

SIRA LÍVIA DR.^{1,2}, PARAGH GYÖRGY DR.¹, NAGY V. ENDRE DR.², BALOGH ZOLTÁN DR.¹¹Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék,²Endokrinológia Tanszék, Debrecen

A FELNŐTTKORI POLICISZTÁS OVÁRIUM SZINDRÓMA KLINIKAI MEGJELENÉSEI, DIFFERENCIÁL- DIAGNÓZISA ÉS KRÓNIKUS SZÖVŐDMÉNYEI

A POLICISZTÁS OVÁRIUM SZINDRÓMA (PCOS) GYAKORI OKA A NŐI MEDDÓSÉGNEK, GYAKORISÁGA A REPRODUKTÍV ÉLET KORÚ NŐKBEN A ROTTERDAM KRITÉRIUMOK ALAPJÁN AKÁR A 15-18%-OT IS ELÉRHETI. KLINIKAI ÉS/VAGY BIOKÉMIAI HYPERANDROGENIZMUS, KRÓNIKUS OLIGO-ANOVULÁCIÓ ÉS TRANSZVAGINÁLIS ULTRAHANGVIZSGÁLATTAL A PETEFÉSZKEK POLICISZTÁS MEGJELENÉSE JELLEMZI. GYAKRAN TÁRSUL INZULINREZISZTENCIÁVAL, VISZCERÁLIS TÍPUSÚ ELHÍZÁSSAL JÁRÓ ZSÍRSEJT HIPERTRÓFIÁVAL, HIPERTENZIÓVAL, METABOLIKUS SZINDRÓMÁVAL, CSÖKKENT GLÜKÓZTOLERANCIÁVAL VAGY MANIFESZT 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉGGEL ÉS ATEROGÉN DYSLIPIDAEMIÁVAL. EZEN KÍVÜL A PCOS FOKOZHATJA A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK KOCKÁZATÁT, ÉS AZ ENDOMETRIUM-, ILLETVE A PETEFÉSZKEKRÁK KIALAKULÁSÁNAK ESÉLYÉT, VALAMINT GYAKRAN TÁRSUL NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJJAL. A SZERZŐK RÖVIDEN ÁTTEKINTIK A PCOS KLINIKAI MEGJELENÉSÉRŐL, DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISÁRÓL ÉS KRÓNIKUS SZÖVŐDMÉNYEIRŐL A JELENLEGI ISMERETEKET.

Kulcsszavak: policisztás ovárium szindróma, klinikai megjelenés, differenciáldiagnózis, krónikus szövődmények

CLINICAL MANIFESTATIONS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND CHRONIC COMPLICATIONS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN ADULT WOMEN. POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS) IS A COMMON CAUSE OF FEMALE INFERTILITY, AFFECTING UP TO 15-18% OF WOMEN AT REPRODUCTIVE AGE ACCORDING TO THE ROTTERDAM CRITERIA. IT IS CHARACTERIZED BY CLINICAL AND/OR BIOCHEMICAL HYPERANDROGENISM, CHRONIC OLIGO-ANOVULATION AND POLYCYSTIC OVARIAN MORPHOLOGY ON TRANSVAGINAL ULTRASONOGRAPHY. THIS DISORDER IS OFTEN ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE, VISCERAL OBESITY WITH HYPERTROPHIC ADIPOCYTES, HYPERTENSION, METABOLIC SYNDROME, IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE OR TYPE 2 DIABETES AND ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA. FURTHERMORE, PCOS MAY INCREASE CARDIOVASCULAR RISK, AND MAY PREDISPOSE TO DEVELOPMENT OF ENDOMETRIAL/OVARIAN CANCER AND IS OFTEN ASSOCIATED WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. THE AUTHORS BRIEFLY REVIEW THE CURRENT KNOWLEDGE ABOUT CLINICAL MANIFESTATIONS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND CHRONIC COMPLICATIONS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME.

