, a megnövekedett derék-csípő arány és az inzulinrezisztencia jelenléte vélhetően befolyásolja a fenti kimenetelt (McDonnell és mtsai, 2017).

Számos tanulmány következetesen arról számolt be, hogy a PCOS-ben szenvedő nők esetében megnövekedett az anyai szövődmények száma. Ez főként a már fennálló betegségeknek, a hiperinzulinémiának, a hiperandrogenémiának tulajdonítható, melyet tovább súlyosbít az elhízás, az ART-k alkalmazása (Joham és mtsai, 2016; Doherty és mtsai, 2015).

A terhességi cukorbetegség előfordulása háromszoros, a terhességi magasvérnyomás és preeclampsia kockázata három-négyszer nagyobb lehet PCOS-es nőknél, a koraszülés kockázata kétszeres az egészséges nőkhöz képest (Legro és mtsai, 2014; Balén és mtsai, 1993)

62, 3). Ezek az arányok akkor is megfigyelhetők, ha az adatokat BMI-hez igazítják (Doherty és mtsai, 2015).

PCOS-s betegeknél emelkedett a GDM előfordulása, ugyanis a hasnyálmirigy béta sejtjeinek eleve károsodott funkciója nem elegendő ahhoz, hogy a legyőzze a placentáris hormonok által kontrainzuláris hatásként súlyosbított inzulinrezisztenciát. A fogamzás előtt mért HOMA-B előre jelezheti a GDM fokozott kockázatát PCOS-s várandósoknál (Sawada és mtsai, 2015).

HOMA-IR és HOMA-B kiszámításának módja:

$$HOMA\ IR = \frac{\text{éhom}i\ \text{inzulin}\ \left(\frac{\mu U}{L}\right) \times \text{éhom}i\ \text{vércukor}\ \left(\frac{mmol}{L}\right)}{22.5}$$
$$HOMA\ B = \frac{\left(20 \times \text{éhom}i\ \text{inzulin}\ \left(\frac{\mu U}{L}\right)\right)}{\text{éhom}i\ \text{vércukor} - 3.5}$$

Feltételezhető, hogy a PCOS-es nők emelkedett tesztoszteron, LDL, triglicerid szintjei, valamint a magasabb számban előforduló szabad gyökök és gyulladásos markerek a trofoblaszt invázió befolyásolása révén, valamint az endotél-diszfunkciót indukáló hatásuk miatt (megváltoztatják a spirális artériák remodellingjét, ami a méhartéria impedanciájának csökkenését, az endovaszkuláris trofoblasztinvázió mélységének csökkenését és rendellenes placentációt eredményez) a placenta morfológiájának és funkciójának megváltozásához vezetnek, ami végső soron a hipertóniás rendellenességek kialakulásához járulhat hozzá (Palomba és mtsai, 2012; Palomba és mtsai, 2014; Palomba és mtsai, 2010).

Gyakoribb a terhességi korhoz képest kisebb (SGA) újszülöttek születése, mely a placenta működési zavarának, ikerszülésnek, koraszülésnek tudható be. Több alkalommal szükséges operatív szülésbefejezést végezni. Emelkedett az elektív és a nem elektív császármetszések előfordulása is PCOS-ben szenvedőknél (Simonis-Bik és mtsai, 2010; Azziz és mtsai, 2011, Dunaif 2016, Zhang és mtsai, 2020; Parker és mtsai, 2022). Ennek oka lehet a GDM miatt megváltozott glükózanyagcsere és az uterinális véráramlás zavara miatt esetlegesen kialakuló magzati macrosomia, az anyai elhízás, valamint a fertilitási problémák miatt szükségessé váló ART technika alkalmazása is (Kollmann és mtsai, 2015). Az anyai PCOS az utódok fokozott kórházi kezelésével járt együtt, az anyagcserezavarok az idegrendszeri betegségek, asztma

miatt (Doherty és mtsai, 2017). A PCOS-es terhesek körében magasabb a koraszülés előfordulása és a halvaszülés gyakorisága is emelkedett (Hoham és mtsai, 2016; Doherty és mtsai, 2015; Hart és mtsai, 2015), köszönhetően a nagyobb számban kialakuló GDM, PIH, preeclampsia, ikerterhesség előfordulásának (Doherty és mtsai, 2015; Hart és mtsai, 2015).

4. Célkitűzés

4.1. PCOS-es betegek terhesség előtti szérum androgénszintjeinek, szabadandrogénszintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

- Van-e összefüggés a prekoncepcionális androgénszintek és szülés módja között?
- Van-e összefüggés a prekoncepcionális androgénszintek és a vetélések között?
- Van-e összefüggés a prekoncepcionális androgénszintek és a terhességi szövődmények (terhességi cukorbetegség, preeclampsia) kialakulása között?
- Van-e összefüggés a prekoncepcionális androgénszintek és a születési súly és/vagy súlypercentilis között?
- Van-e összefüggés a prekoncepcionális androgénszintek és az újszülött neme között?
- Van-e összefüggés a prekoncepcionális androgénszintek és a fogamzás módja között?

4.2. PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

- Milyen arányban van szükség IVF-re PCOS-s betegek körében?
- Van-e különbség az anyai életkorban és a gesztációs korban IVF-vel fogant terhességek és a non-IVF csoport között PCOS-s betegeknél?
- Van-e olyan laboratóriumi paraméter, mely prekoncepcionálisan előre jelezheti az IVF szükségességét?
- Van-e olyan szülészeti szövődmény, mely az életkortól függetlenül gyakoribb az IVF-et igénylő csoportban?

5. Betegek és módszerek:

A Debreceni Egyetem Etikai Bizottságának engedélyével a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2012 és 2019 között megjelent, a Klinikánk Nőgyógyászati Endokrinológiai és Meddőségi szakrendelésen kezelt összes PCOS-es beteg elektronikus betegdokumentációját áttekintettük. Összesen 738 PCOS-es beteget azonosítottunk és az egészségügyi adataikat vizsgáltuk. A vizsgálatba azokat a PCOS-s betegeket válogattuk be, akiknek legalább egy sikeres, a 23. terhességi hét utáni szülése volt klinikánkon. Ennek alapján a vizsgálati kohorsz 160 PCOS-sel diagnosztizált betegből állt, akiknek legalább egy a fentieknek megfelelő, életképes szülése volt, végül a 160 PCOS-es páciens összesen 232 terhességét és az ezekből született újszülöttek adatait vizsgáltuk. PCOS diagnózisát a rotterdami kritériumoknak megfelelően állítottuk fel. Az általunk vizsgált paramétereket retrospektív módon gyűjtöttük ki az elektronikus orvosi adatbázisrendszerből (E-medsolution).

Módszertani korlátok:

Retrospektív adatgyűjtésből adódóan nem lehetett kontrollálni a zavaró változókat olyan mértékben, mint egy prospektív vizsgálatban, módszerből kifolyólag okozati összefüggések helyett inkább csak korrelációkat lehet azonosítani. Bár ezek a korlátok valósak, igyekeztünk minimalizálni a torzításokat: a vizsgálatba minden rendelkezésre álló betegadatot igyekeztünk bevonni, egységes kritériumok alapján, és többváltozós statisztikai módszerekkel korrigáltuk az ismert zavaró tényezőket (pl. életkor, BMI). Az eredmények értelmezésénél ezen korlátokat figyelembe vettük.

A vizsgálatunk a továbbiakban két részből tevődött össze.

5.1. PCOS-es betegek terhesség előtti szérum androgénszintjeinek, szabadandrogén-szintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

Vizsgált paraméterek

A PCOS-es betegek kórelőzményéből a következő adatokat gyűjtöttük össze: fogantatás módja, vetelés a kórelőzményben, anyai életkor, BMI, terhesség hossza, szülés módja (hüvelyi, császármetszés), újszülött neme, születési súly, terhességi szövődmények (terhességi cukorbetegség, preeclampsia, koraszülés) kialakulása. A születési súlyból és a pontos

gesztációs korból az elérhető súlypercentilis táblázatok és adatbázisok alapján kiszámoltuk a születési súlypercentilist is.

Laboratóriumi vizsgálatok: A terhesség előtti kiindulási össztesztoszteron, androsztenedion, DHEAS, SHBG és TSH értékeket feljegyeztük. A T/SHBG, AD/SHBG, DHEAS/SHBG és T/AD arányokat is kiszámítottuk. A hormonszinteket, beleértve a teljes tesztoszteront (nmol/L), a dehidroepiandroszteron-szulfátot ($\mu\text{mol/L}$), a nemi hormonokhoz kötődő globulint (nmol/L) és az androsztenediont ($\mu\text{g/L}$), a terhesség előtt és bármilyen endokrin kezelés megkezdése előtt mértük. A hormonmérésekhez szükséges vérmintákat a menstruációs ciklus harmadik és ötödik napja között, reggel vették. Az antropometriai adatokat, beleértve az életkort, a magasságot és a testsúlyt, a terhesség előtti nyilvántartásból gyűjtöttük. A BMI-t metrikus egységekben számítottuk ki ($\text{BMI} = \text{kg/m}^2$).

5.2. PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

Vizsgált paraméterek

Feljegyeztük a fogantatás módját, az anyai életkort, a terhességi kort szüléskor, a születési súlyt, a születési súlypercentilist, a ciklus 3-5. napja között mért alaphormon szinteket (FSH, TSH, E2, Prolactin, LH), androgénszinteket (tesztoszteron, androsztendion, DHEAS), SHBG, D-vitamin szinteket, valamint a midluteális fázisban (21-23. ciklusnapon) mért progeszteron értékeket. Az általunk vizsgált endokrinológiai tünetek a következők voltak: hiperandrogenizmus, szabálytalan menstruációs ciklus, inzulinrezisztencia, andrológiai eltérések, a fogantatás előtt elindított és dokumentált tiroxin szubsztitúció, valamint metformin terápia. Szülészeti kimenetelek közül a szülés módját, az újszülött nemét, terhességi szövődmények (preeclampsia, GDM, koraszülés) kialakulását vizsgáltuk.

5.3. Laboratóriumi vizsgálatok

Mindkét vizsgálat során a szérum pajzsmirigy-stimuláló hormon, dehidroepiandroszteron-szulfát, nemi hormon kötő globulin és tesztoszteron mérése elektrokémiluminiscencia (ECLIA) immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) segítségével történt. A szérum androsztendion kemilumineszcens (CLIA) immunoassay (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA) segítségével határoztuk meg.

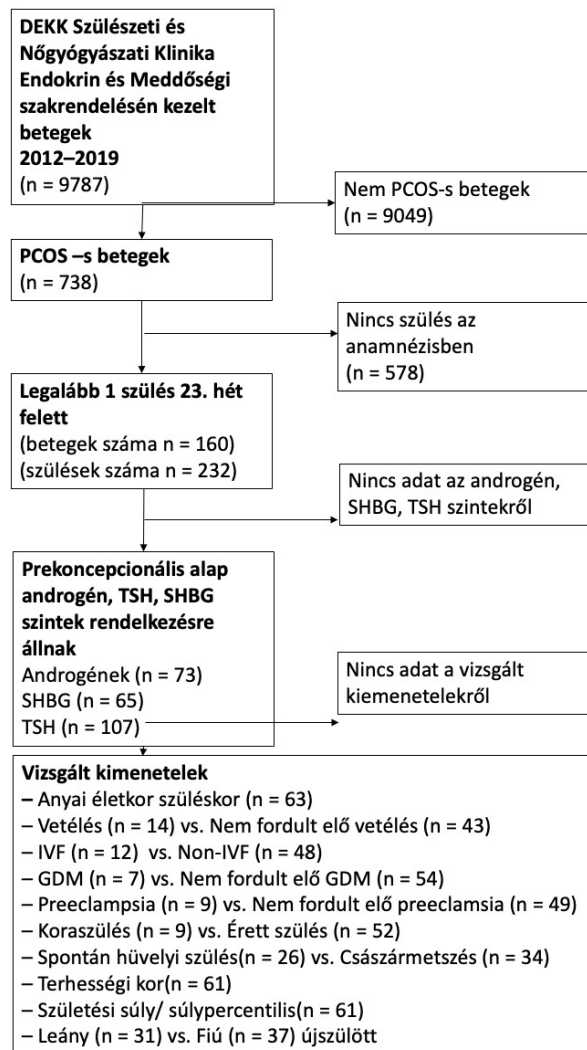
5.4. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést mindkét vizsgálat során az IBM SPSS Statistics 25 szoftver segítségével végeztük. A normalitás vizsgálatára a Kolmogorov-Smirnov-tesztet használtuk. A Levene-tesztet a varianciák egyenlőségének megállapítására alkalmaztuk. Az adatok összehasonlítására normál eloszlás esetén független mintás t-próbát, az összefüggés mértékének meghatározására Pearson-korrelációt alkalmaztunk. Nem-normál eloszlás esetén nem-parametrikus Mann-Whitney U tesztet használtunk. A nominális változókat a Chi-négyzet próbával vagy a Fisher's Exact teszt segítségével hasonlítottuk össze. Bináris és multinomiális logisztikus regressziós elemzést alkalmaztunk az esélyhányadosok és a korrigált esélyhányadosok, valamint a 95%-os konfidenciaintervallumok (95% CI) meghatározására. A 0,05-nél kisebb p-értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Az adatokat átlag \pm SD vagy esélyhányados (OR), életkorral korrigált esélyhányados (aOR) és 95%-os konfidenciaintervallum formájában mutatjuk be.

