

## ΜΑΡΙΑ ΠΑΠΑΛΟΥΚΑ

**“Επίδραση της DHEA (δεϋδροεπιανδροστερόνη) στην ωθητική απάντηση μετά από διέγερση με γοναδοτροπίνες σε γυναίκες με ελαττωμένη ωθητική λειτουργία”**

### *Περίληψη*

Η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) είναι ένα ενδογενές στεροϊδές που παράγεται από το φλοιό των επινεφριδίων και τα κύτταρα της θήκης των ωθηκών. Προέρχεται από τη μετατροπή της χοληστερόλης και είναι πολύ σημαντική πρωταρχικά για το σχηματισμό της τεστοστερόνης και δευτερευόντως της οιστραδιόλης στους περιφερικούς ιστούς. Δηλαδή, η DHEA είναι μία προ-ορμόνη στη διαδικασία στεροϊδογένεσης των ωθυλακίων. Η συγκέντρωση της DHEA παραμένει υψηλή κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας και ελαττώνεται σταδιακά με την πάροδο των ετών. Καθώς κι η ωθητική λειτουργία μειώνεται με τη πάροδο της ηλικίας υπάρχει η άποψη ότι η αποκατάσταση των επιπέδων της συγκεκριμένης ορμόνης μπορεί να συμβάλει στην αύξηση της ωθητικής λειτουργίας. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων DHEA δύναται να βελτιώσει τον αριθμό και την ποιότητα των ωαρίων μετά από διέγερση με γοναδοτροπίνες.

Σκοπός αυτής της προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης (prospective randomized trial) είναι να δείξουμε αν και κατά πόσο η χορήγηση DHEA βοηθάει τις γυναίκες με ελαττωμένη ωθητική λειτουργία στην παραγωγή ωαρίων μετά από διέγερση με γοναδοτροπίνες.

Μελετήθηκε μία ομάδα γυναικών με ιστορικό προηγούμενων αποτυχημένων προσπαθειών εξωσωματικής και έχουν αποδεδειγμένα ελαττωμένη ωθητική απόκριση όπως προσδιορίζεται από τα επίπεδα της  $FSH > 10mIU/ml$  ή της οιστραδιόλης  $E2 > 75pg/ml$  κατά τη 3η μέρα του κύκλου. Στις γυναίκες αυτές χορηγήθηκε από το στόμα σκεύασμα DHEA των 25mg 3 φορές την ημέρα για περίπου 16 εβδομάδες. Κατόπιν και μόνο εάν η  $FSH < 10mIU/ml$  προχωρήσαμε σε διέγερση με γοναδοτροπίνες και νέο κύκλο εξωσωματικής. Μετρήθηκαν ο αριθμός 1) των ωαρίων, 2) των ώριμων (M2) ωαρίων, 3) των γονιμοποιημένων ωαρίων, 4) των εμβρύων τη 3η μέρα, 5) των βλαστομεριδίων των εμβρύων τη 3η μέρα και τη ποιότητά τους, 6) των εμβρύων που μεταφέραμε, 7) των εγκυμοσυνών, καθώς και τα επίπεδα των ορμονών DHEA-S (θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη) στον ορό του αίματος. Ως ομάδα ελέγχου (control) χρησιμοποιήθηκε μια ομάδα γυναικών που έχουν κάνει προηγούμενες αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής και έχουν αποδεδειγμένα ελαττωμένη ωθητική απόκριση όπως προσδιορίζεται από τα επίπεδα της  $FSH > 10mIU/ml$  ή της οιστραδιόλης  $E2 > 75pg/ml$  κατά τη 3η μέρα του κύκλου, στις οποίες δεν χορηγήθηκε συμπλήρωμα DHEA.

Στα πλαίσια αυτής της μελέτης εξετάστηκαν οι αλλαγές στο ορμονικό προφίλ (FSH, E2 and AMH) πριν και μετά τη θεραπεία, τα χαρακτηριστικά της διέγερσης, το αποτέλεσμα της διέγερσης καθώς και η κλινική έκβαση (κλινική εγκυμοσύνη και γεννήσεις παιδιών από εξωσωματική εγκυμοσύνη). Συμπερασματικά, η χορήγηση συμπληρωμάτων DHEA δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση σε κανέναν από τους υποβοηθητικούς δείκτες ωθητικής επάρκειας, αλλά ούτε και σε κανένα από τα χαρακτηριστικά διέγερσης. Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην κλινική εγκυμοσύνη αλλά και στις γεννήσεις παιδιών από εξωσωματική εγκυμοσύνη μεταξύ των δύο ομάδων. Η χορήγηση συμπληρωμάτων DHEA δεν έχει καμία σημαντική επίδραση σε γυναίκες με πτωχή πρόγνωση που υποβάλλονται σε Ελεγχόμενη Ωθητική Διέγερση για Εξωσωματική Γονιμοποίηση.

## ***Abstract***

Dehydroepiandrosterone (DHEA) is an endogenous steroid produced by the adrenal cortex and theca cells of the ovary. It comes from the conversion of cholesterol and is very important primarily for the formation of testosterone and secondary of estradiol at the peripheral tissues. That is, DHEA is a pro-hormone in the process of steroidogenesis follicles. The concentration of DHEA remains high during the reproductive age and gradually decreases over the years. As though the ovarian function declines with age there is a view that the restoration of the levels of this hormone can help increase-improve ovarian function. Previous studies have shown that DHEA supplementation can improve the number and quality of oocytes following stimulation with gonadotropins. The purpose of this prospective randomized study is to show whether and how the DHEA administration helps oocyte production in women with reduced ovarian function after stimulation with gonadotropins.

A group of women with a history of previous unsuccessful attempts of *in vitro* fertilization and reduced ovarian response as determined by the levels of FSH > 10mIU / ml or estradiol E2 > 75pg / ml during the third day of the cycle was studied. An oral formulation of DHEA 25mg 3 times daily for about 16 weeks was administered to these women. Then and only if FSH <10 mIU/ml we proceeded to gonadotropin stimulation and new IVF cycle. The following parameters were measured, the number of 1) oocytes , 2) mature (M2 ) oocytes , 3) fertilized oocytes , 4) embryos on the 3rd day, 5) blastomere embryos on the 3rd day as well as 6) quality of embryos transferred, 7) pregnancies, and the levels of serum hormone DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate). Women who have made previous failed IVF attempts and have demonstrated reduced ovarian response as determined by the levels of FSH > 10mIU/ml estradiol or E2 > 75pg/ml during the 3rd third day of the cycle were used as a control group (control) and not granted supplement DHEA.

As part of this study we examined the changes in hormonal profile (FSH, E2 and AMH) before and after treatment, characteristics of ovarian stimulation, the effect of the stimulation and the clinical outcome (clinical pregnancy and IVF pregnancy births). In conclusion, DHEA supplementation had no significant effect on any of the supplementary markers of ovarian response, nor in any of the characteristics of stimulation. No difference was observed in clinical pregnancy and births in IVF pregnancy between the two groups. DHEA supplementation has no significant effect in women with poor prognosis undergoing Controlled Ovarian Stimulation for IVF.