Keywords: polycystic ovary syndrome, clinical feature, differential diagnosis, chronic complications

EPIDEMIOLOGIAI ADATOK, KLINIKAI KÉP

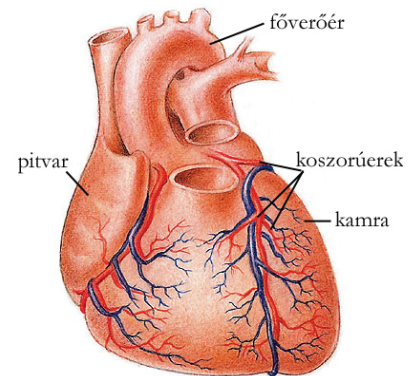
A policisztás ováriumokat elsőként Irving Stein és Michael Leventhal írta le 1935-ben, az amenorrhoea, elhízás és hirsutismus triászának okaként (1). A policisztás ovárium szindróma igen változatos megjelenésű tünetegyüttes, amelyre endokrin és anyagcsere-eltérések jellemzők. Megjelenésében rendkívül heterogén, multifaktoriális és poligénes szindróma, kialakulásának pontos mechanizmusa az elmúlt közel 80 év alatt sem vált egyértelműen ismertté. A fertilis életkorú nők leggyakoribb endokrin eltérése, ~5-10%-os a prevalenciája a 18-55 év közötti nők körében, azonban a 2003. évi Rotterdami kritériumok alapján akár a 15-18%-os gyakoriságot is elérheti a reprodukív életkorú nők között. Mindenképpen kiemelendő, hogy a PCOS nem egyenlő a PCO-val (policisztás ováriummal), ami a transzvaginális ultrahangvizsgálat során a petefészkekben az egészségeseknek akár közel 30%-ában is kimutatható. A 3 dimenziós, kiváló felbontású ultrahang készülékek az ilyen leletek gyakoribb leírásához vezetnek. A PCOS-ben szenvedő nőknél a hiperandrogén tünetek (hirsutismus, androgén típusú alopecia, acne), irreguláris menzesz, anovuláció és infertilitás mellett gyakori a centrális/visceralis típusú elhízás, hipertónia, korai szív-érrendszeri megbetegedések, szorongás és depresszió, endometrium és ovárium karcinóma társulása, valamint az obstruktív alvási apnoe szindróma.

A PCOS-ben szenvedő nők 10%-a lesz manifest 2-es típusú diabéteszes a 40. életévére, további 30-40%-uknál lehet 75 grammos OGTT-vel csökkent glükóztoleranciát (IGT-t) igazolni, valamint körükben gyakori a gesztációs diabetes mellitus. Ennek hátterében elsősorban az IR/HI együttes jelenléte, a visceralis típusú elhízás, a helytelen életmód (mozgásszegénység, rossz táplálkozási szokások), az adipokinek, a D-vitamin hiánya, valamint egyéb genetikai és környezeti tényezők állhatnak. A legújabb adatok szerint a PCOS 2,5-szeresére növeli az IGT, míg 4,5-szeresére fokozza a T2DM kialakulásának esélyét. A 75 grammos OGTT elvégzése javasolt 30 kg/m² fölötti testtömegindexű PCOS egyé-

1. ÁBRA: A PCOS KARDIOVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEI

Kardiovaszkuláris szövődmény

- PCOS-ben fokozott a hepaticus lipáz aktivitása.
- Károsodik az inzulinra adott lipolitikus válasz.
- Atherogén dyslipidaemia (magas LDL-C, TG és non-HDL-C, alacsony HDL-szint).
- Károsodott a fibrinolitikus aktivitás a magas keringő PAI-1 szint miatt, magas a fibrinogén szint.
- Fokozott a sympathicus idegrendszeri aktivitás (obesitas, leptin) és gyakori a hipertónia, OSAS.



- PCOS-ben 40%-ban van IGT
- A T2DM esélye ~5x-re nő
- A GDM rizikója jelentősen nő
- Felnőttkori PCOS-ben 7,4x-re nőtt a későbbi AMI esélye

2. ÁBRA: GYAKORIBB SZÖVŐDMÉNYEK ÉS TÁRSBETEGSÉGEK PCOS FENNÁLLÁSA ESETÉN

PCOS szövődményei

- **Rövid távú szövődmény:**
 - anovuláció, infertilitás, korai vetélések
- **Hosszú távú szövődmény:**
 - anyagcsere-rendellenességek: metabolikus szindróma, centrális típusú elhízás
 - hipertónia, obstruktív alvási apnoe
 - DM, IGT, GDM
 - atherogén dyslipidaemia, fokozott szív-érrendszeri szövődmény
 - nem alkoholos zsírmáj (NAFLD)
 - daganatos megbetegedések: endometrium és ovárium karcinóma
 - depresszió, szorongás

nek, valamint 40 évnél idősebb, egyéni előzményükben gesztációs diabéteszsel rendelkező, illetve a T2DM-et illetően pozitív családi anamnézisű, sovány PCOS személyek körében. Normális eredmény esetén 2 évente, IFG vagy IGT esetén évente ismétlendő az OGTT (2).