A logisztikus regressziós modellekben kontrolláltuk az életkor, testtömegindex (BMI) hatását is az egyes kimenetekre. Emellett a kimeneti változattól függően bevontuk az esetleges releváns társbetegségeket (pl. inzulinrezisztencia jelenléte) is.

6. Eredmények

6.1. PCOS-es betegek terhesség előtti szérum androgénszintjeinek, szabadandrogénszintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata



2. ábra - A betegek kiválasztása és nyomonkövetése

PCOS: policisztás ovárium szindróma, TSH: pajzsmirigy-serkentő hormon, E2: ösztadiol, SHBG: szexhormon-kötő globulin, IVF: in vitro fertilizáció, GDM: terhességi cukorbetegség/

A DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Endokrinológiai és Meddőségi szakrendelésén megjelent és kezelt 9787 beteg adatait tekintettük át. Összesen 738 PCOS-s beteget azonosítottunk, közülük 160 betegnek találtunk az anamnézisében legalább egy 23. hetet meghaladó szülést, így végül ezen 160 beteg és összesen 232 szülés adatait vizsgáltuk (2. ábra). Az androgénszintek mérése sok esetben elmaradt, mivel a PCOS diagnózisa laboratóriumi

vizsgálatok nélkül is megállapítható volt – akár kifejezett klinikai hiperandrogenizmus, akár ovulációs zavar és PCOM jelenléte alapján. Ennek eredményeként a fent említett betegek közül 73 páciens esetében álltak rendelkezésre prekoncepcionális androgénparaméterek.

6.1.1. Vetélés

Azon PCOS-ben szenvedőknél, akiknek legalább egy vetélés szerepelt a kórtörténetében, a terhesség előtti androsztendionszintek szignifikánsan magasabbak voltak ($3,60 \pm 1,97$ vs. $2,68 \pm 1,22$, $p=0,04$) (2. táblázat). Az androsztendionszint egy egységnyi növekedése 1,513-szorosára növelte a vetélés valószínűségét (95% CI 0,988-2,317, $p=0,057$), azonban az életkorral való korrigálás után a kapcsolat átlépte a szignifikancia szintet (aOR 1,555, 95% CI 1,005-2,407, $p=0,047$). Egyéb androgének, androgén hányadosok, életkor, BMI tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget.

2. táblázat – Terhesség előtti hormonszintek és a vetélés kapcsolata

	Vetélés az anamnézisben		
	Igen (átlag \pm SD) n=14	Nem (átlag \pm SD) n=43	p
Tesztoszteron (nmol/l)	1,47 \pm 0,47	1,64 \pm 0,98	0,56
Androsztendion (ug/l)	3,60 \pm 1,97	2,68 \pm 1,22	0,04
DHEAS (μ mol/l)	8,40 \pm 3,71	7,85 \pm 3,29	0,60
SHBG (nmol/l)	69,40 \pm 54,20	57,77 \pm 41,35	0,42
Tesztoszteron/SHBG	0,05 \pm 0,09	0,05 \pm 0,05	0,80
Androsztendion/SHBG	0,07 \pm 0,07	0,09 \pm 0,11	0,55
DHEAS/SHBG	0,22 \pm 0,25	0,22 \pm 0,24	0,99
T/AD	0,57 \pm 0,26	0,56 \pm 0,32	0,93
TSH	2,11 \pm 0,83	2,19 \pm 1,37	0,81
Életkor (Év)	29,44 \pm 3,70	29,18 \pm 5,09	0,84
BMI (kg/m ²)	28,59 \pm 6,46	28,11 \pm 4,65	0,82

DHEAS: dehidroepiandroszteron-szulfát, SHBG: szexhormon-kötő globulin, T: tesztoszteron, AD: androsztendion, SD: standard deviáció, BMI: testtömeg-index

6.1.2 Fogantatás módja

Az IVF-kezelést igénylő betegek szignifikánsan idősebbek voltak ($32,00 \pm 5,26$ év vs. $28,83 \pm 4,44$ év, $p=0,027$). Az anyai életkor minden egyes egy évnyi növekedése 1,157-szeresére növelte az IVF-kezelés szükségességének valószínűségét (95% CI: 1,006–1,336, $p=0,041$). DHEAS, AD szintek szignifikanciaszintet el nem érően, de tendenciaszerűen alacsonyabbak, az SHBG szintek pedig magasabbak voltak az IVF-vel kezelt csoportban (AD: $2,31 \pm 1,09$ vs. $2,93 \pm 1,41$, $p=0,16$; DHEAS: $6,45 \pm 3,01$ vs. $8,05 \pm 3,30$, $p=0,13$; SHBG: $72,01 \pm 54,40$ vs. $54,73 \pm 37,85$, $p=0,20$) (3. táblázat).

3. Táblázat - Prekoncepcionális hormonszintek, életkor, BMI kapcsolata a fogantatás módjával

	Fogantatás módja		
	IVF	Non-IVF	p
	(átlag \pm SD) n=12	(átlag \pm SD) n=48	
Tesztoszteron(nmol/l)	1,44 \pm 1,31	1,59 \pm 0,75	0,60
Androsztendion (ug/l)	2,31 \pm 1,09	2,93 \pm 1,41	0,16
DHEAS (μ mol/l)	6,45 \pm 3,01	8,05 \pm 3,30	0,13
SHBG (nmol/l)	72,01 \pm 54,40	54,73 \pm 37,85	0,20
Tesztoszteron/SHBG	0,06 \pm 0,10	0,04 \pm 0,04	0,49
Androsztendion/SHBG	0,67 \pm 0,08	0,09 \pm 0,10	0,48
DHEAS/SHBG	0,20 \pm 0,28	0,23 \pm 0,23	0,66
T/AD	0,58 \pm 0,28	0,59 \pm 0,38	0,96
TSH	2,05 \pm 0,75	2,00 \pm 0,99	0,86
Életkor (év)	32,00 \pm 5,26	28,83 \pm 4,44	0,027
BMI (kg/m ²)	30,17 \pm 7,35	28,03 \pm 4,79	0,48

DHEAS: dehidroepiandroszteron-szulfát, SHBG: szexhormon-kötő globulin, T: tesztoszteron, AD: androsztendion, SD: standard deviáció, BMI: testtömeg-index

6.1.3. Terhességi szövődmények: GDM, preeclampsia

A PCOS-os betegek terhessége során kialakult GDM (terhességi cukorbetegség) vagy preeclampsia esetén nem találtunk jelentős eltérést a terhesség előtt mért androgén-, SHBG-szintek és androgén/SHBG arányok, valamint a TSH-szintek között.

Bár az SHBG-szint a GDM-es csoportban alacsonyabb volt, ez a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (SHBG: $38,51 \pm 22,5$ vs. $61,86 \pm 44,43$, $p=0,18$). A GDM-es betegek átlagéletkora viszont szignifikánsan magasabb volt ($32,22 \pm 4,06$ év vs. $28,85 \pm 4,70$ év, $p=0,044$), míg a testtömeg-index tekintetében nem volt eltérés a két csoport között.

A preeclampsias betegek esetében azonban a BMI szignifikánsan magasabb volt ($32,12 \pm 3,05$ vs. $27,66 \pm 4,58$, $p=0,046$), míg az életkorban nem mutatkozott különbség a két csoport között (4. táblázat).

4. Táblázat – Terhesség előtti hormonszintek és a GDM, illetve a preeclampsia kapcsolata

	Terhességi cukorbetegség			Preeclampsia		
	Igen	Nem	p	Igen	Nem	p
	(átlag \pm SD) n=7	(átlag \pm SD) n=54		(átlag \pm SD) n=9	(átlag \pm SD) n=49	
Tesztoszteron (nmol/l)	$1,84 \pm 0,59$	$1,5 \pm 0,90$	0,37	$1,86 \pm 0,99$	$1,50 \pm 0,88$	0,28
Androsztendion (ug/l)	$2,81 \pm 1,54$	$2,77 \pm 1,36$	0,95	$3,29 \pm 1,47$	$2,73 \pm 1,37$	0,29
DHEAS (μ mol/l)	$6,77 \pm 2,21$	$7,81 \pm 3,38$	0,43	$9,19 \pm 3,32$	$7,48 \pm 3,22$	0,17
SHBG (nmol/l)	$38,51 \pm 22,58$	$61,86 \pm 44,43$	0,18	$44,47 \pm 21,68$	$63,08 \pm 46,41$	0,25
Tesztoszteron/SHBG	$0,05 \pm 0,05$	$0,04 \pm 0,06$	0,66	$0,06 \pm 0,04$	$0,04 \pm 0,06$	0,57
Androsztendion/SHBG	$0,12 \pm 0,15$	$0,08 \pm 0,09$	0,33	$0,11 \pm 0,13$	$0,08 \pm 0,09$	0,45
DHEAS/SHBG	$0,27 \pm 0,26$	$0,21 \pm 0,23$	0,56	$0,25 \pm 0,23$	$0,21 \pm 0,24$	0,61
T/AD	$0,66 \pm 0,66$	$0,58 \pm 0,31$	0,58	$0,65 \pm 0,22$	$0,58 \pm 0,39$	0,64
TSH	$2,50 \pm 0,92$	$1,96 \pm 0,92$	0,18	$2,39 \pm 0,74$	$1,98 \pm 0,98$	0,26
Életkor (év)	$32,22 \pm 4,06$	$28,85 \pm 4,70$	0,044	$28,00 \pm 6,22$	$29,69 \pm 4,52$	0,32
BMI (kg/m ²)	$28,68 \pm 4,09$	$28,13 \pm 5,10$	0,82	$32,12 \pm 3,05$	$27,66 \pm 4,58$	0,046

DHEAS: dehidroepiandroszteron-szulfát, SHBG: szexhormon-kötő globulin, T: tesztoszteron, AD: androsztendion, SD: standard deviáció, BMI: testtömeg-index

6.1.4. Magzati nem

Szignifikánsan magasabb volt a terhesség előtti androsztendionszint ($3,57 \pm 1,96$ vs. $2,58 \pm 1,12$, $p=0,01$) azoknál a PCOS-s betegeknél, akik leány újszülöttet hoztak a világra. AD egy egységnyi növekedése 1,512-szeresére növelte az esélyét annak, hogy az újszülött leány lesz (95% CI: 1,037–2,207, $p=0,03$). Ez az összefüggés az életkor hatásának figyelembevételével is megmaradt (aOR: 1,495, 95% CI: 1,016–2,198, $p=0,04$). Emellett a T/AD arány ebben a csoportban alacsonyabb volt, és közel állt a statisztikai szignifikancia határához (5. táblázat).

5. Táblázat – Terhesség előtti hormonszintek és a magzati nem kapcsolata

	Magzati nem		
	Leány (átlag \pm SD) n=31	Fiú (átlag \pm SD) n=37	p
Tesztoszteron (nmol/l)	1,56 \pm 0,67	1,57 \pm 1,04	0,97
Androsztendion (ug/l)	3,57 \pm 1,96	2,58 \pm 1,12	0,01
DHEAS (μ mol/l)	7,50 \pm 2,96	8,08 \pm 3,59	0,51
SHBG (nmol/l)	55,84 \pm 40,28	62,41 \pm 46,84	0,57
Testosterone/SHBG	0,05 \pm 0,04	0,05 \pm 0,07	0,97
Androsztendion/SHBG	0,11 \pm 0,12	0,07 \pm 0,07	0,16
DHEAS/SHBG	0,23 \pm 0,21	0,22 \pm 0,26	0,81
T/AD	0,50 \pm 0,21	0,66 \pm 0,45	0,09
TSH	1,97 \pm 0,79	2,09 \pm 1,05	0,63
Életkor (év)	28,77 \pm 3,75	30,05 \pm 5,34	0,26
BMI (kg/m ²)	28,02 \pm 3,92	28,97 \pm 4,54	0,55

DHEAS: dehidroepiandroszteron-szulfát, SHBG: szexhormon-kötő globulin, T: tesztoszteron, AD: androsztendion, SD: standard deviáció, BMI: testtömeg-index

6.1.5. Terhességi kor-magzati érettség

A PCOS-es betegek esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a terhesség előtti androgén-, SHBG- és TSH-szintek, valamint az androgén/SHBG arányok között azoknál, akik időre szültek, és azoknál, akiknél koraszülés történt (6. táblázat).

Ugyanakkor a T/AD arány szignifikánsan magasabb volt azoknál, akik később koraszülött gyermeket hoztak világra ($0,82 \pm 0,61$ vs. $0,55 \pm 0,31$, $p=0,05$). Az anyai életkor figyelembevételével ez a különbség már nem volt statisztikailag szignifikáns, de a tendencia továbbra is megmaradt (OR: 4.531, 95% CI 0,834–24,612, $p=0,08$; aOR: 4,173, 95% CI 0,727–23,960, $p=0,10$).

