

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

ANYAGCSERE-ELTÉRÉSEK FELNŐTTKORI POLICISZTÁS OVÁRIUM SZINDRÓMÁBAN

A POLICISZTÁS OVÁRIUM SZINDRÓMÁT (PCOS) KLINIKAI ÉS/VAGY BIOKÉMIAI HYPERANDROGENISMUS, KRÓNIKUS OLIGO-ANOVULÁCIÓ ÉS TRANZVAGINÁLIS ULTRAHANG-VIZSGÁLATTAL A PETEFÉSZKEK POLICISZTÁS MEGJELENÉSE JELLEMZI. AZ INZULIN-REZISZTENCIA/KOMPENZÁLÓ HYPERINSULINAEMIA ÉS A KRÓNIKUS, ALACSONY FOKOZATÚ GYULLADÁS MIND ELHÍZOTT, MIND NORMÁLIS TESTSÚLYÚ PCOS BETEGEK BEN A ZSÍRSEJTEK ÁLTAL TERMELT ADIPOCYTOKINEK MEGVÁLTOZOTT SZEKRÉCIÓJÁHOZ VEZET. A PCOS PONTOS PATOGENEZISE EGYELŐRE NEM ISMERT, KÖSZÖNHETŐEN A MULTIFAKTORIÁLIS HÁTTÉRNEK, A KLINIKAI MEGJELENÉS SOKSZÍNŰSÉGÉNEK, VALAMINT A POLIGÉNES ÖRÖKLŐDÉSNEK. JÓL ISMERT BIZONYOS KÖRNYEZETI TÉNYEZŐKNEK (NEVEZETESEN A GYAKORI D-VITAMIN-HIÁNYNAK, A HELYTELEN TÁPLÁLKOZÁS SORÁN ELFOGYASZTOTT VÉG-GLIKÁCIÓS TERMÉKEK BEN GAZDAG ÉLELMISZERNEK, A MOZGÁSSZEGÉNY ÉLETMÓDNÁK ÉS EGYES ENDOKRIN DISZRUPTOR VEGYÜLETEKNEK) A LEHETŐSÉGES KÓROKI SZEREPE A TÜNETEGYÜTTES VÁLTOZATOS KLINIKAI MEGJELENÉSÉBEN. A SZERZŐK RÖVIDEN ÁTTEKINTIK A PCOS KIALAKULÁSÁRÓL A JELENLEGI ISMERETEKET.

Kulcsszavak: policisztás ovárium szindróma, genetikai és környezeti tényezők, adipokinek, D-vitamin, endokrin diszruptorok

METABOLIC ABNORMALITIES IN ADULT WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS) IS CHARACTERIZED BY CLINICAL AND/OR BIOCHEMICAL HYPERANDROGENISM, CHRONIC OLIGO-ANOVULATION AND POLYCYSTIC OVARIAN MORPHOLOGY ON TRANSVAGINAL ULTRASONOGRAPHY. INSULIN RESISTANCE/COMPENSATORY HYPERINSULINEMIA AND CHRONIC LOW-GRADE INFLAMMATION ARE ASSOCIATED WITH DYSFUNCTIONAL SECRETION OF ADIPOCYTOKINES IN BOTH OF OBESE AND NORMAL WEIGHT PCOS PATIENTS. THE PATHOGENESIS OF PCOS IS STILL NOT COMPLETELY UNDERSTOOD; IT CAN BE DEFINED AS A MULTIFACTORIAL /MULTIFACETED ENDOCRINE DISORDER IN WHICH MULTIPLE GENES ARE INVOLVED. IT IS WELL RECOGNISED THAT SOME ENVIRONMENTAL FACTORS (NAMELY, VITAMIN D DEFICIENCY, EXCESSIVE CONSUMPTION OF ADVANCED END-GLYCATION PRODUCTS, SEDENTARY LIFESTYLE AND EFFECTS OF SOME ENDOCRINE DISRUPTORS) MAY INFLUENCE THE CLINICAL MANIFESTATION OF THE DISORDER. THE AUTHORS BRIEFLY REVIEW THE CURRENT KNOWLEDGE ABOUT THE ETIOPATHOGENESIS OF PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, genetic and environmental factors, adipokines, vitamin D, endocrine disruptors

A policisztás ovárium szindróma megjelenésében rendkívül heterogén, multifaktoriális és poligénis tünetegyüttes, kialakulásának pontos mechanizmusa továbbra sem egyértelműen ismert. Közleményünkben a genetikai és környezeti tényezőkről a legújabb ismereteket tekintjük át.

A PCOS GENETIKAI HÁTTERE

A PCOS-re hajlamosító gének intenzív kutatások tárgyát képezik, azonban kevés a meggyőző, érdemi adat, sok az ellentmondás, ami részben a kis esetszámból, a PCOS betegek etnikai különbözőségeiből, az alkalmazott

metodikákból stb. adódik. A családjai és ikervizsgálatok alapján a PCOS iránti hajlam közel 70%-ban genetikai meghatározottságú (1). Ezen gének érinthetik a petefészkek és a mellékvesekéreg szteroid szintézisét (pl. CYP11 α , CYP17, CYP19), a szteroid hormonok hatásait (androgén recep-

tor, SHBG génje), a gonadotrop hatást és szabályozást (LH- és LH-receptor génje, follistatin gén), az inzulintermelés, szekréció és hatás területét (inzulin-gén, inzulinreceptor génje, IRS-1 és -2 génjei, calpain gén), az energia-homeosztázis szabályozását (pl. leptin, leptin receptor és adiponektin génjei, PPAR γ génje), a krónikus gyulladást (pl. TNF- α , IL-6), a fibrinolízist (PAI-1 gén) (2). A genetikai hatást elsősorban a magzati életben elszenvedett környezeti hatások módosíthatják (3, 4).