PCOS-ben a metabolikus szindróma prevalenciája 50% körüli (más adatok szerint 33-47% közötti), ami hétszeres a hasonló életkorú egészséges nőkhöz képest (3). Gyakorisága háromszor nagyobb a klasszikus PCOS esetén, mint egyéb fenotípusokban (2). A PCOS-ben észlelhető androgén-túlter-

melődés a visceralis zsírszövetekben fokozza a β 3-adreneg receptorok expresszióját, ami szabad zsírsavak nagymértékű felszaporodásához vezet. Mindez rontja az inzulinrezisztenciát, valamint fokozza a májban a glükoneogenezist. A fentiek eredményezik a prediabétesz/diabétesz gyakoribb kialakulását (4). A PCOS-ben az IR az esetek 60-80%-ában mutatható ki, elhízott PCOS esetén gyakoribb, de sovány (normál testsúlyú) PCOS esetén is gyakran igazolható. Rendszerint magas triglicerid- és hsCRP-, alacsony HDL-C-szinttel jár. PCOS-ben általában magas a hsCRP,

a homocisztein, a PAI-1, az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA), az AGE-k és a lipoprotein (a) szintje, egyúttal az endothelin-1, az IL-18 szintek is emelkedettek (2). További kardiovaszkuláris rizikótényező lehet a szív paraszimpatikus aktivitásának gyengülése és a szimpatikus túlsúly következtében a szívfrekvencia-variabilitás csökkenése. Atherogén dyslipidaemia a PCOS egyének 70%-ában mutatható ki, ezért az ajánlások szerint teljes lipidprofil vizsgálendő minden PCOS személynél. Jellegzetes az alacsony HDL-C, magas triglicerid- és lipoprotein (a)-szint, valamint a small-dense LDL arányának relatív megnövekedése, a hepaticus lipáz kóros működése. Mindez fokozott kardiovaszkuláris rizikót eredményez. A lipideltérések súlyossága erősen függ a PCOS fenotípusától (2) (1. ábra).

A PCOS közel háromszorosára növeli az endometriumrák (a jobban differenciált, ösztrogén-érzékeny, kevésbé agresszív lefolyású I-es típusú daganat) kialakulásának esélyét. Ennek hátterében elsősorban a tartósan magas plazmaszintű inzulin, IGF-1 és (a PCOS-ben észlelhető anovulatio következtében progeszteron-ellensúly nélküli) ösztrogén együttes hatása áll, jöllehet a hyperandrogenismus önmagában is fokozná az endometriumrák kockázatát, mert androgén receptorok és 5- α -reduktáz mutathatók ki az endometriumban. Domináló az, hogy az IR/HI következtében tartósan magas plazma inzulinszint (az inzulin sejtproliferatív hatásai a PI3kinázok és MAP kinázok útján, az IGF-1 BP hepatikus szintézisének csökkenése következtében magas plazmaszintű IGF-1 proliferatív hatása a protein kinázokon keresztül érvényesülnek). Az elhízott PCOS betegekben észlelt magas ösztrogénszintért részben a zsírszövetekben a mellékvese eredetű androgénekből történő aromatizáció, részben a stromális sejtek általi fokozott ösztrogéntermelés felelős, egyúttal az alacsony SHBG-szintek miatt megnő a szabad ösztrogének aránya. Az ösztrogén sejtproliferatív hatásáért az ösztrogén receptor TAF-1 (transcriptional activation function-1) aktiválódása felelős. Mindezen tényezők az endometriumrák kockázatát egyaránt növelik (5). A PCOS nők életében 9% az esélye az endometriumrák kialakulásának, míg

3. ÁBRA: A PCOS FONTOSABB DIAGNOSZTIKAI KRITÉRIUMRENDSZEREI

| Konszenzus | Diagnosztikai kritériumok | Klinikai hyperandrogenismus | Biokémiai hyperandrogenismus | Ovariumok UH-morfológiája |
|--------------------------------|---|---------------------------------|---|---|
| NIH -1990. | <ul style="list-style-type: none"> Klinikai v. biokémiai HA Chr. anovulatio <p>„Mindkettő”</p> | Hirsutismus Acne Alopecia | FAI v. FT TT DHEA-S Androsztendion | – |
| Rotterdam - 2003. | <ul style="list-style-type: none"> Klinikai v. biokémiai HA Oligo/anovulatio PCO <p>„3-ból 2”</p> | Hirsutismus Acne Alopecia | FAI v. FT TT DHEA-S | Ovárium térfogata >10 cm ³ v. >12 db, 2-9 mm átmérőjű folliculus |
| Androgen Excess Society - 2006 | <ul style="list-style-type: none"> Klinikai v. biokémiai HA + Oligo/anovulatio vagy PCO <p>+ Egyéb kórképek kizárása</p> <p>„Mindhárom”</p> | Hirsutismus | FAI v. FT TT DHEA-S Androsztendion | Ovárium térfogata >10 cm ³ v. >12 db, 2-9 mm átmérőjű folliculus |