6. Táblázat – Terhesség előtti hormonszintek és a szülés idejének kapcsolata

	Szülés ideje		
	Koraszülés	Érett szülés	p
	(átlag \pm SD) n=9	(átlag \pm SD) n=52	
Tesztoszteron (nmol/l)	1,57 \pm 1,37	1,55 \pm 0,81	0,95
Androsztendion (ug/l)	2,37 \pm 1,04	2,91 \pm 1,44	0,31
DHEAS (μ mol/l)	7,34 \pm 3,08	7,88 \pm 3,40	0,67
SHBG (nmol/l)	77,17 \pm 56,51	57,11 \pm 41,53	0,21
Testoszteron/SHBG	0,06 \pm 0,11	0,04 \pm 0,05	0,41
Androsztendion/SHBG	0,06 \pm 0,08	0,09 \pm 0,10	0,43
DHEAS/SHBG	0,22 \pm 0,32	0,22 \pm 0,23	0,91
T/AD	0,82 \pm 0,61	0,55 \pm 0,31	0,05
TSH	2,15 \pm 0,85	1,98 \pm 0,95	0,61
Élekor (év)	31,20 \pm 5,96	29,15 \pm 4,50	0,21
BMI (kg/m ²)	26,36 \pm 6,88	28,62 \pm 4,43	0,28

DHEAS: dehidroepiandroszteron-szulfát, SHBG: szexhormon-kötő globulin, T: tesztoszteron, AD: androsztendion, SD: standard deviáció, BMI: testtömeg-index

6.1.6. Szülés módja

A PCOS-os betegek esetében a terhesség előtti androgénszintek, az androgén/SHBG arányok és a T/AD arányok nem mutattak szignifikáns különbséget a szülés módja szerint. A terhesség előtti TSH-szintek a normál tartományon belül valamivel magasabbak voltak azoknál, akik később császármetszéssel szültek ($1,77 \pm 0,67$ vs. $2,21 \pm 1,08$, $p=0,09$), de ez a különbség éppen nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (7. táblázat).

7. Táblázat - Terhesség előtti hormonszintek és a szülés módjának kapcsolata

	Szülés módja		
	Hüvelyi	Császármetszés	p
	(átlag \pm SD) n=26	(átlag \pm SD) n=34	
Tesztoszteron (nmol/l)	1,69 \pm 1,00	1,50 \pm 0,80	0,41
Androsztendion (ug/l)	2,85 \pm 1,48	2,81 \pm 1,31	0,91
DHEAS (μ mol/l)	7,86 \pm 3,37	7,78 \pm 3,30	0,93
SHBG (nmol/l)	50,08 \pm 30,84	63,89 \pm 48,78	0,21
Tesztoszteron/SHBG	0,06 \pm 0,08	0,04 \pm 0,04	0,29
Androsztendion/SHBG	0,10 \pm 0,12	0,07 \pm 0,07	0,19
DHEAS/SHBG	0,27 \pm 0,26	0,20 \pm 0,22	0,29
T/AD	0,60 \pm 0,39	0,58 \pm 0,35	0,81
TSH	1,77 \pm 0,67	2,21 \pm 1,08	0,09
Életkor (év)	28,52 \pm 3,98	30,34 \pm 5,19	0,10
BMI (kg/m ²)	28,53 \pm 4,37	28,77 \pm 4,33	0,87

DHEAS: dehidroepiandroszteron-szulfát, SHBG: szexhormon-kötő globulin, T: tesztoszteron, AD: androsztendion, SD: standard deviáció, BMI: testtömeg-index

6.1.7. Anyai életkor szüléskor, születési súly, születési súlypercentilis

Az anya életkora a szülés időpontjában szignifikáns negatív összefüggést mutatott a terhesség előtti DHEAS-szinttel ($r = -0,40$, $p = 0,001$) (3c. ábra) és a DHEAS/SHBG aránnyal ($r = -0,32$, $p = 0,01$). Ugyanakkor nem volt szignifikáns kapcsolat az életkor és a terhesség előtti androgénszintek, az androgén/SHBG arányok, a T/AD arány vagy a TSH-szintek között (8. táblázat).

A szüléskori terhességi kor és a terhesség előtti androgénszintek, az androgén/SHBG arányok, a T/AD arány vagy a TSH-szintek között nem mutatkozott szignifikáns összefüggés. A fogamzás előtti androgénszintek, TSH nem álltak kapcsolatban sem a születési súllyal, sem a születési súlypercentilisével (8. táblázat).

A terhesség előtti SHBG-szint gyenge, de szignifikáns negatív összefüggést mutatott a születési súllyal ($r = -0,30$, $p = 0,02$, 8. táblázat és 3a. ábra), míg az androgén/SHBG arányok gyenge pozitív korrelációt mutattak:

- T/SHBG: $r = 0,28$, $p = 0,03$
- AD/SHBG: $r = 0,24$, $p = 0,06$
- DHEAS/SHBG: $r = 0,26$, $p = 0,04$

Hasonló eredményeket tapasztaltunk a születési súlypercentilisei esetében is:

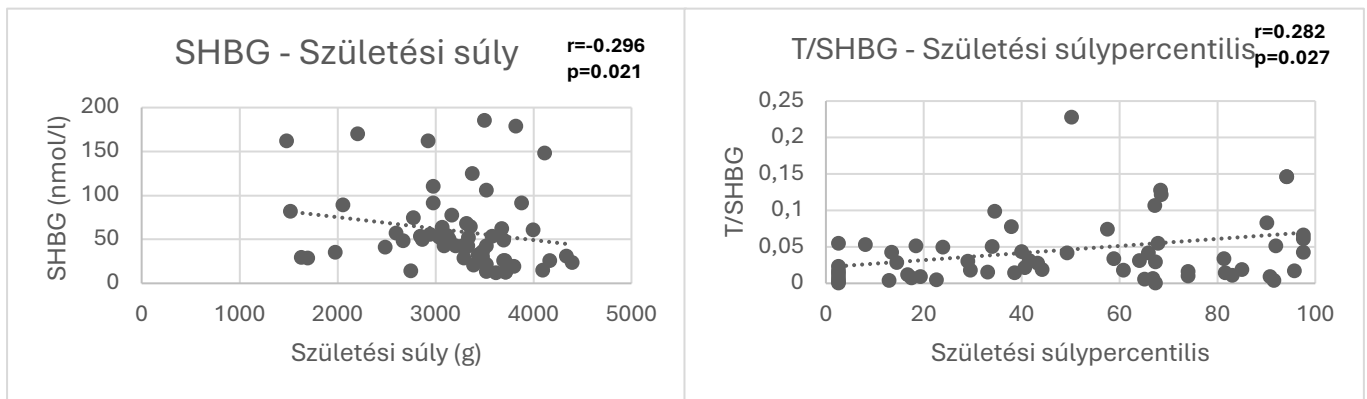
- A terhesség előtti SHBG negatív összefüggést mutatott ($r = -0,27$, $p = 0,04$).
- Az androgén/SHBG arányok pozitív korrelációt mutattak a születési súlypercentilisekkel:
 - T/SHBG: $r = 0,28$, $p = 0,03$ (3b. ábra)
 - AD/SHBG: $r = 0,25$, $p = 0,05$
 - DHEAS/SHBG: $r = 0,27$, $p = 0,03$

A vizsgált populációban a terhesség előtti BMI nem mutatott szignifikáns összefüggést sem a születési súllyal, sem a születési súlypercentilisével (8. táblázat és 3d. ábra).

8. Táblázat - A terhesség előtti androgénszintek összefüggései az anyai életkorral, a terhességi korról, a születési súllyal és a születési súlypercentilissel

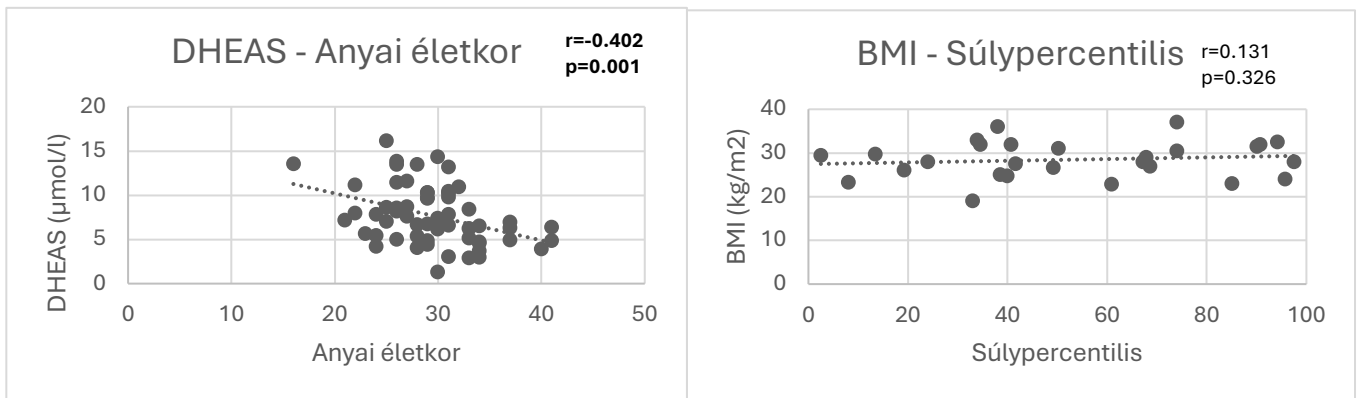
	Anyai életkor		Terhességi kor		Születési súly		Születési súlypercentilis	
	n=63		n=61		n=61		n=61	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Tesztoszteron (nmol/l)	-0,14	0,28	0,11	0,42	0,19	0,15	0,18	0,18
Androsztendion (ug/l)	-0,19	0,16	0,11	0,40	0,18	0,18	0,18	0,18
DHEAS (μmol/l)	-0,40	0,001	0,15	0,25	0,13	0,32	0,15	0,28
SHBG (nmol/l)	0,13	0,30	-0,19	0,14	-0,30	0,02	-0,27	0,04
Tesztoszteron/SHBG	-0,09	0,48	0,07	0,59	0,28	0,03	0,28	0,03
Androsztendion/SHBG	-0,22	0,08	0,11	0,39	0,24	0,06	0,25	0,05
DHEAS/SHBG	-0,32	0,01	0,15	0,27	0,26	0,04	0,27	0,03
T/AD	0,03	0,84	-0,06	0,68	-0,12	0,37	0,11	0,43
TSH	0,06	0,66	0,02	0,89	0,07	0,60	0,03	0,85

DHEAS: dehidroepiandroszteron-szulfát, SHBG: szexhormon-kötő globulin, T: tesztoszteron, AD: androsztendion



(a)

(b)



(c)

(d)

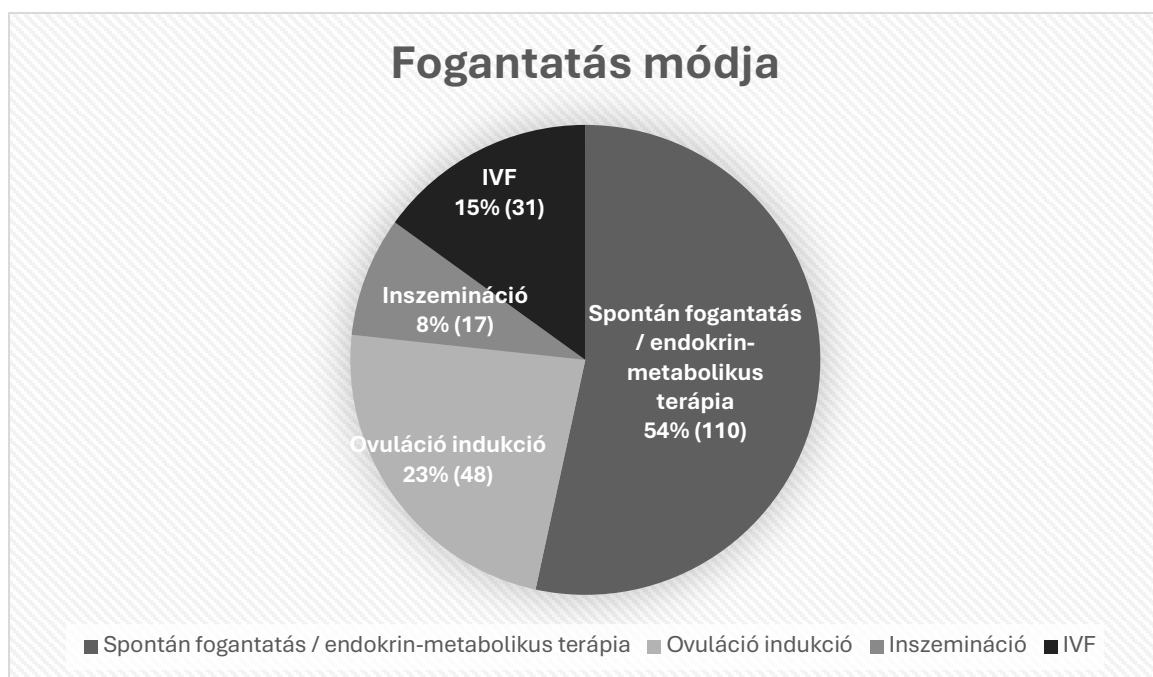
3. ábra - A terhesség előtti SHBG és a születési súly (a), a terhesség előtti T/SHBG arány és a születési súly percentilis (b), a terhesség előtti DHEAS és anyai életkor (c), az anyai BMI és a születési súlypercentilis (d) összefüggései

DHEAS: dehidroepiandroszteron-szulfát, SHBG: szexhormon-kötő globulin, BMI: testtömeg-index

6.2. PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

6.2.1. Fogantatás módja

A terhességeket a fogamzás módja szerint csoportosítottuk. A betegek 46%-a asszisztált reprodukciós technikák (ART) segítségével esett teherbe, amely magában foglalta az ovuláció indukciót (23%), a méhen belüli megtermékenyítést (8%) és az in vitro megtermékenyítést (15%) (4. ábra).