FIBRILLIN-3 (FBN3)

Génje a 19p13.2 kromozómán található. A fibrillin-3 (hasonlóan a fibrillin 1- és 2-höz) a TGF- β jelátvitelre, illetve az extracelluláris mátrix proteinekre hat, itt a citokinek lokális hatásait befolyásolhatja. Az ováriumok perifollicularis stromájában a sejtszaporodást, -differenciálódást, immunhatást befolyásolják. Elsősorban a D19S884 allél 8 és a PCOS közötti kapcsolatról vannak adatok. Ezen allélhordozó PCOS betegekben leírták, hogy szignifikánsan alacsonyabb volt a keringő TGF- β -, valamint nagyobb az inhibin B és az aldosteronszint (5). A TGF- β családba tartozó aktivinek, inhibinek és az anti-Müllerian hormon egyaránt szerepet játszik a PCOS kialakulásában (6). Az AMH a kisméretű antralis folliculusok számának fontos markere, szintje a menstruációs zavar súlyosságával mutat korrelációt (7). A fibrillin-3 gén jelentheti a lehetséges összekötő kapcsolatot a PCOS és a Hashimoto-thyreoiditis között, ugyanis a PCOS-re jellemzően alacsony keringő TGF- β 1 és az immuntoleranciában fontos szerepet játszó regulatorikus T-sejtek (Treg) száma csökken, így felerősödhet a Hashimoto-thyreoiditisre jellemző autoimmun folyamat (6).

LH β -LÁNC ALEGYSÉG (GLY102SER) MISSENSE MUTÁCIÓJA

Az LH β -lánc alegység (Gly102Ser) missense mutációja, illetve az LH-receptor gén aktiváló mutációja gyakoribb az anovulációs PCOS formákban, összehasonlítva a normálisan ovuláló nőkkel. Az LH-receptor aktiváló mutációjának hipotézise normális szérums LH-szint ellenére magas szérumszintű androgénszinteket eredményez-

het. A kérdés eldöntésére további vizsgálatok szükségesek (3).

FOLLISTATIN GÉN

A monomer glikoprotein természetű follistatin a TGF- β szupercsalád tagja, nagy affinitással kötődik az aktivinhoz. Az aktivin serkenti az inzulin és FSH szekrécióját, az ováriumokban a folliculusok érését, valamint gátolja az LH-stimulálta ováriális androgéntermelést. A follistatin az aktivint kötő, és egyúttal gátló glikoprotein. Bár felmerült a follistatin gén szerepe a PCOS kialakulásában, de ezt több, spanyol és szingapúri vizsgálatban nem sikerült igazolni (3).

INZULIN-GÉN, INZULIN-RECEPTOR GÉN, IRS-1 ÉS -2 PROTEINEK GÉNJEI

Az inzulinreceptor heterotetramer szerkezetű glikoprotein, 2 α - és 2 β -alegységből áll, intrinszc tirozin kináz aktivitással rendelkezik. Az inzulin és kisebb affinitással az IGF-1 kötődik az α -alegységhez, ami normális esetben a tirozin kináz aktivitást stimulálja, a β -alegységek foszforilálódnak. Ezt követően szerteágazó jelátviteli utak biztosítják az inzulin változatos (mitogén, proliferatív, metabolikus) hatásait. Az inzulin fokozza az ováriumokban az androgének termelését és szekrécióját (a StAR proteineken, a P450 scc , a 3- β -HSD enzim és a citokróm P450 c17 (CYP17) aktiválásán keresztül), mintegy „co-gonadotropinként” hat önmagában vagy az LH hatásával szinergizmusban. Az inzulin a theca sejtekben a ciklikus AMP-szintet növelve, a szteroid szintézis génjeit aktiválva további androgéntermelést indukál. A fentiek mellett az inzulin gátolja a petefészkekben a folliculusokban az apoptózist (8). Mindez elősegíti a cisztaképződést (5). Egyesek leírták a 19-es kromozómán található inzulinreceptor gén tirozin kináz doménjének polimorfizmusát. Ezen „single nucleotide” polimorfizmusok közül egyelőre csak egy, az rs2252673 PCOS-sal társulása volt reprodukálható (5). Nemzetközi konzorcium jött létre a kaukázusi eredetű személyekben az inzulinreceptor génjének és az inzulin jelátvitelében szerepet játszó további 38 gén vizsgálatára (International HapMap Consortium, 2005) (5). Az inzulinreceptor szubsztrát-1 (ritkábban a -2) (IRS-1 és -2) az inzulinreceptor és a jel-

átviteli molekulák között teremt kapcsolatot. Leírták az IRS-1 Gly972Arg polimorfizmus vizsgálata során azt, hogy az Arg972 allél hordozása 1,77 esélyhányadossal bír (95% CI; 1,28-2,45) a PCOS kialakulását illetően, ez a hatás feltehetően a magasabb éhomi plazma inzulinszinten keresztül érvényesül (5). A fentiek értelmében az inzulin fokozza az ováriumok androgén termelését, növekedését, gátolja a tüszőkben az apoptózist, így elősegíti a cisztaképződést, ennek komoly kóroki szerepe valószínű a PCOS kialakulásában.

TCF7L2 (TRANSCRIPTION FACTOR 7 LIKE 2, 10q25)

A *wnt* jelátviteli úton transzkripciósfaktor, a pancreas és a β -sejt fejlődésének szabályozója. Sovány személyekben szerepe nagyobb, mint a kövér T2DM betegekben, eddig az rs7903146 és az rs12255372 single nucleotide polimorfizmusát hozták összefüggésbe a 2-es típusú diabétesszel, azonban itt sem egységes az irodalom, különösen a PCOS tekintetében.

ANDROGÉN RECEPTOR GÉN POLIMORFIZMUSA

Az androgén receptor génje az Xq11-q12 régióban található, 3 funkcionális doménje van: egy transzaktivációs, egy DNS-kötő és egy ligandkötő domén. A transzaktivációs domén N-terminálisán levő 1-es exonon egy polimorfizmust mutató régió található. Egyes adatok szerint ezen polimorfizmusnak szerepe lehet a PCOS-ben észlelhető hyperandrogenismus kialakulásában, valamint a PCOS fenotípusának meghatározásában (9). Így fordulhat elő – fokozott androgén receptor aktivitás miatt – normális szérumszintű androgénszintek mellett kifejezett hiperandrogén tünetegyüttes (3). Wang és munkatársai az androgén receptor inszerciós és deléciós izoformját mutatták ki az általuk vizsgált PCOS betegek granulosa-sejtjein, az esetek 62%-ában. Mindez felveti ezen genetikai eltérés lehetséges szerepét a PCOS-ben észlelhető hyperandrogenismus és kóros folliculus képződés hátterében (10).