4. ÁBRA: A PCOS DIAGNÓZISA ELŐTT KIZÁRANDÓ EGYÉB KÓRKÉPEK

A PCOS diagnosztikai kritériumai. Kizárandó endokrin kórképek

- **Late onset CAH** (17-OH-P): >15 nmol/l: CAH valószínű, 6-15 nmol/l között: ACTH stimulációs teszt: 250 μ g Synacthen, 1 óra múlva >30 nmol/l \rightarrow késői kezdetű CAH valószínű
- **Androgéntermelő mellékvese- v. ovarium-tumor**
- **Cushing-szindróma** (ACTH, cortisol, DEXA-szuppressziós teszt)
- **Hyperprolaktinémia** (se-PRL) /25-100 ng/ml között/
- **Gyógyszerek mellékhatásai** (exogén androgén túladagolás)
- **Hypo-, hyperthyreosis** (sTSH, FT4)
- **Súlyos IR-szindróma (HAIR-AN szindróma)**
- **POF** (E2 \downarrow , FSH \uparrow): hypergonadotrop amenorrhoea (FSH >40 mU/ml, <40 éves kor előtt, min. 1 hónap különbséggel 2x mért magas FSH)

Vizsgálendők: sTSH, FT4, Prolaktin, ACTH, cortisol, FSH, LH, ösztradiol, OGTT 0. és 2. óras vércukor és inzulin, össz- és szabad tesztoszteron, DHEA-S, SHBG, lipidprofil, CAH gyanú esetén 17-OH-P, ovariumok UH vizsgálata

egészséges nők körében ennek az esélye 3%. Transvaginalis ultrahang vagy endometrium biopszia javasolt azon PCOS nők esetén, akiknél ultrahanggal megvastagodott endometrium észlelhető, tartós az amenorrhoeájuk vagy vérszavaruk van. Az orális antikonceptívok (OAC) tartós szedése akár 50-70%-kal képes csökkenteni az endometriumrák kockázatát, és ez a védő hatás évekkal az OAC szedésének abbahagyása után is számottevő (6).

A PCOS gyakran társul a nyugati világ leggyakoribb májbetegségével, a nem alkoholos zsírmájjal (NAFLD). Mindkét kórképben alapvető kóroki tényezőnek tűnik az inzulinrezisztencia, az NAFLD-t a metabolikus szindróma egyik megjelenési formájának is tekinthetjük (7, 8). NAFLD-t elsőként 2005-ben írtak le egy 24 éves PCOS nőbetegnél. Az első retrospektív vizsgálat során 88 PCOS nőbeteg közül 55%-ban észleltek a májban steatosis és érdekes módon, a zsírmájjal rendelkező betegek több mint