4. ábra - Fogantatás módja

IVF: *in vitro* fertilizáció

A betegek 54%-s spontán módon lett várandós, ovuláció indukció nélkül, azaz kizárólag metabolikus-endokrin terápiával és életmódváltással sikerült teherbe esniük. Az IVF-kezelésen átesett betegeknél 7 esetben (46,67%) észleltek andrológiai rendellenességet (férfi faktor). A nem IVF-es betegek közül 8-nál diagnosztizáltak andrológiai problémát (4%), de ebben a csoportban csak az ovulációindukciós terápiában részesülő betegek egy részének partnerénél, illetve az IUI-ban részt vevő betegek partnerénél végeztek spermavizsgálatot.

6.2.2. Terhesség előtti paraméterek (androgénszintek, anyai életkor, terhességi kor, születési súly/súlypercentilis) összefüggései a fogantatás módjával

Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket a fogantatás előtti tüszőstimuláló hormon, luteinizáló hormon és ösztradiol, tesztoszteron és SHBG koncentrációkban. Továbbá nem volt szignifikáns eltérés a testtömegindex között az IVF és a nem IVF csoportokban. Hasonlóképpen, a D-vitamin szintje sem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget a két csoport között.

Ugyanakkor a luteális fázis alatt a két csoport között progeszteronszintekben mért különbségek tendenciaszerűen közelítettek a statisztikai szignifikanciához, és magasabbak voltak az IVF-csoportban ($9,83 \pm 10,00$ vs. $5,63 \pm 7,39$, $p=0,07$). Ezzel szemben az androsztendionszint ($2,20 \pm 1,11$ vs. $3,16 \pm 1,66$, $p=0,05$) és a dehidroepiandroszteron-szulfátszint ($6,11 \pm 3,13$ vs. $8,09 \pm 3,37$, $p=0,05$) szignifikánsan alacsonyabb volt az IVF csoportban, mint a nem IVF csoportban (9. táblázat).

9. táblázat - A terhesség előtti hormonszintek, az anyai életkor, a terhességi kor, a születési súly, a születési súly százalékos értékeinek összehasonlítása az IVF és nem IVF segítségével fogant PCOS betegek **összes terhességének** csoportjában.

	IVF		Non-IVF		p
	átlag ± SD	(n)	átlag ± SD	(n)	
Anyai életkor (év)	33,58 ± 4,36	(31)	29,83 ± 4,38	(174)	< 0,001
Terhességi kor (hét)	37,23 ± 2,55	(31)	38,54 ± 2,28	(169)	0,004
Születési súly (g)	3069 ± 683	(31)	3362 ± 638	(168)	0,02
Születési súlypercentilis	51,37 ± 33,67	(31)	54,85 ± 29,82	(168)	0,56
TSH (mU/L)	1,91 ± 0,96	(21)	2,14 ± 1,28	(88)	0,44
E2 (CD3) (ng/L)	49,63 ± 37,55	(21)	53,86 ± 43,17	(75)	0,68
FSH (CD3) (IU/L)	6,43 ± 2,35	(21)	6,11 ± 2,16	(73)	0,56
LH (CD3) (IU/L)	7,74 ± 6,79	(21)	9,82 ± 8,23	(73)	0,29
LH/FSH (CD3)	1,24 ± 1,19	(21)	1,57 ± 0,86	(72)	0,16
PROG (CD21) (ug/L)	9,83 ± 10,00	(15)	5,63 ± 7,39	(60)	0,07
PRL (ug/L)	19,82 ± 15,53	(23)	16,30 ± 9,60	(99)	0,17
T (nmol/L)	1,44 ± 1,31	(12)	1,61 ± 0,76	(56)	0,55
SHBG (nmol/L)	72,01 ± 54,40	(12)	54,29 ± 37,60	(51)	0,19
AD (ug/L)	2,20 ± 1,11	(13)	3,16 ± 1,66	(58)	0,05
DHEAS (umol/L)	6,11 ± 3,13	(13)	8,09 ± 3,37	(58)	0,05
BMI (kg/m ²)	29,52 ± 4,37	(9)	28,04 ± 6,26	(50)	0,50
25-OH-Vitamin-D (nmol/L)	61,00 ± 6,88	(5)	64,04 ± 25,54	(24)	0,80

TSH: pajzsmirigy-serkentő hormon, E2: ösztadiol, FSH: folliculus stimuláló hormon, LH: luteinizáló hormon, PROG: progeszteron, PRL: prolaktin, T: tesztoszteron, SHBG: szexhormon-kötő globulin, AD: androsztendion, DHEAS: dehidroepiandroszteron-szulfát, SD: standard deviáció

A PCOS-es terhesek életkora szignifikánsan magasabb volt abban a csoportban, ahol később IVF beavatkozásra volt szükség. Ez az összefüggés fennállt akkor is, ha az összes terhességet vizsgáltuk ($33,58 \pm 4,36$ vs. $29,83 \pm 4,38$, $p < 0,001$) és kizárólagosan a szinguláris terhességek esetében is ($33,57 \pm 4,26$ vs. $29,94 \pm 4,26$, $p < 0,001$) (9. és 10. táblázat).

10. táblázat - Az anyai életkor, a terhességi kor, a születési súly, a születési súlypercentilis értékek összehasonlítása az IVF és nem IVF segítségével fogant PCOS-páciensek **szinguláris terhességeinek** csoportjában.

	IVF		Non-IVF		p
	átlag \pm SD	(n)	átlag \pm SD	(n)	
Anyai életkor (év)	$33,57 \pm 4,26$	(23)	$29,94 \pm 4,26$	(163)	<0,001
Terhességi kor (hetek)	$38,09 \pm 1,47$	(23)	$38,62 \pm 2,26$	(158)	0,08
Születési súly (g)	$3289,13 \pm 496,08$	(23)	$3376,62 \pm 628,71$	(157)	0,52
Születési súlypercentil	$54,09 \pm 32,63$	(23)	$55,11 \pm 29,83$	(154)	0,88

IVF: *in vitro* fertilizáció, SD: standard deviáció

6.2.3 Terhesség előtt fennálló endokrin tünetek, kezelések, hormonális paraméterek összefüggései a fogantatás módjával

IVF szükségességének előrejelzésében adataink alapján nem találtunk szignifikáns összefüggést az endokrinológiai tünetek megjelenése és a szükségessé váló terápiai beavatkozások között (11. táblázat). A vérzészavar jelenléte nem szignifikáns mértékben ugyan, de növelte a későbbi IVF szükségességének esélyét.

11. táblázat - Az IVF későbbi szükségességének esélyhányadosai (OR) a terhesség előtti endokrin tünetek, kezelések és hormonális paraméterek alapján.

	IVF		Non-IVF		OR (IVF későbbi szükségessége)	95% CI	p
	n	%	n	%			
Metformin							
Igen	7	24,1	35	26,9	0,86	0,34-2,20	0,76
Nem	22	75,9	95	73,1			
Tiroxin szubsztitúció							
Igen	7	24,1	22	17,2	1,53	0,58-4,03	0,39
Nem	22	75,9	106	82,8			
Hiperandrogenizmus							
Igen	6	20,7	42	33,1	0,53	0,20-1,40	0,20
Nem	23	79,3	85	66,9			
Menstruációs zavar							
Igen	12	41,4	75	58,6	0,50	0,22-1,13	0,10
Nem	17	58,6	53	41,4			
Hiperandrogén tünet							
Igen	6	66,7	7	36,8	3,43	0,65-18,22	0,15
Nem	3	33,3	12	63,2			
Vetélés az anamnézisben							
Igen	7	30,4	29	23,8	1,40	0,53-3,74	0,50
Nem	16	69,6	93	76,2			
Inzulinrezisztencia							
Igen	13	43,3	52	30,6	1,74	0,79-3,83	0,17
Nem	17	56,7	118	69,4			
Anyai életkor >31 év							
Igen	21	67,7	61	35,1	3,89	1,72-8,79	0,001
Nem	10	32,3	113	34,9			
LH/FSH hányados <1.3							
Igen	16	76,2	34	47,2	3,58	1,18-10,81	0,03
Nem	5	33,8	38	52,8			
AD <2.5 (ug/L)							
Igen	7	53,8	24	41,4	1,65	0,49-5,54	0,42
Nem	6	46,2	34	58,6			
DHEAS <6,5 (umol/L)							
Igen	8	61,5	17	29,3	3,86	1,10-13,50	0,04
Nem	5	38,5	41	70,7			

DHEAS: dehidroepiandroszteron-szulfát, AD: androsztendion, CI: konfidencia intervallum

6.2.4. IVF szükségességét előrejelző paraméterek vizsgálata

Bináris logisztikus regressziós elemzéseket végeztünk az in vitro megtermékenyítés (IVF) későbbi szükségességével összefüggő esélyhányadosok (OR) értékelésére. Eredményeink azt mutatták, hogy az anyai életkor minden egyes egyéves növekedése 22%-kal növelte az IVF szükségességének valószínűségét (OR: 1,222, 95%-os CI: 1,11-1,35, $p < 0,001$). Ezzel szemben a dehidroepiandroszteron-szulfátszint egy egységnyi (umol/l) emelkedése 18%-kal csökkentette az IVF szükségességének valószínűségét (OR: 0,82, 95% CI: 0,66-1,01, $p = 0,06$), míg az androsztendionszint egy egységnyi (ug/l) emelkedése az IVF szükségességének 42%-os csökkenésével járt együtt (OR: 0,58, 95% CI: 0,33-1,02, $p = 0,056$) (12. táblázat). Utóbbi két érték éppen felette volt a statisztikai szignifikancia határának.

12. táblázat - Az IVF esélyhányadosai (OR) az életkor, az androgének és az LH/FSH arány egy egységnyi növekedésére.

	Az IVF esélyhányadosa (OR) 1 egységnyi változásonként	95% CI	p
Anyai életkor (év)	1,222	1,11-1,35	< 0,001
DHEAS (umol/L)	0,82	0,66-1,01	0,06
AD (ug/L)	0,58	0,33-1,02	0,056
T (nmol/L)	0,78	0,35-1,74	0,55
LH/FSH	0,62	0,31-1,22	0,16

FSH: folliculus stimuláló hormon, LH: luteinizáló hormon, T: tesztoszteron, AD: androsztendion, DHEAS: dehidroepiandroszteron-szulfát, OR: esélyhányados, CI: konfidencia intervallum

6.2.5. Perinatális kimenetek, terhességi szövődmények vizsgálata

Az IVF segítségével létrejött terhességek esetében – mind a szinguláris terhességeket elemezve, mind az ikerterhességeket is tartalmazó összes szülés esetében – jelentősen magasabb volt a koraszülés és a császármetszés előfordulása. Az összes terhességet figyelembe véve a koraszülés kockázata több mint négyszeresére nőtt (OR: 4,53, 95% CI: 1,75–11,70, $p = 0,002$). Csak a szinguláris terhességeket figyelembe véve is megfigyelhető az emelkedő tendencia (OR: 3,12, 95% CI: 0,89–10,92, $p = 0,07$). Hasonlóan, a császármetszés gyakorisága is magasabb volt az IVF-csoportban (minden terhesség: OR 3,22, 95% CI: 1,4–7,4, $p = 0,006$; szinguláris terhesség: OR 2,55, 95% CI: 1,02–6,35, $p = 0,04$) (13. és 14. táblázat).

Ezek a különbségek akkor is megmaradtak, amikor az anyai életkort is figyelembe vettük az elemzésben. A koraszülés kockázata továbbra is magas maradt (aOR 5,06, 95% CI: 1,81–14,18, $p = 0,002$), a szinguláris terhességeknél pedig szintén emelkedett volt (aOR 3,38, 95% CI: 0,88–12,88, $p = 0,075$). A császármetszés esélye is nagyobb volt az IVF-csoportban (aOR 2,82, 95% CI: 1,19–6,71, $p = 0,019$), bár a szinguláris alcsoportban a különbség éppen nem érte el a statisztikai szignifikancia határát (aOR 2,25, 95% CI: 0,87–5,81, $p = 0,09$) (13. és 14. táblázat).