A GENOM-SZINTŰ ASSZOCIÁCIÓS VIZSGÁLATOK (GWAS)

Igen nagyszámú gén egyidejű tanulmányozását teszik lehetővé, az adatok

értékelése azonban fokozott óvatosságra int. PCOS nők körében elvégzett GWAS során három génterületet írtak le Han tartománybeli kínaiak körében: 2p16.3: LHCGR, 2p21: THADA, 9q33.3: DENND1A. A talált eredmények erősen etnikumfüggőek, gyakran nem reprodukálhatók. Kaukázusi populációban az endoszomális membrántranszportban résztvevő fehérjéket kódoló DENND1A gén variánsait hordozók hajlamosak a PCOS, hyperandrogenismus, illetve kedvezőtlen lipidprofil kialakulására (6, 8).

A GENETIKAI VIZSGÁLTOK NEHÉZSÉGEI

Az eredmények értékelésekor a jelentős etnikai különbségeket, a gyakran nem kellően ismert környezeti (táplálkozási, testmozgási) tényezőket is figyelembe kell venni, valamint a gyakran igen kis esetszám (<300 beteg) miatti csekély statisztikai erőt (álpozitívítást vagy álnegatívítást), az infertilitás miatt kevés utódot stb. Nehezíti az eredmények összehasonlítását a PCOS jelenleg egyaránt alkalmazott háromféle diagnosztikai kritériumrendszere, valamint a PCOS heterogenitása. A PCOS gyakori családi halmozódását, valamint az igen nagyszámú genetikai vizsgálat adatai kiértékelésének problémáit összegezve az 1. ábrán tüntettük fel.

ADIPOKINEK SZEREPE A PCOS KIALAKULÁSÁBAN

A zsírszövet egy dinamikus változó szövet, ami hormonokat, adipokineket és citokineket termelve endokrin, parakrin és autokrin módon fejt ki hatását a szénhidrát- és zsíranyagcsere-re, az immunitásra, a gyulladásos folyamatokra, valamint a reprodukcióra. Tekintettel arra, hogy gyakran a lokálisan kifejtett hatásuk a döntő, a szérumszint koncentráció mérések eredményei gyakran ellentmondóak PCOS-ben, és a szérumszintek valódi klinikai jelentősége is bizonytalan (11, 12, 13). A 2. ábrán a zsírszövet főbb módosulásait tüntettük fel PCOS-ben.

VISCERALIS ÉS SZUBKUTÁN ZSÍRSEJTEK HIPERTRÓFIÁJA

A visceralis és szubkután zsírsejtek hipertrófiája következtében a több,

1. ÁBRA: GENETIKAI ELTÉRÉSEK FELNŐTTKORI PCOS ESETÉN (5. ALAPJÁN, MÓDOSÍTVA)

A PCOS GENETIKAI VONATKOZÁSAI

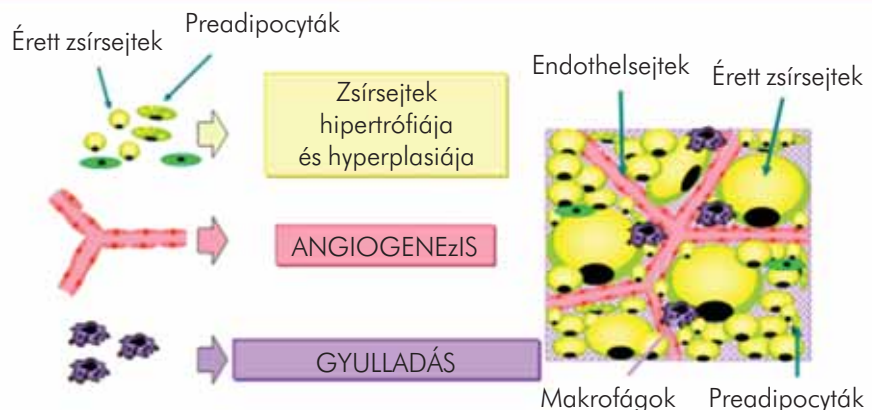
- ➔ Gyakori a PCOS családi halmozódása
 - ➔ A PCOS-s betegek első fokú rokonaiban gyakori a T2DM és IGT esélye.
 - ➔ A PCOS-s betegek anyái és leánytestvérei magasabb androgén szintűek, mint a kontrollszemélyek.
 - ➔ A PCOS hajlamosít GDM-re, valamint GDM-ben a szülés után kerekendő a PCOS.
 - ➔ A PCOS poligénes, nagyrészt autoszomális dominánsan, ritkábban X-kromoszómához kötötten öröklődik.

A GENETIKAI VIZSGÁLTOK NEHÉZSÉGEI

- Heterogén fenotípus.
- Nincs egységes diagnosztikai definíció.
- A családfák értékelése extrém nehéz (csak 20–40%-os a penetrancia).
- Igen sok gén lehet érintett. + A környezeti tényezők szerepe is fontos.