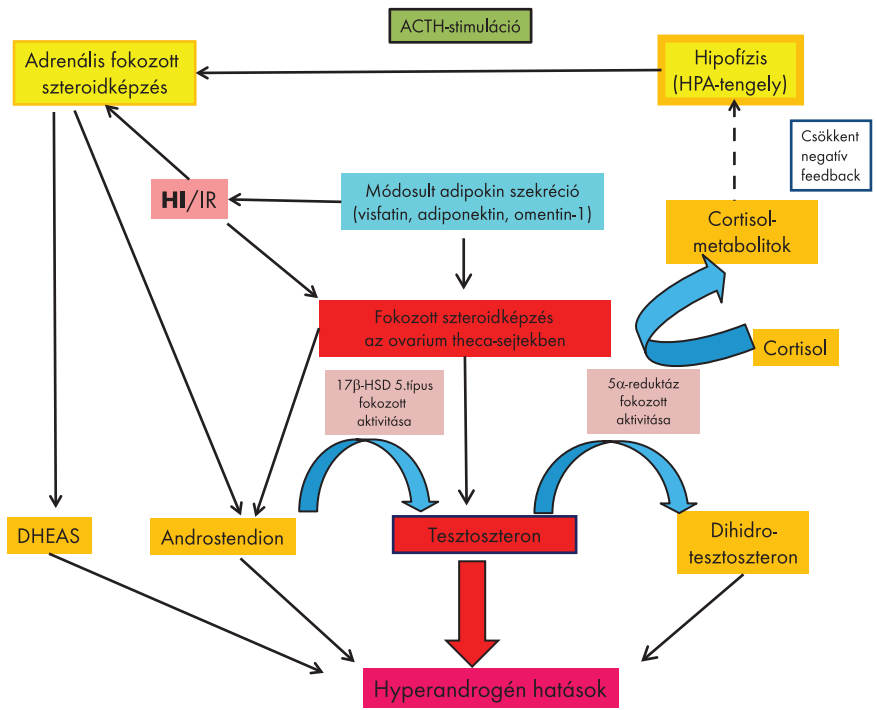
egyharmada sovány volt. A következő, kínai vizsgálatban 117 PCOS személy között 39,3%-ban észlelték zsírmáját. A PCOS személyekben az emelkedett GOT- (AST) szintekkel az életkor, az elhízás, a haskőrfogat, a szérum triglicerid-, HDL-C-, LDL-C-, SHBG-szintek, valamint a HOMA-IR index, és az euglycaemiás inzulin clamp vizsgálatok adatai mutattak szignifikáns összefüggést (9). A NAFLD prevalenciáját a PCOS populációban 15-55% közöttinek tartják, a PCOS és a NAFLD diagnosztizálására alkalmazott (korántsem egységes) kritériumoktól függően (2). Mindkét tünetegyüttes önmagában is növeli a kardiovaszkuláris morbiditást. További érdekes adat e két entitás közötti kapcsolat lehetséges magyarázataként, hogy PCOS-ben az androgének közel felére csökkentik az LDL-receptor gén transzkripcióját, ami a VLDL és LDL plazma féléletidejét megnyújtva a májban fokozott zsírlerakódáshoz vezethet (4). Megjegyzendő, hogy az LDL-receptor génje ösztrogén-kontroll alatt áll. A 2. ábrán a PCOS gyakoribb krónikus szövődményeit, társbetegségeit tüntetjük fel.

A NAFLD genetikai hátterét vizsgálva eddig a patatin-like phospholipase domain-containing 3 gén (adiponutrin gén) missense mutációját (I148M variáns) írták le, aminek következménye a fokozott zsírlerakódás a májban, függetlenül az inzulinrezisztenciától és a visceralis elhízástól. További kiterjedt genetikai vizsgálatok szükségesek a jövőben (9). A PCOS és NAFLD kezelését illetően egyaránt az életmódváltás (kalória-megszorítással, napi 1200-1400 kcal bevittelal járó egészséges étrend, 5-7%-os fogyás, rendszeres testmozgás) jelenti az alapvető teendőt, mindezt kiegészítheti inzulin-érzékenyítők (metformin, pioglitazon, talán majd GLP-1 receptor agonisták) esetleges adása. A két tünetegyüttes azonos, egyaránt elsőként választandó, hatékony kezelésmódja is közös kórélettani eltéréseket valószínűsít. A gyógyszeres kezelést nem részletezzük a továbbiakban.

A PCOS DIAGNÓZISA

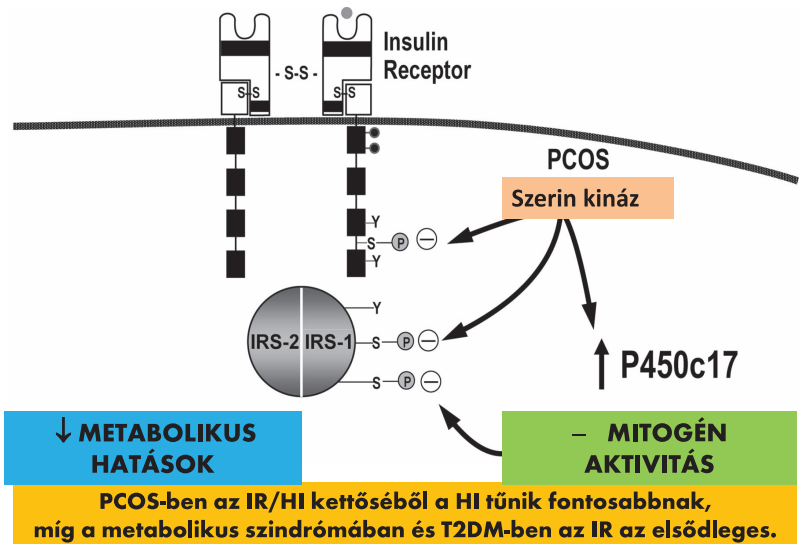
A PCOS diagnosztikai kritériumai nem egységesek, ezek nagymértékben nehezítik pontos ismeretek megszerzését a tünetegyüttes kialakulását illetően