Ezzel szemben a terhességi cukorbetegség és a preeclampsia előfordulása nem mutatott jelentős különbséget az IVF és a természetes úton fogant terhességek között (13. és 14. táblázat).

13. táblázat - A szülészeti kimenetek esélye IVF-et követően az **ÖSSZES** terhesség esetén

	IVF		Non-IVF		OR	95% CI	p	aOR	95% CI	p
	n	(%)	n	(%)						
Magzati nem										
Leány	16	(51,6)	78	(46,2)	1,24	0,58-2,68	0,58	1,63	0,72-3,68	0,24
Fiú	15	(48,4)	91	(53,8)						
Koraszülés										
Igen	9	(29,0)	14	(8,3)	4,53	1,75-11,70	0,002	5,06	1,81-14,18	0,002
Nem	22	(71,0)	155	(91,7)						
Császármetszés										
Igen	22	(71,0)	73	(43,2)	3,22	1,40-7,40	0,006	2,82	1,19-6,71	0,019
Nem	9	(29,0)	96	(56,8)						
GDM										
Igen	14	(48,3)	60	(46,9)	1,06	0,47-2,37	0,89	0,93	0,38-2,24	0,87
Nem	15	(51,7)	68	(53,1)						
Preeclampsia										
Igen	3	(10,0)	17	(8,6)	1,18	0,32-4,39	0,80	1,22	0,31-4,85	0,77
Nem	27	(90,0)	149	(91,4)						

GDM: terhességi cukorbetegség, CI: konfidencia intervallum, aOR: életkorra korrigált esélyhányados, IVF: in vitro fertilizáció

14. táblázat - Szülészeti kimenetek esélye IVF-et követően **SZINGULÁRIS** terhességek esetén

	IVF		Non-IVF		OR	95% CI	p	aOR	95% CI	p
	n	(%)	n	(%)						
Magzati nem										
Leány	13	(56,5)	74	(46,8)	1,48	0,61-3,56	0,39	1,96	0,77-4,99	1,16
Fiú	10	(43,5)	84	(53,2)						
Koraszülés										
Igen	4	(17,4)	10	(6,3)	3,12	0,89-10,92	0,07	3,38	0,88-12,88	0,075
Nem	19	(82,6)	148	(93,7)						
Császármetszés										
Igen	15	(65,2)	67	(42,4)	2,55	1,02-6,35	0,04	2,25	0,87-5,81	0,09
Nem	8	(34,8)	91	(57,6)						
GDM										
Igen	11	(52,4)	56	(45,9)	1,30	0,51-3,28	0,58	1,13	0,41-3,07	0,81
Nem	10	(47,6)	66	(54,1)						
Preeclampsia										
Igen	3	(13,6)	13	(8,1)	2,38	0,70-8,05	0,16	2,38	0,65-8,66	0,18
Nem	19	(86,4)	147	(91,9)						

GDM: terhességi cukorbetegség, CI: konfidencia intervallum, aOR: életkorra korrigált esélyhányados, IVF: in vitro fertilizáció

Az újszülöttek születési súlya tekintetében csak a terhességek teljes csoportjában találtunk szignifikáns különbséget (3069 ± 683 vs. 3362 ± 638 , $p = 0,02$) (9. táblázat). Különösen az IVF-csoporton belüli ikrek jelenléte lehetett felelős a csökkent születési súlyért, mivel az IVF és a nem IVF szinguláris terhesség alcsoportjai között nem volt szignifikáns különbség ($3289,13 \pm 496,08$ vs. $3376,62 \pm 628,71$, $p = 0,52$) (9. táblázat). Továbbá nem volt különbség a születési súlypercentilisek között az IVF és a nem IVF-fel fogant terhességek között (összes terhesség: $51,37 \pm 33,67$ vs. $54,85 \pm 29,82$, $p = 0,56$; szinguláris terhesség ($54,09 \pm 32,63$ vs. $55,11 \pm 29,83$, $p = 0,88$) (9. és 10. táblázat).

7. Megbeszélés

A PCOS a legnagyobb jelentőséggel bíró endokrinológiai kórkép a reprodukív korú nők körében. A kórkép gyakran serdülőkorban kezdődik, prevalenciája felnőtt nők körében elérheti akár 20%-t is. Jelentősége túlmutat a vérzészavar, hiperandrogenémia, PCO morfológiájú petefészek ultrahangmegjelenésen. Termékenységi problémát okozó hatása vitathatatlan, emellett hosszú távon számos egészségügyi problémával társulhat. Gyakoribb a szív és érrendszeri megbetegedések, méhnyálkahártya daganat, OSAD előfordulása is.

Az elmúlt években jelentős mennyiségű ismeretanyag halmozódott fel a policisztás petefészek szindrómával kapcsolatban. Tudomásunk szerint elsőként vizsgáltuk a PCOS-ben szenvedő betegek terhesség előtti részletes androgénszintjeit és arányaikat, valamint ezek összefüggését a szülészeti kimenetekkel. Emellett úttörő módon hasonlítottuk össze a PCOS-es betegek sikeres, szüléssel végződő terhességei előtt mért endokrin paramétereket, szülészeti kimeneteket IVF útján fogant terhességek és természetes fogantatás esetén.

7.1 PCOS-es betegek terhesség előtti szérum androgénszintjeinek, szabadandrogénszintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

Vizsgálatunkban kizárólag a terhesség előtti androsztendionszint mutatott szignifikánsan magasabb értéket azoknál a PCOS-ben szenvedő betegeknél, akiknek a kórtörténetében legalább egy vetélés szerepelt. Ez az összefüggés függetlennek bizonyult az életkortól és a BMI-től, mint zavaró tényezőktől. Az endometrium receptivitására -, amely tulajdonképpen az endometrium embrió beágyazódására való készségét jelenti - az androgének hatása jól ismert. Ha az endometrium receptivitása károsodik, az vetéléshez, meddőséghez vezethet. Wnt- és CDK-jelátviteli útvonal, HOXA gén, integrin $\alpha\beta3$, MECA-79, MAGEA-11 azok az azonosított gének és fehérjék, amelyek befolyásolják az endometrium receptivitását hiperandrogén állapot jelenlétében (Yusuf és mtsai, 2023). Emellett korai in vitro vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az androsztendion gátolhatja a humán endometriumsejtek növekedését (csökkent (3)H-thymidin felvétel és Ki67 expresszió jelzett) és szekrécións aktivitását (glikodelin A szekrécións). Ugyanakkor a T, DHT, DHEAS nem okozott ilyen eltéréseket (Tuckerman és mtsai, 2000). A többi mért androgén paraméterben nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

Vizsgálatunkban az IVF kezelésre szoruló PCOS-es nők szignifikánsan idősebbek voltak. Ez a tendencia megfigyelhető egyéb endokrin kórkép fennállása esetén is (DOR, hipotireózis,

Hashimoto-thyreoiditis) (Herman és mtsai, 2023). Az anyai életkor egy évnyi növekedése 1,157 szeresére növelte az IVF kezelés szükségességét. Ez természetesen nem meglepő, hiszen jól ismert, hogy az IVF kezelés szükségességét az életkor jelentősen növeli. Ugyanez igaznak bizonyult a vizsgált PCOS-es betegcsoportban is.

Nem volt szignifikáns különbség a fogamzás előtti kiindulási androgénszintekben és az androgén/SHBG vagy a tesztoszteron/AD arányokban azokban a PCOS-betegekben, akik IVF-kezelés nélkül is meg tudtak foganni, és azokban, akiknél IVF-kezelésre volt szükség, bár a DHEAS- és androsztendionszintek tendenciaszerűen alacsonyabbak, az SHBG-szintek pedig magasabbak voltak, még ha nem is szignifikánsan, azokban, akiknél végül IVF-kezeléssel történt a fogamzás. A terhesség előtti androgénszintek közötti különbségek még annak ellenére sem voltak szignifikánsak, hogy az IVF-populációban jelentősen magasabb az életkor, és az életkor korrelál a DHEAS-szintekkel.

Az anyai életkor a prekoncepcionális androgén szintek közül a DHEAS és DHEAS/SHBG hányadossal mutatott szignifikáns negatív korrelációt. A keringő dehidroepiandroszteron-szulfátszint változása az emberi élet során jellegzetes mintázatot követ, a terhesség alatt a magzati DHEAS-szint fokozatosan emelkedik, majd újszülöttkorban gyors csökkenés következik be. Adrenarche idején ismételt növekedés indul, korai felnőttkorban elvérvé a maximumot, majd ezt követően az életkorral a DHEAS-szintek fokozatosan csökkennek (Rainey és mtsai, 2002).

Nem találtunk szignifikáns összefüggést a prekoncepcionális androgénszintek, valamint SHBG szint és a terhesség során kialakuló GDM vagy preeclampsia között. Irodalmi adatok alapján az alacsony SHBG-szint jó előrejelzője az inzulinrezisztenciának és a terhességi cukorbetegségnek és az SHBG szint életkorral fokozatosan növekszik a serdülőkori mélypontot követően (DHEAS-zal ellentétben) (Hedderson és mtsai, 2014; Luo és mtsai, 2021, Faal és mtsai, 2019; Veltman-Verhulst és mtsai, 2010; Handelsman és mtsai, 2016). A vizsgált terhességi diabéteszes csoportunk tagjai szignifikánsan idősebbek voltak, mely a fentieknek megfelelően magyarázhatja, hogy az SHBG értékekben miért nem mutatkozott meg szignifikáns különbség.

Szignifikánsan magasabb androsztendionszintet találtunk azoknál, akik leány újszülöttet hoztak a világra. 1 ug/l AD szint emelkedés 51%-kal növelte az esélyét annak, hogy az újszülött lány lesz, ez az összefüggés életkortól függetlennek bizonyult. T/AD arány szintén alacsonyabbnak bizonyult és közel állt a szignifikancia határhoz, bár ezt nem érte el.

A tesztoszteron/androsztendion (T/AD) hányadost gyakran használják a 17- β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (17- β -HSD) enzim aktivitásának jelzőjeként. Ez az enzim katalizálja az androsztendion tesztoszteronná történő átalakulását. Ha a T/AD arány alacsony, az arra utalhat, hogy az enzim aktivitása csökkent, míg magasabb arány fokozott aktivitásra utalhat. A T/AD hányados eltéréseit a PCOS-sel kapcsolatban vizsgálták (Misichronis és mtsai, 2012; Münzker és mtsai, 2017; Dumesic és mtsai, 2021). Legutóbbi vizsgálatok az alacsony T/AD arányt, a 17- β -HSD 3. típusú deficiencia kimutatására használják hCG stimulációt követően. A 17- β -HSD 3. deficiencia, a férfiak alulmaszkulinizálásában játszik szerepet és a szexuális differenciálódás (DSD) zavarával járhat (Faisal és mtsai, 2000; Mendonca és mtsai, 2017; Chuang és mtsai, 2013).

Mindazonáltal legjobb tudomásunk szerint a jelen tanulmány az első, amelyben a fogamzás előtti anyai AD-szintek és a T/AD hányados a PCOS-es betegeknél az utódok neme szerint eltérőnek bizonyultak. Feltételezhetjük, hogy a 17- β -HSD enzim megváltozott működése jelen lehet egyes PCOS-betegeknél, és ez a megváltozott aktivitású enzim átöröklődhet magzatokra, befolyásolva azok nemi hovatartozását, illetve előnyt jelenthet valamely kromozómákat hordozó spermiumok általi megtermékenyítés során. Valószínűleg nem a megváltozott anyai hormonszintek befolyásolják a magzati nemet, mivel a placentáris aromatáz védi a magzatot a túlzott androgénexpozíciótól.

Azoknál a PCOS-es betegeknél, akiknél később koraszülés történt, szintén magasabbnak találtuk a T/AD hányadost, az androgénszintekben nem találtunk különbséget. Az irodalomban nem találtunk arra vonatkozó adatot, hogy a T/AD hányados és koraszülés kapcsolatát korábban vizsgálták volna. Ellentmondásos adatok szerepelnek arról, hogy a tesztoszteron és a hiperandrogenizmus a koraszülés prediktora (Christ és mtsai, 2019), azonban más vizsgálatok nem találtak összefüggést ezen tényezők között (Jonsdottir és mtsai, 2017).

Adataink arra utalnak, hogy bár a terhesség előtti androgénszintek hasonlóak voltak a koraszülött és terminusban született csoportokban, a T/AD arány és így végső soron az anyai, vagy akár továbbörökítve a magzati 17- β -HSD enzimaktivitás különbsége hatással lehet a koraszülésre.

A prekoncepcionális androgénszintek nem mutattak szignifikáns összefüggést a születési súllyal, sem a születési súlypercentilissel. Ugyanakkor a terhesség előtti SHBG negatív, a terhesség előtti androgén/SHBG hányados pedig pozitív korrelációt mutatott a születési súllyal.

A T/SHBG, AD/SHBG és DHEAS/SHBG arányok születési súllyal való korrelációjához képest az SHBG és a születési súly közötti összefüggés volt a legerősebb és legjelentősebb.