2. ÁBRA: A PCOS-BEN ÉSZLEHETŐ VÁLTOZÁSOK A ZSÍRSZÖVETBEN

Zsírszövet változásai: az adipocytá differenciálódáson túl



mint 25%-kal nagyobb méretű, inzulinrezisztens zsírsejtek válnak dominánssá PCOS-ben, amelyek fokozottan érzékenyek a gyulladásra, az apoptózisra, fibrózisra, hypoxiára, valamint belőlük nagy mennyiségű szabad zsírsav áramlik ki (12). A szubkután zsírsejtben csökken, míg a visceralis zsírsejtben megnő a katekolamin indukálta lipolízis. Ennek hatására a subcutisban nő a zsírdepó, ami a GLUT-4 transzlokáció csökkenését, így a perifériás IR romlását eredményezi. A visceralis zsírsejtben megnőtt lipolízis fokozott szabad zsírsav beáramlást okoz a májba, ami a máj glükóztermelését fokozza, így hepaticus IR-t eredményez. Tesztoszteron adása 50%-kal csökkenti a szubkután zsírsejtben a lipolízist, míg a visceralis zsírsejtre nem hat. Állatok-

ban a prenatális androgén expozíció nagyobb visceralis zsírsejtméretet, IR-t és fokozott IGT/T2DM-hajlalmot okoz (2, 14).

ADIPONEKTIN (APN)

Inzulin-érzékenyítő, antiatherogén, gyulladásgátló hatású, kizárólag az érett zsírsejtekben termelődik (13). PCOS-ben szintje általában alacsony, obes PCOS-ben alacsonyabb, mint nem obes PCOS esetén. Az alacsony APN-szint emeli a trigliceridszintet és a small-dense, aterogén LDL-partikulumok szérumszintjét, így szerepe lehet az IR kialakulásában is (12). Jelenleg három receptora ismert: AdipoR1, AdipoR2 és T-cadherin. Az APN gátolja a hypothalamusban, illetve a hypophysisban a GnRH és LH release-t. A trimer LMW (low molecular weight)

APN az AMP-kinázt és a zsírsavak β -oxidációját fokozza a vázizmokban, a fontosabb multimer (oktadekamer) HMW (high molecular weight) APN gátolja a glükoneogenezist a májban. A PCOS-ben kapott eredményeket jelentősen befolyásolja, hogy az összes APN, vagy a biológiailag legaktívabb HMW APN szérum szintjét határozzák-e meg. A tesztoszteron gátolja a HMW APN szekrécióját. Az APN szintje szoros korrelációt mutat a HDL-C- és a trigliceridszintekkel PCOS-ben (15).

LEPTIN (LEP)

A leptin 1994-ben felismert, 167 aminosavból álló, 16 kDa mólsúlyú, az IL-6 családba tartozó polipeptid. Döntően a szubkután zsírsejtekben termelődik, de a gyomorban, vázizmokban, placéntában is. Az étkezést, energia-háztartást befolyásolja, csökkenti az étvágyat ('leptos'-sovány), fokozza az energia-leadást és a zsírsav-oxidációt. Szerepe van a domináns tüsző képződésében, az ováriumok szteroidtermelésében, a laktációban, endometrium érésében, a menstruációs ciklusban. A LEP-receptor deficienciája infertilitáshoz és késői pubertáshoz vezet. PCOS-ben emelkedett vagy normális a szérum leptinszintje. Gyakori a leptinrezisztencia (6 LEP-receptor isoform ismert), ennek hátterében a jelátviteli út módosulása állhat, csak a teljes hosszúságú izoform, az Ob-Rb képes jelátvitelre (13).

CHEMERIN

2007-ben írták le, mint a dendritikus sejtek és a makrofágok hatékony kemoattraktáns hatású, 16 kDa mólsúlyú molekuláját. Szintje szoros összefüggést mutat a gyulladás markereivel és az oxidatív stressz mértékével. A fehér zsírszövetben nagy mennyiségben termelődik, szintje pozitív korrelációt mutat a BMI-vel, vérnyomással és a trigliceridszinttel. Egyúttal szerepet játszik az adipogenezisben és a glükózanyagcserében (13, 16). Mind pro-, mind antiinflammatorikus hatású egyaránt lehet, az aktuális helyi milieu-tól függően. PCOS-ben gyakran magas a szintje (főleg IR esetén). Egyes adatok szerint 6 hónapos metformin kezelés csökkenti a chemerin szintjét (13). Feltehetően, hogy a magas chemerinszint az inzulinrezisztenciát kompenzáló mechanizmus, az inzulin fokozza kép-

ződését a zsírsejtekben. A chemerin in vitro gátolja a szteroidgenezist, a preantralis folliculusokban és granulosa sejt kultúrában szupprimálja az FSH-indukálta ösztadiol- és progeszteron szekréciót, valamint gátolja a granulosa sejtekben az FSH-indukálta aromatáz aktivitást (13, 17). Patkánykísérletben a metformin és a pioglitazon csökkentette a ováriumokban a chemerin expresszióját és javította az IR-t (18). Rendszeres fizikai aktivitás szignifikánsan csökkentette a chemerin és vaspin szinteket, míg a plazma omentin-1 szintje nem változott (19).

OMENTIN-1

PCOS-ben az adatok többsége szerint csökkent a szintje (20), mások szerint a PCOS és az egészséges nők vaspin és omentin szintje érdemben nem különbözött egymástól. A 313 aminosavból álló, 40 kDa tömegű omentin-1 elsősorban az omentális/visceralis zsírszövet ún. stromális vaszkuláris sejtjeiben termelődik, kisebb mennyiségben az endothelsejtekben és a vékonybélhám-sejtekben is (13). Egyes in vitro adatok szerint az omentin-1 javítja az inzulinérzékenységet (az Akt/PKB foszforiláción és zsírsejtek glükózfelvételek fokozásán keresztül), valamint pozitívan korrelál az adiponektin és a HDL-C-szinttel. 3-6 hónapos metformin kezelés növelte a szérum szintjét. Elsősorban gyulladáscsökkentő hatású, az endothelsejtekben és az érfali simaizomsejtekben mérsékelve a TNF α hatását (13).