5. ÁBRA: A PCOS FELTÉTELEZETT, ERŐSEN EGYSZERŰSÍTETT PATOMECHANIZMUSA (BARBER (13) ALAPJÁN, KISSÉ MÓDOSÍTVÁ)



6. ÁBRA AZ INZULIN POSZTRECEPTORIÁLIS JELÁTVITELÉNEK ZAVARA PCOS-BEN

Az inzulin posztreceptoriális jelátviteli zavara PCOS-ben



(3. ábra). Jelenleg leginkább a Rotterdami, 2003. évi diagnosztikai kritériumok elfogadottak. Ez alapján több fenotípust lehet megkülönböztetni egymástól. A hátterükben levő biokémiai, endorin-parakrin-autokrin eltérések egymástól – jelentőségüket tekintve – eltérhetnek (10). A Rotterdam kritériumok alapján négy fenotípus különíthető el egymástól:

1. (klinikai vagy biokémiai) hyper-

- androgenismus és krónikus anovulatio (CA) (H-CA),
- 2. hyperandrogenismus és PCO-nak megfelelő ultrahangkép, de ovulációs ciklusokkal (H-PCOm),
- 3. CA és policisztás ováriumok, hyperandrogenismus nélkül (CA-PCOm),
- 4. hyperandrogenismus, CA és policisztás ováriumok együtt (H-CA-PCOm) (11).

A Rotterdam kritériumok egyik fő problémája, hogy nem veszi figyelembe a PCOS természetes lefolyását az élet során, így nincs konszenzus a korai és késői serdülőkor, valamint a menopauzában a PCOS pontos definiálásáról. Az eddigi adatok szerint a PCOS kialakulásában a lányok kis születési súlya (ami a későbbi IR és elhízás kialakulásában is fontos), valamint a magzat androgén-expozíciója tűnik kulcsfontosságúnak (11). Az Androgen Excess and PCOS Society PCOS kritériumai között a (klinikai és/vagy biokémiai) hyperandrogenismus, az ovárium diszfunkció (oligoanovuláció és/vagy policisztás ováriumok), valamint a 4. ábrán megjelölt kórképek egyértelmű kizárása egyaránt szükséges (2).

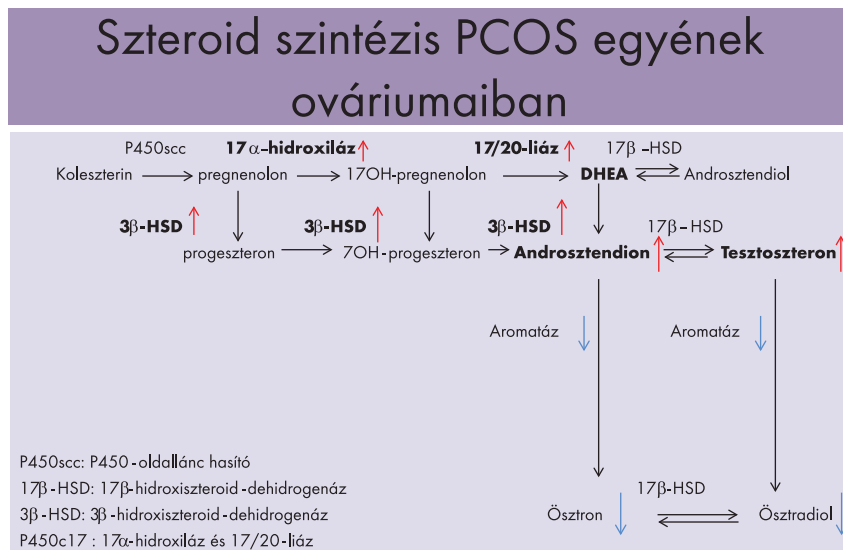
A PCOS biztos diagnózisának kimondása előtt több endokrin kórképet egyértelműen ki kell zárni, ezeket a 4. ábrán tüntettük fel.

A PCOS PATOGENEZISÉNEK FŐBB JELLEMZŐI

Az ovárium theca sejtjeinek fokozott androgén termelése, elsősorban a 17α -hidroxiláz és a $17,20$ liáz enzimek aktivitásának PCOS-ben észlelhető fokozódása következtében. Bár az androgén receptorok elsősorban a granulosa sejtekben expresszálódnak, azonban a theca sejteken és az ovárium stromális sejtjein is kimutathatók. A fentiek háttérében jelen ismereteink szerint elsősorban az alábbiak játszhatnak szerepet: genetikai okok, ui. a PCOS-betegek theca sejtjeiben a CYP11A és CYP17A-gének expressziója fokozott (a CYP11A-gén a P450 scc enzimet, míg a CYP17A-gén a citokróm P450c17 α enzimet kódolja). Emellett fontos az ováriumok megnövekedett LH-receptor érzékenysége. Az LH a theca interna sejtek LDL-C felvételét, így azok koleszterin ellátását növeli, egyúttal a hypophysis emelkedett LH és csökkent FSH szekréciója mutatható ki.