A terhesség előtti SHBG koncentrációról bebizonyították, hogy nem független előrejelzője a GDM kockázatának, ha az elhízást is figyelembe vesszük, de a GDM-től és a terhesség előtti BMI-től függetlenül szignifikáns előrejelzője az újszülött születési súlyának (Morisset és mtsai, 2011). Mivel a születési súly különbsége vagy a valódi méretbeli eltérésnek tulajdonítható, vagy a terhességi kor különbözőségeiből adódik (, hiszen a terminushoz közel 200-400 g/hét súlygyarapodás is előfordulhat megfelelő lepényi funkció mellett), ezért kiszámítottuk a születési súlypercentiliseket is, hogy a valódi növekedési potenciálról kapjunk információt, amit nem torzít a megszületés pontos ideje. Születési súlypercentiliseknél a korábban vizsgált paraméterek (T/SHBG, AD/SHBG és DHEAS/SHBG arányok és az SHBG közötti különbségek továbbra is szignifikánsnak adódtak, azonban a T/SHBG (azaz a FAI) erősebben és szignifikánsabban korrelált a születési súlypercentilisekkel, mint az SHBG önmagában. Így a T/SHBG hányados valamivel hasznosabb lehet a magzat növekedési potenciáljának összegzett mutatójaként, mint az SHBG önmagában. A mi kohorszunkban a terhesség előtti BMI nem korrelált szignifikánsan sem a születési súllyal, sem a születési súlypercentilisével.

7.2. PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

Tudomásunk szerint vizsgálatunk második felében elsőként vizsgáltuk a fogamzás előtti endokrin paramétereket, endokrin tüneteket és kezeléseket, valamint a szülészeti kimeneteleket PCOS-ban szenvedő betegeknél, akik sikeres terhességet értek el IVF-kezeléssel vagy anélkül. Ismertek az IVF potenciális szövődményei, ahogy az is köztudott, hogy az IVF-t az OHSS, ikerterhesség fokozott kockázata miatt lehetőség szerint kerülni kell PCOS-ben szenvedő betegeknél.

A WHO adatai alapján világszerte a felnőtt lakosság 17,5%-a (nagyjából minden 6. ember) küzd meddőséggel (WHO, 2022). Az anovulációs meddőség fő oka a PCOS. Vizsgálatunkban a PCOS-es terhességek 15%-a fogant IVF útján. A PCOS-sel összefüggő endokrin és metabolikus eltérések kezelése után a betegek 54%-a természetes úton teherbe esett, míg a fennmaradó 31%-nál ovulációindukcióra, inszeminációra vagy ezek kombinációjára volt szükség a fogamzáshoz.

A terhesség előtti klinikai és laboratóriumi paraméterek vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a várakozásnak megfelelően az IVF-es csoport életkora szignifikánsan magasabb volt. Az anyai 31 évet meghaladó életkor 3.89-szeresére növelte a későbbi IVF kezelés esélyét.

Vizsgálatunkból kiderül, hogy a PCOS-s betegek mindkét csoportban túlsúlyosak voltak, az IVF és nem IVF kezelés között azonban nem volt szignifikáns különbség BMI tekintetében. Tekintettel arra, hogy a betegek nem voltak sem túl idősek az átlagos magyar reprodukzív korú populációhoz képest, sem nagyon elhízottak, így feltételezhetjük, hogy sem az életkor, sem a BMI szélső értékei nem torzították az eredményeket.

Az LH/FSH hányados tendenciaszerűen magasabbnak bizonyult a nem IVF-s csoportban. Dichotomizálva az LH/FSH adatokat, 1,3-as küszöbértéket meghatározva az találtuk, hogy 1,3-nál kisebb LH/FSH arány az IVF kezelés esélyét 3,58-szeresére növelte. Vizsgálatunk alapján a kezelés megkezdése előtt mért LH/FSH arány befolyásolhatja az IVF eljárások szükségességét. Ennek magyarázatát az adhatja, hogy az egyre nagyobb LH/FSH arány egyre jelentősebb ovuláció zavarra utal, ami viszont az ovulációt segítő kezelésekkel (endokrin, metabolikus, ovuláció indukciós) eredményesen kezelhető lehet. Alacsonyabb LH/FSH arány esetén ugyanakkor egyéb, nem ovulációs zavar eredetű ok feltételezhető az infertilitás hátterében, ami értelemszerűen megnöveli az IVF későbbi szükségességének esélyét. Egy friss kutatás szerint magasabb bazális LH/FSH aránnyal rendelkezőknél nagyobb valószínűséggel alakul ki OHSS és nagyobb a GDM előfordulása is a PCOS-ben szenvedőknél (Wang és mtsai, 2024).

Vizsgálatunkból megállapítható, hogy luteális fázisban mért progeszteronszint szignifikancia szintet bár éppen nem elérően, de majdnem kétszerese volt az IVF-es csoportban. Ebből az eredményből is jól látható, hogy az IVF-re nem szorulóknál dominált a rosszabb peteérés funkció, melynek kapcsán az ovulációindukciós és/vagy inszeminációs kezelések által eredményezett terhességek az IVF-s kezelést szükségtelenné tették.

A prekoncepcionális androgénszintek közül a DHEAS és az AD-szintek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak az IVF csoportban. A DHEAS-szint minden 1 $\mu\text{mol/l}$ -es emelkedése 18%-kal csökkentette az IVF-csoportba kerülés esélyét, míg az androsztendion 1 $\mu\text{g/l}$ -es növekedése ugyanezt az esélyt 42%-kal csökkentette. Emellett a 6,5 $\mu\text{mol/l}$ alatti DHEAS-szintek 3,86-szorosára növelték az IVF kezelés valószínűségét. Ezen különbségek csak részben magyarázhatók azzal, hogy az életkor előrehaladtával a DHEAS szintek a nőknél és a férfiaknál egyaránt csökken (Rainey és mtsai, 2022). PCOS-s betegeknek ez a csökkenő tendencia szintén megfigyelhető (Khan és mtsai, 2021). Ugyanakkor a két csoport között megfigyelhető 25-50%-s DHEAS különbség nem magyarázható teljes mértékben az átlagosan 3,5 éves életkori eltéréssel, mivel a DHEAS-szint éves csökkenése a 20-30-s évektől kezdve csak 2-3% évente (Miller, 1999). Az IVF során a DHEA pótlását gyakran alkalmazzák a

petefészek alacsony rezerv kapacitása esetén, és több tanulmány alátámasztja ennek pozitív hatását, bár a kérdés még nem teljesen tisztázott. Ugyanakkor az androgénszintek és az IVF sikeressége közötti egyértelmű összefüggést eddig nem igazolták (Qin és mtsai, 2017; Montoya-Botero és mtsai, 2019; Hossein Rashidi és mtsai, 2009).

A fogamzás előtti endokrin tünetek és kezelések nem befolyásolták jelentősen annak esélyét, hogy valaki IVF-kezelésre szoruljon. Sem a metformin kezelés, a tiroxinpótlás, a hiperandrogenizmus, az andrológiai rendellenességek vagy a korábbi vetélés, illetve az inzulinrezisztencia nem mutatott ilyen előrejelző szerepet. Bár a statisztikai szignifikanciától éppen elmaradt, egyértelmű tendencia volt megfigyelhető a menstruációs ciklusok rendszerességével kapcsolatban: a szabálytalan ciklusok jelenléte körülbelül felére csökkentette az IVF későbbi szükségességének esélyét. Ez magyarázható azzal, hogy PCOS esetén a szabálytalan ciklusok gyakran oligo-anovulációra utalnak, amely sok esetben sikeresen kezelhető endokrin-metabolikus terápiával vagy ovulációindukcióval, így az IVF elkerülhetővé válik.

Eredményeink szerint az irodalmi adatokkal megegyezően az IVF fogantatás kedvezőtlen szülészeti kimenetekkel járhat. Különböző vizsgálatok szerint PCOS-os várandósoknál 3–4-szeresére nő a terhesség indukálta hipertónia és preeclampsia kockázata, 3-szorosára a terhességi cukorbetegség kockázata, valamint 2-szeresére a koraszülés kockázata (Clark és mtsai, 2014). Ezenkívül korábbi vizsgálatok arra is utaltak, hogy PCOS esetén az ikerterhességek tovább növelik a terhességi hipertónia (OR 2,030), a preeclampsia (OR 2,879), a terhességi cukorbetegség (OR 1,358), a koraszülés (OR 8,466) és a császármetszés (OR 5,146) kockázatát (Peeva és mtsai, 2023).

IVF esetén mind az összes terhességnél, mind a szinguláris terhességek esetén a koraszülés és a császármetszés aránya 2,5-4,5-szer nagyobb a nem IVF-vel fogant terhességekhez képest. Ugyanakkor szignifikanciaszintet elérő különbséget, csak az összes terhesség esetében találtunk koraszülés és császármetszés tekintetében. Szinguláris terhességek között életkorra történő korrekciót követően bár a trend megmaradt, de a különbség már éppen nem bizonyult szignifikánsnak.

A terhességi cukorbetegség és a preeclampsia előfordulása sem az összes, sem a szinguláris terhességek között nem mutatott gyakoribb előfordulást a fogamzás módjától függően.

IVF és a természetes fogantatás között nem mutatkozott különbség sem a terhességi korhoz képest kicsi (SGA), sem a méhen belüli növekedési zavar (IUGR) előfordulásában, mivel a

születési súlypercentilisek mind az összes terhesség tekintetében, mind a szinguláris csoport esetében hasonló értékeket mutattak. Egyik vizsgált alcsoportban sem észleltünk IUGR-t. A PCOS és az IUGR kapcsolatát illetően a korábbi kutatások ellentmondásos eredményeket hoztak: míg egy tanulmány szerint PCOS esetén az IUGR előfordulásának esélye 2,62-szer magasabb (Kjerulff és mtsai, 2011), más kutatások nem mutattak ki szignifikáns eltérést (Boomsma és mtsai, 2006). Fontos azonban megjegyezni, hogy ezek a vizsgálatok nem vetették össze a PCOS-ben szenvedő betegek IVF és nem IVF fogantatású alcsoportjainak születési súlyát és annak percentiliseit.

8. Összefoglalás

A PCOS a leggyakoribb nőgyógyászati endokrin-metabolikus betegség, amely jelentős hatással van a női termékenységre, az anovulációs infertilitás fő oka. Vizsgálatunkban célunk volt a PCOS-s betegek prekoncepcionális androgénszintjeinek, továbbá az androgének hányadosainak perinatális kimenetellel kapcsolatos összefüggéseinek, illetve a fogamzási mód hatásának vizsgálata a PCOS-s terhesek szülészeti kimenetelére.

Új tudományos megállapításaink a következők:

- A prekoncepcionális androsztendionszint szignifikánsan magasabb értéket mutatott azoknál a PCOS-ben szenvedő betegeknél, akiknek a kórtörténetében legalább egy vetélés szerepelt.
- Az androsztendionszint 1 µg/L növekedése 1,513-szorosára növelte az első trimeszteri vetélés kockázatát PCOS-s terheseknél.
- Szignifikánsan magasabb androsztendionszintet találtunk azoknál, akik leány újszülöttet hoztak a világra.
- 1 µg/L AD szint emelkedés 51%-kal növelte az esélyét annak, hogy az újszülött lány lesz, ez az összefüggés életkortól függetlennek bizonyult.
- Koraszülés kialakulásának tekintetében T/AD arány szintén alacsonyabbnak bizonyult és közel állt a szignifikancia határhoz, bár ezt nem érte el.
- Tudomásunk szerint jelen tanulmány az első, amelyben a fogamzás előtti anyai AD-szintek és a T/AD hányados a PCOS-betegeknél az utódok neme szerint és a későbbi koraszülés szempontjából eltérőnek bizonyultak
- Eredményeink azt mutatták, hogy az anyai életkor évente 22%-kal növelte az IVF kezelés valószínűségét.
- Ezzel szemben a dehidroepiandroszteronszulfát-szint 1 µmol/l emelkedése 18%-kal csökkentette az IVF kezelés valószínűségét, míg az androsztendionszint 1 µg/L emelkedése az IVF szükségességének 42%-os csökkenésével járt együtt.
- Az anyai 31 évet meghaladó életkor 3,89-szeresére növelte a későbbi IVF kezelés esélyét.
- 1,3-nál kisebb LH/FSH arány az IVF kezelés szükségessé válásának esélyét 3,58-szeresére növelte.
- IVF esetén mind az összes terhességnél, mind a szinguláris terhességek esetén a koraszülés és a császármetszés aránya 2,5-4,5-szer nagyobb a nem IVF-vel fogant terhességekhez képest.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a PCOS egy rendkívül összetett endokrinológiai kórkép, amely nem csak az infertilitásban betöltött szerepével, hanem a terhességi szövődmények jelentősen emelkedett kockázatával és a hosszú távú egészségkárosító hatásával jelentős terhet ró a női társadalomra.

9. Summary

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most prevalent gynecological endocrine disorder, exerting a significant impact on female fertility and representing the primary cause of anovulatory infertility. The objective of this study was to evaluate the associations between preconception androgen levels and androgen ratios in patients with PCOS and subsequent perinatal outcomes, as well as to assess the influence of the mode of conception on obstetric outcomes in pregnant women with PCOS.