VISFATIN

Az extracelluláris, nagyobb mólsúlyú forma a korai B-sejtek érését fokozza, míg az intracelluláris formája a sejtekben a nikotinamid-adenin-nukleotid (NAD) bioszintézisét serkenti. A 2005-ben felismert 52 kDa mólsúlyú peptid nemcsak a fehér zsírszövetben, hanem az endothelsejtekben, a limfocitákban, csontvelőben, májban, izmokban, a trofoblasztban is termelődik. Szérum szintje és a gén expressziója általában fokozódik PCOS, valamint T2DM esetén (20, 21). A korábban leírt inzulin-szerű hatást később nem sikerült igazolni (22, 23). Azonban a PCOS 3 hónapos metformin kezelését követően jelentősen csökkent a szintje (24). Az extracelluláris visfatin proinflammatorikus hatású, az endothelsejtekben

az NF- κ B transzkripció faktor és matrix-metalloproteináz-2,-9 aktiválása útján a PCOS krónikus gyulladással folyamatában (25, 26), illetve az ateroszklerózisban is szerepet játszhat, serkenti a makrofágok IL-6, IL-1 β termelését és a TNF α szintézisét (13). Szerepe lehet a miokardiális fibrózis kialakulásában is (22).

APELIN

1998-ban írták le, a 77 aminosavból álló preproapelinből a C-terminális részek leválása útján keletkezik az apelin-36, apelin-17 és apelin-13. Szerepe lehet a bélből történő glükózfelzívódásban, állatkísérletes adatok szerint javítja a vázizmok, szívizomsejtek és zsírsejtek inzulin indukálta glükózfelvételt. Akut hatásként gátolja a lipolízist, csökkenti a 3T3-L1 zsírsejtekben történő zsírsavkiáramlást. Krónikus hatásként javítja az inzulinérzékenységet. A plazmában a 17 és a 13 aminosavból álló forma dominál. Újabban feltételezik, hogy a T2DM-ben észlelhető magasabb apelinszint az inzulinrezisztenciát kompenzáló, majd azt csökkentő hatású (27). PCOS-ben igen ellentmondó adatok ismertek a plazma apelinszintekkel kapcsolatban (28, 29, 30, 31, 32).

VASPIN

A vaspinnek mind az élettani, mind a PCOS-ben betöltött szerepe egyelőre nem kellően ismert, a visceralis zsírszövet mellett egyéb szövetekben is termelődik. Az eddigi adatok szerint javítja az inzulinérzékenységet, csökkenti az étvágyat és gyulladáscsökkentő hatású, talán lassíthatja az atherosclerosis folyamatát, a metformin csökkentheti a szintjét (20, 33).

PROINFLAMMATORIKUS CITOKINEK (IL-1, IL-6 ÉS TNF α)

A proinflammatorikus citokinek magas szintjei gyakran kimutathatók kifejezett inzulinrezisztenciával társuló PCOS esetén (2), az alacsony fokozatú szisztémás, krónikus gyulladással folyamat részeként (13). PCOS-ben igazolták az ováriumok makrofágok általi infiltrációját, és a folliculáris folyadékban magas IL-6- és TNF α -szinteket lehetett kimutatni (12). PCOS-ben a visceralis zsírszövetben fokozott, ezzel ellentétben a szubkután zsírszövetben csök-

kent mértékű a katekolamin indukálta lipolízis. PCOS nőkben nemrégiben igazolták a TNF α CD11c (ITGAX) gén fokozott expresszióját a szubkután zsírszövetben (7).

AGE-K (ÚN. „GLUCO-OXIDATÍV STRESSZ”) LEHETŐSÉGES SZEREPE A PCOS-BEN

A glikációs végtermékek (AGE-k) a glükóz és a fehérjék, lipidek, nukleinsavak nem enzimatisz kapcsolódása útján jönnek létre. Endogén módon idős korban, tartós hyperglykaemia (diabetes mellitus, illetve IR/HI kettőse esetén) és fokozott oxidatív stressz hatására képződnek. Az exogén (a táplálékból származó) AGE-k forrását elsősorban a magas hőfokon elkészült, fehérjékben gazdag ételek jelentik. Az AGE-k tovább fokozzák az oxidatív stresszt, a perifériás szövetekben (zsír, vázizom) a protein kináz C aktiválása útján rontják az inzulinrezisztenciát (34). Humán granulosa sejt kultúrán (KGN sejteken) igazolták, hogy az inzulin és az AGE-k egyidejű hozzáadása a sejtekhez az inzulin mediálta Akt-foszforiláció, valamint a citoplazmából a sejtmembránba történő GLUT-4 transzlokáció egyaránt gátoltá vált. Ezek alapján valószínű, hogy az AGE-k a granulosa sejtekben az inzulin jelátvitellel interferálva a GLUT-4 áthelyeződést gátolják. Ennek szerepe lehet a PCOS-ben észlelhető anovuláció és lokális inzulinrezisztencia kialakulásában (35). PCOS nőbetegeknél D₃-vitamin-pótlást végezve az AGE-kat megkötő szolubilis AGE-receptorok szérumszintjének növekedését észlelték, egyúttal a PCOS-ben a petefészkekben zajló folliculogenesis zavarára utalóan magas anti-Müllerian hormon (AMH) szintje a D₃-vitamin-pótlás hatására normalizálódott, mindez az ovulációs zavar javulását jelzi (36). Egyre több adat szól amellett, hogy az AGE-RAGE rendszer kiemelt szerepet játszik a PCOS-ben gyakori krónikus, alacsony fokozatú gyulladás és az inzulinrezisztencia kialakulásában, egyúttal az AGE-k a PCOS-nőbetegekben részben felelősek lehetnek a kóros folliculogenesisért. Az AGE-k igazoltan interferálnak az LH és az inzulin hatásaival a granulosa sejtek szintjén (36). Az oldhatatlan keresztkötéseket, fokozott oxidatív stresszt és

következményes sejtaktivációt okozó AGE-k képződésével szembeni védelmet jelent a glioxaláz-I és -II scavenger enzimszisztéma, a toxikus glioxál és metilglioxál képződését előzi meg. Állatkísérletes modellen kimutatták, hogy az alacsony AGE tartalmú étrend javítja a glioxaláz-I aktivitást, ami a petefészkekben és egyéb szövetekben az ártalmas AGE-k lerakódása ellen nyújt védelmet (37). Mindez a helyes táplálkozás fontossága mellett szóló további adat.