A hypothalamus-hypophysis-ovárium tengely zavart működése (a negatív feedback károsodása). A rapid GnRH pulzuszfrekvencia perzisztálása az LH szekréciót előtérbe helyezi az FSH szekrécióval szemben. Az LH szekréció pulzuszfrekvenciájának növekedése

7. ÁBRA: A PCOS NŐK PETEFÉSZKEIBEN A SZTEROID SZINTÉZIS MEGVÁLTOZOTT ÚTVONALAI



elősegíti a theca sejtek androgén termelését, míg a relatív FSH-hiány interferál a granulosa sejtekben az ösztrogénné történő aromatizációval, egyúttal gátolja a folliculusok érését és az ovulációt. Így egy olyan „circulus vitiosus” alakul ki, ahol fokozott az androgéntermelés és károsodik a GnRH szekréció szupressziója (a relatíve hiányzó progesteronhatás miatt) (12) (5. ábra).

PCOS-ben szenvedő nőbetegek folliculin szintje magasabb, aktivin szintje alacsonyabb, mint az egészséges nőké. Egyidejűleg a szteroidok perifériás metabolizmusa is megváltozik PCOS-ben, így a zsírsejtekben, a vázizmokban és a bőr pilosebaceus egységében egyaránt fokozott az androgének termelődése. Az IGF-1 és az inzulin hatására a bőr faggyúmirigyekben igazoltan megnő az 5α -reduktáz enzim aktivitása, ami a hirsutismus tüneteinek romlásához vezet.

INZULINREZISZTENCIA – HYPERINSULINAEMIA (IR/HI)

A PCOS-ben szenvedő nők vázizomsejtjeiben és fibroblastjain az esetek 50%-ában posztreceptorális defektus mutatható ki (13). Az inzulinrezisztenciát (IR-t) elsőként Burghen és munkatársai írták le 1980-ban PCOS nők körében. Bár az IR igazolása nem feltétele a PCOS diagnózisának, nagy jelentősége van a PCOS szövődésének kialakulásában. Az IR prevalenciáját 50-70% közöttire tartja az irodalom, függetlenül az elhízástól,

jóllehet az elhízás additív hatással van a PCOS nők inzulinrezisztenciájára (5). A PCOS-ben észlelhető IR háttérében igen fontos tényező az IRS-1 szerin foszforilációja az egészségesekben észlelhető tirozin autofoszforiláció helyett (4), egyúttal csökken a protein kináz aktivitás (14) (6. ábra). A petefészkek theca- és follicularis sejtjei inzulin receptort expresszálnak. Az ováriumban nincs a PCOS-ra jellemző inzulinrezisztencia, ezért okozhat a hyperinsulinaemia fokozott ovarialis androgénszintézist (itt nem károsodik az inzulin hatása), ezen kívül az inzulinnak közvetlen és indirekt szerepe egyaránt van a hyperandrogenismus kialakulásában.

HOGYAN MAGYARÁZHATÓ MINDEZ?

Az inzulin az LH-val szinergizmusban a saját receptorán, illetve az IGF-1 receptoron keresztül az ovárium theca sejtek androgéntermelését, a 17 -hidroxilázt aktiválva fokozza, így növekszik az itt termelődő androsztendion, tesztoszteron, illetve a prekursor 17 -hidroxiprogeszteron (17 -OH-P) szekréciója. Inzulin jelenlétében, valamint IGF-1 hatására a GnRH-ra nagyobb amplitúdójú LH-válasz jön létre. Az inzulin a májsejtekben gátolja a szexuálhormon-kötő globulin (SHBG) termelését és ezzel növeli a szérumban a biológiailag aktív, „szabad” tesztoszteron (FT) mennyiségét. Az SHBG-szint csökkenés mértéke az inzulinrezisztenciának jó jelzője. A magas plazma

inzulinszint a mellékvesekéreg androgéntermelését és ACTH iránti érzékenységét egyaránt növeli. A hyperinzulinaemia gátolja a májban az IGF-kötő fehérje (IGF-1-BP) termelését és ezáltal növeli a biológiailag aktív IGF-1 és -2 arányát. Az IGF-ek a folliculusokérésének és szteroid termelésének fontos szabályozói.