Our novel scientific findings are as follows:

- Preconception serum androstenedione (AD) concentrations were significantly elevated in PCOS patients with a history of at least one miscarriage.
- Each 1 µg/L increase in preconception AD level was associated with a 1.513-fold increase in the risk of first-trimester miscarriage in women with PCOS.
- Significantly higher preconception AD levels were observed in women who subsequently gave birth to female neonates.
- A 1 µg/L increase in AD level was associated with a 51% higher probability of delivering a female infant; this association was independent of maternal age.
- The testosterone-to-androstenedione (T/AD) ratio was lower in cases of preterm birth. Although this association did not reach statistical significance, it approached the threshold.
- To our knowledge, this is the first study to demonstrate that preconception maternal AD levels and T/AD ratios in PCOS patients are associated with offspring sex and the risk of preterm delivery.
- Maternal age was positively associated with the likelihood of requiring in vitro fertilization (IVF), increasing by 22% for each additional year of age.
- In contrast, each 1 µmol/L increase in dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentration was associated with an 18% reduction in the likelihood of IVF treatment, while each 1 µg/L increase in AD level reduced the need for IVF by 42%.
- Maternal age above 31 years was associated with a 3.89-fold increase in the probability of undergoing IVF.
- An LH/FSH ratio below 1.3 was associated with a 3.58-fold higher likelihood of requiring IVF.

- Among patients undergoing IVF, the rates of preterm birth and cesarean section were 2.5 to 4.5 times higher than among those who conceived spontaneously, both in overall and singleton pregnancies.

Based on these findings, PCOS represents a highly complex endocrinopathy that imposes a considerable burden on women's reproductive and general health, not only due to its role in infertility but also owing to its association with increased risk of pregnancy complications and potential long-term health consequences.

10. Irodalomjegyzék

10.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

- (1) Abbott DH, Kraynak M, Dumesic DA, Levine JE. In utero Androgen Excess: A Developmental Commonality Preceding Polycystic Ovary Syndrome?. *Front Horm Res.* 2019;53:1-17.
- (2) ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):1.
- (3) Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1561-1563.
- (4) Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):1929-1935.
- (5) Artini PG, Obino MER, Sergiampietri C, et al. PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018;13(2):87-98.
- (6) Aswini R, Jayapalan S. Modified Ferriman-Gallwey Score in Hirsutism and its Association with Metabolic Syndrome. *Int J Trichology.* 2017;9(1):7-13.
- (7) Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057.
- (8) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-488.
- (9) Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder?. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1544-1548.
- (10) Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):687-708.
- (11) Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with busarelin. *Hum Reprod.* 1993;8(6):959-964.

- (12) Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(3):262-266.
- (13) Barsky M, Merkison J, Hosseinzadeh P, et al. Fetal programming of polycystic ovary syndrome: Effects of androgen exposure on prenatal ovarian development. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;207:105830.
- (14) Bednarz K, Kowalczyk K, Cwynar M, et al. The Role of Glp-1 Receptor Agonists in Insulin Resistance with Concomitant Obesity Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4334.
- (15) Begum N, Mandhare A, Tryphena KP, et al. Epigenetics in depression and gut-brain axis: A molecular crosstalk. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:1048333.
- (16) Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):673-683.
- (17) Bozdogan G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841-2855.
- (18) Cao Z, Lu Y, Cong Y, et al. Simultaneous quantitation of four androgens and 17-hydroxyprogesterone in polycystic ovarian syndrome patients by LC-MS/MS. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(12):e23539.
- (19) Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol*. 2007;47(3):412-417.
- (20) Chen ZJ, Zhao H, He L, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 2011;43(1):55-59.
- (21) Christ JP, Gunning MN, Meun C, et al. Pre-Conception Characteristics Predict Obstetrical and Neonatal Outcomes in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(3):809-818.
- (22) Chuang J, Vallerie A, Breech L, et al. Complexities of gender assignment in 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency: is there a role for early orchiectomy?. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013(1):15.
- (23) Clark NM, Podolski AJ, Brooks ED, et al. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology: An Assessment

- of Over 100 Consecutive Women Self-reporting Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci.* 2014;21(8):1034-1043.
- (24) de Wilde MA, Veltman-Verhulst SM, Goverde AJ, et al. Preconception predictors of gestational diabetes: a multicentre prospective cohort study on the predominant complication of pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1327-1336.
- (25) DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1454-1460.
- (26) Dietz de Loos A, Hund M, Buck K, Meun C, Sillman J, Laven JSE. Antimüllerian hormone to determine polycystic ovarian morphology. *Fertil Steril.* 2021;116(4):1149-1157.
- (27) Doherty DA, Newnham JP, Bower C, Hart R. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1397-1406.
- (28) Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):131-137.
- (29) Duffy DM, Ko C, Jo M, Brannstrom M, Curry TE. Ovulation: Parallels With Inflammatory Processes. *Endocr Rev.* 2019;40(2):369-416.
- (30) Dumesic DA, Tulberg A, McNamara M, et al. Serum Testosterone to Androstenedione Ratio Predicts Metabolic Health in Normal-Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Endocr Soc.* 2021;5(11):bvab158.
- (31) Dunaif A. Perspectives in Polycystic Ovary Syndrome: From Hair to Eternity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):759-768.
- (32) Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):48-53.
- (33) Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6364-6369.
- (34) Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1048-58.e582.

- (35) Faal S, Abedi P, Jahanfar S, et al. Sex hormone binding globulin for prediction of gestational diabetes mellitus in pre-conception and pregnancy: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;152:39-52.
- (36) Faisal Ahmed S, Iqbal A, Hughes IA. The testosterone:androstenedione ratio in male undermasculinization. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(6):697-702.
- (37) Farhadi-Azar M, Behboudi-Gandevani S, Rahmati M, et al. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome, Its Phenotypes and Cardio-Metabolic Features in a Community Sample of Iranian Population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:825528.
- (38) Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev.* 1997;18(1):71-106.
- (39) Firmansyah A, Chalid MT, Farid RB, Nusratuddin N. The correlation between insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in polycystic ovarian syndrome with insulin resistance. *Int J Reprod Biomed.* 2018;16(11):679-682.
- (40) Flyckt RL, Goldberg JM. Laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2011;29(2):138-146.
- (41) Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(2):361-78.
- (42) Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008;14(4):367-378.
- (43) Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):235-244.
- (44) Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* 2002;17(11):2858-2864.
- (45) Gorsic LK, Kosova G, Werstein B, et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2862-2872.
- (46) Handelsman DJ, Sikaris K, Ly LP. Estimating age-specific trends in circulating testosterone and sex hormone-binding globulin in males and females across the lifespan. *Ann Clin Biochem.* 2016;53(Pt 3):377-384.
- (47) Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):911-919.

- (48) He S, Mao X, Lei H, et al. Peripheral Blood Inflammatory-Immune Cells as a Predictor of Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Inflamm Res.* 2020;13:441-450.
- (49) Hedderson MM, Xu F, Darbinian JA, et al. Prepregnancy SHBG concentrations and risk for subsequently developing gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1296-1303.
- (50) Heidarzadehpilehrood R, Pirhoushiaran M, Abdollahzadeh R, et al. A Review on CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 Polymorphism Studies: Candidate Susceptibility Genes for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Infertility. *Genes (Basel).* 2022;13(2):302.
- (51) Herman T, Csehely S, Orosz M, et al. Impact of Endocrine Disorders on IVF Outcomes: Results from a Large, Single-Centre, Prospective Study. *Reprod Sci.* 2023;30(6):1878-1890.
- (52) Hoeger KM. Obesity and lifestyle management in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(1):277-294.
- (53) Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril.* 2006;85(2):277-284.
- (54) Homburg R. Choices in the treatment of anovulatory PCOS. In: Balen AH, Franks S, Homburg R, eds. *Current Management of Polycystic Ovary Syndrome: Proceedings of the 59th RCOG Study Group.* RCOG Press; 2010:143-152
- (55) Hossein Rashidi B, Hormoz B, Shahrokh Tehraninejad E, Shariat M, Mahdavi A. Testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels and IVF/ICSI results. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(3):194-198.
- (56) Jeanes Y, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97–105.
- (57) Jensterle M, Herman R, Janež A. Therapeutic Potential of Glucagon-like Peptide-1 Agonists in Polycystic Ovary Syndrome: From Current Clinical Evidence to *Future Perspectives.* *Biomedicines.* 2022; 10(8):1989.
- (58) Joham AE, Boyle JA, Ranasinha S, Zoungas S, Teede HJ. Contraception use and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: data from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Hum Reprod.* 2014;29(4):802-808.
- (59) Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668-680. doi:10.1016/S2213-8587(22)00163-2

- (60) Joham AE, Palomba S, Hart R. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2016;34(2):93-101.
- (61) Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):E447-E452.
- (62) Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health (Larchmt).* 2015;24(4):299-307.
- (63) Jonsdottir F, Nilas L, Andreasen KR, et al. Obstetrical complications in dichorionic twin pregnancies in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(12):1453-1459.
- (64) Kahraman, F. C., & Erdoğan, S. S. (2022). Grading of hirsutism: a practical approach to the modified Ferriman-Gallwey scoring system. *Postepy dermatologii i alergologii*, 39(4), 744–748.
- (65) Khan SH, Rizvi SA, Shahid R, Manzoor R. Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) Levels in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(3):253-257.
- (66) Kicińska AM, Maksym RB, Zabielska-Kaczorowska MA, Stachowska A, Babińska A. Immunological and Metabolic Causes of Infertility in Polycystic Ovary Syndrome. *Biomedicines.* 2023;11(6):1567.
- (67) Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):558.e1-558.e5586.
- (68) Kollmann M, Klaritsch P, Martins WP, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: comparison of different diagnostic definitions. *Hum Reprod.* 2015;30(10):2396-2403.
- (69) Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update.* 1997;3(4):359-365.
- (70) La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* 2010;16(2):113-130.
- (71) Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-4592.

- (72) Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(2):119-129.
- (73) Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15.
- (74) Luo X, Cai WY, Song JY, et al. Predictive value of circulating sex hormone-binding globulin for gestational diabetes: a meta-analysis. *Biomark Med*. 2021;15(12):1043-1053.
- (75) Markle ME. Polycystic ovary syndrome: implications for the advanced practice nurse in primary care. *J Am Acad Nurse Pract*. 2001;13(4):160-163.
- (76) McCartney CR, Prendergast KA, Chhabra S, et al. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1714-1722.
- (77) McDonnell R, Hart RJ. Pregnancy-related outcomes for women with polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond)*. 2017;13(3):89-97.
- (78) Mendonca BB, Gomes NL, Costa EM, et al. 46,XY disorder of sex development (DSD) due to 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt A):79-85.
- (79) Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*. 2011;32(1):81-151.
- (80) Miller WL. The molecular basis of premature adrenarche: an hypothesis. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(433):60-66.
- (81) Misichronis G, Georgopoulos NA, Marioli DJ, et al. The influence of obesity on androstenedione to testosterone ratio in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and hyperandrogenemia. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(4):249-252.
- (82) Montoya-Botero P, Rodriguez-Purata J, Polyzos NP. Androgen supplementation in assisted reproduction: where are we in 2019?. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019;31(3):188-194.
- (83) Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2000;15(6):1266-1274.

- (84) Morisset AS, Dubé MC, Drolet R, Robitaille J, Weisnagel SJ, Tchernof A. Sex hormone-binding globulin levels and obesity in women with gestational diabetes: relationship with infant birthweight. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(11):905-909.
- (85) Münzker, J.; Lindheim, L.; Adaway, J.; Trummer, C.; Lerchbaum, E.; Pieber, T.R.; Keevil, B.; Obermayer-Pietsch, B. High salivary testosterone-to-androstenedione ratio and adverse metabolic phenotypes in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2017, 86, 567–575.
- (86) Nautiyal H, Imam SS, Alshehri S, et al. Polycystic Ovarian Syndrome: A Complex Disease with a Genetics Approach. *Biomedicines.* 2022;10(3):540.
- (87) Nikbakht R, Zargar M, Moramezi F, et al. Insulin Resistance and Free Androgen as Predictors for Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Non-PCOS Women. *Horm Metab Res.* 2020;52(2):104-108.
- (88) Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(6):251-257.
- (89) Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):575-592.
- (90) Palomba S, Falbo A, Chiossi G, et al. Early trophoblast invasion and placentation in women with different PCOS phenotypes. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(3):370-381.
- (91) Palomba S, Falbo A, Russo T, et al. Uterine blood flow in pregnant patients with polycystic ovary syndrome: relationships with clinical outcomes. *BJOG.* 2010;117(6):711-721.
- (92) Palomba S, Piltonen T, Giudice L. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Hum Reprod Update.* 2021;27(3):584–618.
- (93) Palomba S, Russo T, Falbo A, et al. Decidual endovascular trophoblast invasion in women with polycystic ovary syndrome: an experimental case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2441-2449.
- (94) Park CJ, Lin PC, Zhou S, et al. Progesterone Receptor Serves the Ovary as a Trigger of Ovulation and a Terminator of Inflammation. *Cell Rep.* 2020;31(2):107496.
- (95) Parker J, O'Brien C, Hawrelak J, Gersh FL. Polycystic Ovary Syndrome: An Evolutionary Adaptation to Lifestyle and the Environment. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1336.
- (96) Parsons AM, Bouma GJ. A Potential Role and Contribution of Androgens in Placental Development and Pregnancy. *Life (Basel).* 2021;11(7):644.