D-VITAMIN ÉS POLICISZTÁS OVÁRIUM SZINDRÓMA

PCOS nőkben gyakran alacsony a 25-OH-D-vitamin-szint, az esetek 67-85%-ában <20 ng/ml alatti a szérumszint (38). Ez korrelációt mutat az IR-val, a β -sejt működési zavarral, illetve a csökkent fertilitással, a menstruáció és ovuláció szabálytalanságával, a hirsutizmussal, a hyperandrogenizmussal, valamint számtalan kardiovaszkuláris rizikófaktorral. A D₃-vitamin és a magas intracelluláris Ca²⁺-szint az inzulinszekréciót fokozza, ez a szénhidrát-háztartás javulását eredményezi. A VDR különösen a petefészkek granulosa sejtjein, a hipofízisben és az endometriumban nagyszámban megtalálható. A humán inzulin gén transzkripcióját, illetve az inzulinreceptor aktivitását serkenti az 1,25(OH)D₃-vitamin, csökkenti az inzulinrezisztenciát (a makrofágok TNF α , IL-1,-6 szekréciójának gátlása útján). A D-vitamin immunmoduláns hatása részben védelmet nyújthat az atherosclerosis szemben, ami a PCOS késői kardiovaszkuláris szövődményeinek kialakulási esélyét csökkentheti. Az 1,25(OH)D₃-vitamin az ováriumban a progeszteron termelését 13%-kal, az ösztadiol szintézisét 9%-kal, míg az ösztrotermelést 21%-kal növeli, egyúttal fontos szerepet tölt be az oocita fejlődésében és érésében. A D-vitamin-hiány valószínű szerepét a PCOS kialakulásában a 3. ábrán tüntettük fel.

A VDR gén (12q13.1) a humán genom több mint 3%-át (>2700 gént) szabályozza, így a glükóz-anyagcsereben fontos enzimek génjeit is. Vitamin D-receptor (VDR) polimorfizmus: Wehr és munkatársainak adatai szerint a VDR

Cdx2 és DHCR7 gének az inzulinrezisztenciával társultak az általuk vizsgált PCOS populációban, míg a VDR Apa-I „aa” variánsok a magasabb tesztoszteronszinttel kapcsolatosak PCOS nőkben (39, 40). Wehr munkacsoportja a PCOS nők 31,2%-ánál talált <20 ng/ml alatti 25(OH)D-vitamin-szintet (39). Iránban élő azeri populációban mutatták ki, hogy a VDR TaqI CC genotípus (a 9. exonon) a PCOS gyakoribb előfordulásával társult (41).

A D-VITAMIN-HIÁNY KEZELÉSE

Néhány kis esetszámú, nem kontrollált tanulmány adatai alapján a 3-6 hónapig történő, napi 1000-1500 mg kalcium és napi 1.000-2.000 E D₃-vitamin-pótlás PCOS-ben normalizál(hat)ja a menstruációs ciklusokat, egyúttal csökkenti az IR-t, és a krónikus gyulladást. Egy vizsgálatban napi 1000 mg kalcium mellé 400 E D-vitamint és 1500 mg metformint adva az anovuláció és az oligomenorrhoea javulását észlelték PCOS-ben. Havonta Ca-szint mérés mindenképpen szükséges a terápia biztonságos vezetése céljából. A Ca- és D₃-vitamin napi adagjait tekintve korántsem egységes a szakirodalom, ezért randomizált prospektív vizsgálatok szükségesek e tekintetben a PCOS-ben (38, 42) (3. ábra).

ENDOKRIN DISZRUPTOROK ÉS A FELNŐTTKORI PCOS

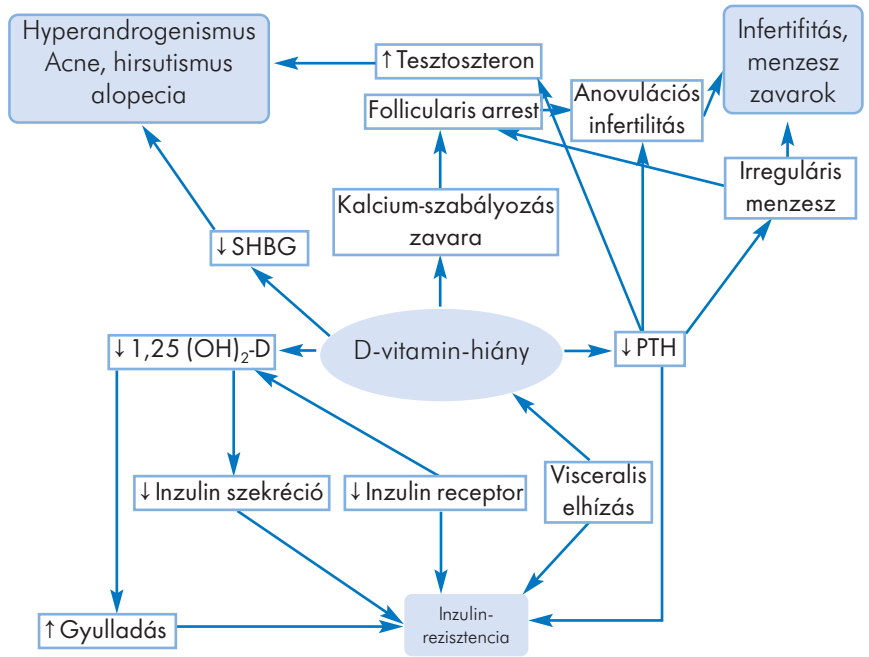
Az endokrin diszruptorok olyan vegyületek, amelyek az endokrin rendszer hormonjainak hatását utánózzák vagy gátolják. A PCOS szempontjából fontos endokrin diszruptorok szteroid hatású, de a természetes szteroidoktól eltérő szerkezetű vegyületek, szteroid receptor modulátor, azaz aktiváló vagy gátló hatással rendelkeznek, módosíthatják a hormonok szintézisét, tárolását, felszabadulását, transzportját és metabolizmusát, megváltoztathatják a hormonok plazmaclearance-ét, valamint a receptor felismerést és kötődést. Ezen kívül epigenetikus módosuláshoz (a promóter szabályozó régió metilációja a leggyakoribb epigenetikus hatásuk) vezethetnek (34, 43). Az endokrin diszruptor vegyületek hatásai eddig a szexuáliszteroidokra és a pajzsmirigyhormonokra igazolt leginkább, valamint a daganatképződés-