A mellékvesekéreg fokozott androgén termelése is egyidejűleg igazolható (a PCOS esetek 20-25%-ában). Ennek

hátterében az alábbi mechanizmusok állhatnak: PCOS-ben a kortizol metabolizmus a periférián felgyorsul. A májban az 5α -reduktáz, illetve az 5β -reduktáz enzimek aktivitása PCOS-ben fokozott, míg a zsírszövetben a 11 β HSD1 enzim aktivitása jelentősen csökkent. Az enzimaktivitások fenti változásait részben a PCOS-ra jellemző inzulinrezisztencia okozhatja (7. ábra). Fokozódik az ACTH elválasztása, ennek következtében a kortizolszint nem

csökken, azonban a megemelkedett ACTH-szint egyúttal a mellékvese androgénszintézisét fokozza. A fentieket genetikai és környezeti tényezők egyaránt módosíthatják.

A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Rövidítések

11 β -HSD-1 = 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz-1; **17-OH-P=17**-hidroxiprogesteron; **ACTH**=adrenocorticotrop hormon; **ADMA**=aszimmetrikus dimetilarginin; **AMI**=akut miocardiális infarctus; **BMI**=testtömegindex; **CA**=krónikus anovuláció; **CAH**=kongenitális adrenalis hiperplázia; **CYP**=citokrom P; **DEXA**=dexamethason; **DHEA-S**=dehidroepiandrosteron-szulfát; **E2**=ösztadiol; **FAI**=szabad androgén index; **FSH**=follikulus stimuláló hormon; **FT**=szabad tesztoszteron; **GDM**=gesztációs diabetes mellitus; **GLP-1**=glucagon-like peptid-1; **GLUT-4**=glükóz-transzporter-4; **GnRH**=gonadotropin releasing hormon; **HAIR-AN szindróma**=hyperandrogenismus-inzulinrezisztencia-acanthosis nigricans; **HDL-C**=high-density lipoprotein-koleszterin; **HI**=hyperinsulinaemia; **HOMA**=homeosztázis model assessment; **hsCRP**=nagy szenzitivitású C-reaktív protein; **IFG**=emelkedett éhomi vércukor; **IGF-1**=insulin-like growth factor-1; **IGF-1-BP**=insulin-like growth factor-1-kötő protein; **IGT**=csökkent glükóztolerancia; **IL**=interleukin; **IR**=inzulinrezisztencia; **IRS-1**=inzulin-receptor szubsztrát-1; **LDL-C**=low-density lipoprotein-koleszterin; **LH**=luteinizáló hormon; **MAP kináz**=mitogén aktivált protein kináz; **NAFLD**=non-alcoholic fatty liver disease; **NIH**=National Institutes of Health; **OAC**=orális antikociapiens; **OGTT**=oralis glükóztolerancia teszt; **PAI-1**=plazminogén-aktivátor inhibitor-1; **PCO**=pollicisztás ovárium; **PCOS**=pollicisztás ovárium szindróma; **POF**=korai petefészek kimerülés; **PRL**=prolaktin; **SHBG**=szexuál hormonokat kötő globulin; **TAF-1**=transcriptional activation function-1; **T2DM**=2-es típusú diabetes mellitus; **VLDL**=very low density lipoprotein.

IRODALOM

- Stein IL, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181–191.
- Sathyapalan T, Atkin SL. Recent advances in cardiovascular aspects of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 575–583.
- Kelley CE, Brown AJ, Diehl AM, et al. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14172–14184.
- Shaikh N, Dadachanji R, Mukherjee S. Genetic markers of polycystic ovary syndrome: Emphasis on insulin resistance. *International Journal of Medical Genetics*

Article ID 478972, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/478972>, 2014.

- Tokmak A, Kokanali MK, Guzel A, et al. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial cancer: a mini-review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7011–7014.
- Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013; 78: 782–785.
- Balogh Z, Paragh Gy. Nem alkoholos zsírmáj és 2-es típusú diabetes mellitus. *Metabolizmus* 2005; 3: 218–227.
- Balogh Z, Sira L, Paragh Gy. A nem alkoholos zsírmáj kezelése. *Metabolizmus* 2005; 3: 164–169.
- Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8351–8363.
- Lakatos P, Speer G (szerk.) Pollicisztás ovarium szindróma.

Semmelweis Kiadó; Budapest: 2009.

- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. ESE PCOS Special Interest Group: The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: P1–29.
- Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, et al. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2012; 77: 332–337.
- Barber TM, Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373: 68–76.
- Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, et al. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* 2015; 149: R219–227.