- (97) Peeva M, Badeghiesh A, Baghlaif H, Dahan MH. Adverse obstetric outcomes in women with PCOS and multiple gestations. *Reprod Biomed Online*. 2023;46(2):379-389.
- (98) Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med*. 2019;25(8):1225-1233.
- (99) Qin JC, Fan L, Qin AP. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle: Evidence from a meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46(1):1-7.
- (100) Rainey WE, Carr BR, Sasano H, Suzuki T, Mason JI. Dissecting human adrenal androgen production. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(6):234-239.
- (101) Reinehr T, de Sousa G, Roth CL, Andler W. Androgens before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5588-5595.
- (102) Rice S, Christoforidis N, Gadd C, Nikolaou D, Seyani L, Donaldson A, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Human Reprod (Oxford, England)*. 2005;20(2):373-81.
- (103) Roessler J, Leistner DM, Landmesser U, Haghikia A. Modulatory role of gut microbiota in cholesterol and glucose metabolism: Potential implications for atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2022;359:1-12.
- (104) Rosenfield RL. Perspectives on the International Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(5):445-447.
- (105) 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):41-47.
- (106) Sawada M, Masuyama H, Hayata K, Kamada Y, Nakamura K, Hiramatsu Y. Pregnancy complications and glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 2015;62(11):1017-1023.
- (107) Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho LT. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med*. 2008;26(1):101-110.
- (108) Simonis-Bik AM, Nijpels G, van Haeften TW, et al. Gene variants in the novel type 2 diabetes loci CDC123/CAMK1D, THADA, ADAMTS9, BCL11A, and MTNR1B affect different aspects of pancreatic beta-cell function. *Diabetes*. 2010;59(1):293-301.
- (109) Singh V, Mahra K, Jung D, Shin JH. Gut Microbes in Polycystic Ovary Syndrome and Associated Comorbidities; Type 2 Diabetes, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

- (NAFLD), Cardiovascular Disease (CVD), and the Potential of Microbial Therapeutics. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2024;16(5):1744-1761.
- (110) Sterling L, Liu J, Okun N, Sakhuja A, Sierra S, Greenblatt E. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2016;105(3):791-797.e2.
- (111) Sun M, Maliqueo M, Benrick A, et al. Maternal androgen excess reduces placental and fetal weights, increases placental steroidogenesis, and leads to long-term health effects in their female offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(11):E1373-E1385.
- (112) Szczesnowicz A, Szeliga A, Niwczyk O, Bala G, Meczekalski B. Do GLP-1 Analogs Have a Place in the Treatment of PCOS? New Insights and Promising Therapies. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(18):5915.
- (113) Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod*. 2006;21(1):80-89.
- (114) Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010;8:41.
- (115) Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-379.
- (116) Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447-2469.
- (117) Teede, H.J.; Misso, M.L.; Costello, M.F.; Dokras, A.; Laven, J.; Moran, L.; Piltonen, T.; Norman, R.J.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod*. 2018, 33, 1602–1618. Erratum in: *Hum. Reprod*. 2019, 34, 388.
- (118) Torchen LC, Idkowiak J, Fogel NR, et al. Evidence for Increased 5 α -Reductase Activity During Early Childhood in Daughters of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2069-2075.
- (119) Tuckerman EM, Okon MA, Li T, Laird SM. Do androgens have a direct effect on endometrial function? An in vitro study. *Fertil Steril*. 2000;74(4):771-779.

- (120) Vassiliadi DA, Barber TM, Hughes BA, et al. Increased 5 alpha-reductase activity and adrenocortical drive in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3558-3566.
- (121) Veltman-Verhulst SM, van Haeften TW, Eijkemans MJ, de Valk HW, Fauser BC, Goverde AJ. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010;25(12):3123-3128.
- (122) Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res.* 2001;56:295-308.
- (123) Wang CY, Wang AH, Wang JY, et al. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2024;59(8):608-616. doi:10.3760/cma.j.cn112141-20240526-00300
- (124) White DM, Polson DW, Kiddy D, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3821-3824.
- (125) World Health Organization. WHO Abortion Care Guideline. World Health Organization; 2022. Accessed March 6, 2025. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/349316/9789240039483-eng.pdf?sequence=1>
- (126) Wu R, Fujii S, Ryan NK, et al. Ovarian leukocyte distribution and cytokine/chemokine mRNA expression in follicular fluid cells in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22(2):527-535.
- (127) Xue J, Zhang H, Liu W, Liu M, Shi M, Wen Z, et al. Metformin inhibits growth of eutopic stromal cells from adenomyotic endometrium via AMPK activation and subsequent inhibition of AKT phosphorylation: a possible role in the treatment of adenomyosis. *Reproduction (Cambridge, England).* 2013;146(4):397-406.
- (128) Yang Y, Cheng J, Liu C, et al. Gut microbiota in women with polycystic ovary syndrome: an individual based analysis of publicly available data. *EClinicalMedicine.* 2024;77:102884.
- (129) Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):162-168.
- (130) Yusuf ANM, Amri MF, Ugasman A, Hamid AA, Wahab NA, Mokhtar MH. Hyperandrogenism and Its Possible Effects on Endometrial Receptivity: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12026.

- (131) Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE, eds. *Polycystic Ovary Syndrome (Current Issues in Endocrinology and Metabolism)*. Blackwell Scientific Inc; 1992:377
- (132) Zeng B, Lai Z, Sun L, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study. *Res Microbiol*. 2019;170(1):43-52.
- (133) Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):9.
- (134) Zhang Y, Hu M, Yang F, Zhang Y, Ma S, Zhang D, et al. Increased uterine androgen receptor protein abundance results in implantation and mitochondrial defects in pregnant rats with hyperandrogenism and insulin resistance. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(10):1427–46.
- (135) Zhang M, Hu R, Huang Y, et al. Present and Future: Crosstalks Between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Metabolites Relating to Gut Microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:933110.
- (136) Zhang Y, Ho K, Keaton JM, et al. A genome-wide association study of polycystic ovary syndrome identified from electronic health records. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):559.e1-559.e21.
- (137) Zhu X, Fu Y. Extending letrozole treatment duration is effective in inducing ovulation in women with polycystic ovary syndrome and letrozole resistance. *Fertil Steril*. 2023;119(1):107-113.

10.2 Saját közlemények jegyzéke



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/96/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Orosz Mónika
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10077317

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Orosz, M.**, Borics, F., Rátonyi, D., Krasznai, Z. T., Vida, B., Herman, T., Csehely, S., Jakab, A., Lukács, L., Lampé, R., Deli, T.: Endocrine Characteristics and Obstetric Outcomes of PCOS Patients with Successful IVF and Non-IVF Pregnancies.
J Clin Med. 13 (18), 1-13, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13185602>
IF: 3 (2023)
2. **Orosz, M.**, Borics, F., Rátonyi, D., Vida, B., Csehely, S., Jakab, A., Lukács, L., Lampé, R., Deli, T.: Pre-Conception Androgen Levels and Obstetric Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: a Single-Center Retrospective Study.
Diagnostics. 14, 1-15, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics14192241>
IF: 3 (2023)

További közlemények

3. Vida, B., Török, O., Felszeghy, E. N., **Orosz, M.**, Krasznai, Z. T., Tándor, Z., Jakab, A., Deli, T.: Associations of Karyotype and Age at Diagnosis with Physical Features and Comorbidities in Turner Syndrome: a Single-Site Experience.
Appl. Clin. Genet. 18, 9-27, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/TACG.S492592>
IF: 2.6 (2023)
4. Vida, B., Török, O., Krasznai, Z. T., Buczkó, Z., Juhász, P., Méhes, G., **Orosz, M.**, Jakab, A., Deli, T.: Placental insufficiency irrespective of offspring karyotype in maternal Turner syndrome: a case series and literature review.
Arch. Endocrinol. Metab. 69 (1), 1-8, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0144>
IF: 1.6 (2023)





5. Csehely, S., **Orosz, M.**, Deli, T., Krasznai, Z. T., Jakab, A.: A korai petefészkek-elégtelenség időben történő felismerésének jelentősége.
Magy Noorv Lapja. 86 (5), 283-286, 2023.
6. Lukács, L., Lampé, O., **Orosz, M.**, Krasznai, Z. T., Lampé, R.: A paraaorticus lymphadenectomia szerepe az endometriumkarcinóma ellátásában.
Magy Noorv Lapja. 86, 278-282, 2023.
7. Herman, T., Csehely, S., **Orosz, M.**, Bhattoa, H. P., Deli, T., Török, P., Laganà, A. S., Chiantera, V., Jakab, A.: Impact of endocrine disorders on IVF outcomes: results from a large, single-centre, prospective study.
Reprod. Sci. 30 (6), 1878-1890, 2023.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01137-0>
IF: 2.6
8. Herman, T., Csehely, S., **Orosz, M.**, Bhattoa, H. P., Deli, T., Török, P., Jakab, A.: Endokrin kórképek előfordulása és társulása in vitro fertilizációs programban részt vevő nők körében.
Orv. hetil. 163 (18), 712-719, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2022.32372>
IF: 0.6
9. Póka, R., Barna, L., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Orosz, G. B., **Orosz, M.**, Ördög, L., Sipos, A. G., Török, O.: Emelkedő anyai életkor részesedése a császármetszés-frekvencia növekedésében.
Magyar Nőorv. L. 83 (1), 275-281, 2020.
10. Deli, T., **Orosz, M.**, Jakab, A.: Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature.
Pathol. Oncol. Res. 26 (1), 63-78, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>
IF: 3.201
11. Póka, R., Barna, L., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Molnár, S., **Orosz, M.**, Ördög, L., Sipos, A. G., Juhász, A. G., Török, O.: Large fetal weight alone in Robson-1 parturients doesn't translate into a risk of Caesarean delivery higher than that of a vaginal birth.
J. Obst. Gynecol. Rep. Biol. 239, 7-10, 2019.
IF: 1.868
12. Póka, R., Barna, L., Csehely, S., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Molnár, S., Nagyházi, O., Orosz, G. B., **Orosz, M.**, Ördög, L., Sipos, A. G., Juhász, A. G., Török, O., Tóth, Z.: Szülés módja és neonatális eredmények: terminuson túl szinguláris fejkü magzattal spontán vajúdó, először szülő nők körében.
Magyar Nőorv. Lap. 82, 228-234, 2019.





13. Póka, R., Barna, L., Csehely, S., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Molnár, S., Nagyházi, O., Orosz, G. B., **Orosz, M.**, Ördög, L., Sipos, A. G., Juhász, A. G., Török, O., Tóth, Z.: Születési súly és császármetszés kapcsolata: 37. hetet betöltött, szinguláris fejevégű magzattal spontán vajúdó először szülő nőkben.
Magyar Nőorv. Lap. 82 (2), 56-61, 2019.
14. Póka, R., Barna, L., Csehely, S., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Molnár, S., Nagyházi, O., Orosz, G. B., **Orosz, M.**, Ördög, L., Sipos, A., Újvári, B., Tóth, Z.: A császármetszés frekvenciájának Robson-féle klasszifikáció szerinti elemzése a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika tízéves anyagában.
Magy. Nőorv. Lapok. 80, 76-85, 2017.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,469

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.03.18.



11. Tárgyszavak

Magyar: Policisztás petefészek szindróma, infertilitás, androgének, Asszisztált reprodukció, terhesség

Angol: Polycystic ovary syndrome, infertility, androgens, assisted reproduction, pregnancy

12. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Deli Tamásnak, aki PhD munkám kezdete óta lelkesen támogatott, tudományos gondolkodásmódomat formálta, munkámat segítette és példát mutatott, mind szakmailag és emberileg egyaránt.

Hálás vagyok Dr. Krasznai Zoárd tanár úrnak, aki intézetvezetősége alatt megteremtette a lehetőséget, hogy a végezhessem a kutatásaimat.

Köszönettel tartozom Dr. Török Olga tanárnőnek, aki az első munkanapom óta rendületlenül támogat.

Hálás vagyok Dr. Jakab Attila professzor úrnak és az endokrin munkacsoport tagjainak az elmúlt években nyújtott támogatásukért.

Külön köszönettel tartozom Dr. Lukács Lucának és Dr. Nagy-Baló Edinának, akikre szakmai példamutatásukon túl, a magánéletben is bármikor számíthattam.

Köszönöm a DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika munkatársainak, hogy baráti, támogató környezetet teremtettek és ezzel nagyban segítették a munkámat.

Hálásan köszönöm Dr. Lampé Rudolf tanár úrnak, hogy türelmével, hasznos, nélkülözhetetlen tanácsaival, biztatásával hozzájárult klinikai és tudományos fejlődésemhez.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családomnak, hogy nem csak a PhD tanulmányaim alatt, de eddigi összes megpróbáltatás során mellettem voltak és a legnagyobb segítséget nyújtották számomra.

13. Fűggelék