ben is valószínű a szerepük. Sajnos, napjainkban a környezetszennyezés gyakori forrásainak tekinthetők, ui. gyakran műanyagipari termékek, a PVC-gyártás során képződhetnek. A bisphenol-A-t epoxi-gyantaként alkalmazzák, de műanyag vízvezetékek, poharak, gyermekjátékok, fogtömések anyagaként, valamint ételek műanyag csomagolószerekeként hő hatására kioldódva, illetve az italok műanyag palackjaiból szájon át juthatnak be a szervezetbe. Az amerikai lakosság 95%-ának vizeletéből kimutatható a bisphenol-A, ez mutatja igen kiterjedt alkalmazását. A bisphenol-A gátolja az intrauterin ovárium-fejlődést, infertilitást, hypothyreosist indukálhat.

A zizek algamentesítésére, kezelésére, de gombaölőszerként és a műanyagok stabilizálására is használatosak az organotinok, így köztük a tributyltin. A tributyltin emberekben fokozza a zsírsejtek képződését az RXR-PPAR γ transzkripcionális befolyásolásával, adipogén hatású (43). A fogfehérítő fogkrémek gyakran triclosant tartalmaznak.

Ezek a vegyületek egyaránt kötődhetnek az androgén és ösztrogén receptorhoz is, ahol agonisták és antagonisták egyaránt lehetnek, azaz az emberi hormonháztartásra gyakorolt hatásuk kiszámíthatatlan. Igazoltan szerepük van a PCOS, a primer ovárium-elégtelenség (POF), valamint az infertilitás kialakulásában. A bisphenol-A állatkísérletekben a SHBG-hez kötődve növeli a szérumban szabad tesztoszteronszintjét, a májban a hidroxilázokat gátolva lassítja a tesztoszteron lebontását. Az újszülöttkori bisphenol-A expozíció szerepet játszhat a későbbi PCOS kialakulásában. Anovulációs nőkben és PCOS betegekben magasabb keringő bisphenol-A-szinteket írtak le, így 2004-ben Takeuchi PCOS-ben szignifikánsan magasabb szérumban bisphenol-A-szintet tudott kimutatni, az egészsé-

3. ÁBRA: A D-VITAMIN-HIÁNY SZEREPE A PCOS KIALAKULÁSÁBAN (38 KISSÉ MÓDOSÍTVA)



ges nőkben mért értékekhez képest (1,04 ng/ml vs. 0,71 ng/ml) (34, 44, 45, 46). A bisphenol-A gyenge ösztrogénhatást fejt ki az α -és β -ösztrogénreceptoron, a jelátvitelt azonban károsítja. Gyakran kimutatható a petefészkek folliculáris foliadékában is, az ováriumokban androgén termelésre serkenti a theca-interstitialis sejteket, a 17- β -hidroxilázt, a gonadalis szteroid szintézis kulcsenzimét is befolyásolja. A bisphenol-A fokozza a zsírsejt-differenciálódás géneinek expresszióját, csökkenti az adiponektin szintjét, aktiválja a glucocortikoid receptorokat, ami a cortisonból cortisollá átalakulást katalizáló 11- β -HSD-1 enzim aktiválása útján tovább fokozza az adipogenezist (43).

A szójababban levő fitoösztrogén hatású genistein *Khani és munkatársainak* vizsgálatában PCOS nőbetegek körében – 3 hónapos alkalmazást követően – csökkentette az LH-, triglicerid-, LDL-, DHEAS- és tesztoszteronszintet, ami

kedvezőnek tűnik a PCOS-ben szenvedő nők kardiovaszkuláris, reprodukív és anyagcsere-eltéréseire (47).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az alacsony glikémiás indexű, rostús szénhidrátok, az AGE-kben szegény ételek fogyasztása, a napi kalóriabevitel csökkentése mellett rendszeres testmozgással elért ideális testsúly (túlsúly/elhízás esetén 5-7%-os testsúlycsökkenés megtartása), valamint a fenti környezetszennyezés mérséklése segíthet a PCOS incidenciájának növekedésének megállításában, a szövődmények megelőzésében, jelentős részben az elhízás/inzulinrezisztencia/diabétesz kivédésében.

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

3 β -HSD=3 β -hidroxil-szteroid-dehidrogenáz; **11 β -HSD-1**=11 β -hidroxil-szteroid-dehidrogenáz-1; **17-OH-P**=17-hidroxil-progeszteron; **ACTH**=adrenocorticotrop hormon; **AGE**=előrehaladott glikációs termékek; **AMH**=anti-Müllerian hormon; **APN**=adiponektin; **BMI**=testtömegindex; **CYP**=citokrómP; **DHEA-S**=dehidroepiandrosteron-szulfát; **FBN-3**=fibrillin-3; **FSH**=folliculus stimuláló hormon; **GDM**=gesztációs diabétes mellitus; **GLP-1**=glucagon-like peptid-1; **GLUT-4**=glükóz-transzporter-4; **GnRH**=gonadotropin releasing hormon; **GWAS**=genome-wide association scan; **HDL-C**=high-density lipoprotein-koleszterin; **HI**=hyperinsulinaemia; **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 szubsztát-1; **LDL-C**=low-density lipoprotein-koleszterin; **LEP**=leptin; **LH**=luteinizáló hormon; **NAD**=nikotinamid-adenin-nukleotid; **PAI-1**=plazminogén-aktivátor inhibitor-1; **PCOS**=polycisztás ovárium szindróma; **POF**=korai petefészkek kimerülése; **PPAR γ** =peroxisome proliferator activated receptor- γ ; **PTH**=parathormon; **RAGE**=glikációs végtermék receptor; **RXR**=retinoid-X-receptor; **SHBG**=szexuális hormonokat kötő globulin; **StAR**=steroidogenic acute regulatory protein; **T2DM**=2-es típusú diabétes mellitus; **TCF7L2**=transcription factor 7 like 2; **TGF- β** =transforming growth factor- β ; **TNF α** =tumor nekrosis faktor- α ; **VLDL**=very low density lipoprotein; **VDR**=D-vitamin-receptor

IRODALOM

1. Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8351–8363.
2. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 30–41.
3. Unluturk U, Harmanci A, Kocaege C, et al. The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: A literature review including discussion of PPAR-gamma. *PPAR Res* 2007; 49109.
4. Ságodi L, Kiss-Tóth E, Barkai L. Genetikai és környezeti tényezők hatása a polycystás ovarium szindróma kialakulására. *Orv Hetil* 2013; 154: 850–857.
5. Kosova G, Urbaneck M. Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373: 29–38.
6. Gaberšček S, Zalete K, Schwetz V, et al. Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R9–21.
7. 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.
8. 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.
9. Lin LH, Barakat MC, Maciel GA, et al. Androgen receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 120: 115–118.
10. Wang F, Pan J, Liu Y, et al. Alternative splicing of the androgen receptor in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 4743–4748.
11. Barber TM, Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373: 68–76.
12. 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.
13. Chen X, Jia X, Qiao J, et al. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *J Mol Endocrinol* 2013; 50: R21–37.
14. Villa J, Pratley RE. Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 179–184.
15. Chang CY, Chen MJ, Yang WS, et al. Hypoadiponectinemia: a useful marker of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012; 51: 583–590.
16. Guzel EC, Celik C, Aboli R, et al. Omentin and chemerin and their association with obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 419–422.
17. Wang Q, Kim JY, Xue K, et al. Chemerin, a novel regulator of follicular steroidogenesis and its potential involvement in polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology* 2012; 153: 5600–5611.
18. Kabiri N, Tabandeh MR1, Tabatabaie SR. Beneficial effects of pioglitazone and metformin in murine model of polycystic ovaries via improvement of chemerin gene up-regulation. *Daru* 22:39. doi: 10.1186/2008-2231-22-39. 2014.
19. Faramarzi M, Banitalebi E, Nori S, et al. Effects of rhythmic aerobic exercise plus core stability training on serum omentin, chemerin and vaspin levels and insulin resistance of overweight women. *J Sports Med Phys Fitness* 2015 Feb 5. [Epub ahead of print]
20. Akbarzadeh S, Ghasemi S, Kalantarhormozi M, et al. Relationship among plasma adipokines, insulin and androgens level as well as biochemical glycemic and lipidemic markers with incidence of PCOS in women with normal BMI. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 521–524.
21. Farshchian F, Ramezani Tehrani F, et al. Visfatin and resistin serum levels in normal-weight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol Metab* 2014; 12: e15503. doi: 10.5812/ijem.15503. eCollection
22. Peiró C, Romacho T, Carraro R, et al. Visfatin/PBEF/Nampt: A new cardiovascular target? *Front Pharmacol* 23;1:135doi: 10.3389/fphar.2010.00135. eCollection 2010.
23. Panidis D, Farmakiotis D, Rouso D, et al. Plasma visfatin levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 406–412.
24. Ozkaya M1, Cakal E, Ustun Y, et al. Effect of metformin on serum visfatin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010; 93: 880–884.
25. Romacho T, Villalobos LA, Cercas E, et al. Visfatin as a novel mediator released by inflamed human endothelial cells. *PLoS One* 8: e78283. doi: 10.1371/journal.pone.0078283. eCollection 2013.
26. Spanos N, Tziomalos K, Matcut D, et al. Adipokines, insulin resistance and hyperandrogenemia in obese patients with polycystic ovary syndrome: cross-sectional correlations and the effects of weight loss. *Obes Facts* 2012; 5: 495–504.
27. Bertrand C, Valet P, Castan-Laurell I. Apelin and energy metabolism. *Front Physiol* 6:115. doi: 10.3389/fphys.2015.00115. eCollection 2015.
28. Altinkaya SÖ, Nergiz S, Küçük M, et al. Apelin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 168–172.
29. Choi YS, Yang HI, Cho S, et al. Serum asymmetric dimethylarginine, apelin, and tumor necrosis factor- α levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2012; 77: 1352–1358.
30. Cekmez F, Cekmez Y, Pirgon O, et al. Evaluation of new adipocytokines and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw* 2011; 22: 32–37.
31. Gören K, Sağsöz N, Noyan V, et al. Plasma apelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2012; 13: 27–31.
32. Benk Silfeler D, Gokce C, Keskin Kurt R, et al. Does polycystic ovary syndrome itself have additional effect on apelin levels? *Obstet Gynecol Int* 536896. doi: 10.1155/2014/536896 2014.
33. Tan BK, Heutling D, Chen J, et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes* 2008; 57: 1501–1507.
34. Costa EM, Spritzer PM, Hohl A, et al. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58: 153–161.
35. Diamanti-Kandarakis E, Chatzigeorgiou A, Papageorgiou E, et al. Advanced glycation end-products and insulin signaling in granulosa cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015 May 7. pii: 1535370215584937. [Epub ahead of print] 2015.
36. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, et al. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E886–890.
37. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Piperi C, et al. Reduced ovarian glyoxalase-I activity by dietary glycotoxins and androgen excess: a causative link to polycystic ovarian syndrome. *Mol Med* 2012; 18: 1183–1189.
38. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 343–350.
39. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 741–749.
40. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertil Steril* 2009; 92: 1381–1383.
41. Bagheri M, Abdi Rad I, Hosseini Jazani N, et al. Vitamin D receptor TaqI gene variant in exon 9 and polycystic ovary syndrome risk. *Int J Fertil Steril* 2013; 7:116–121.
42. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: R101–110.
43. Barrett ES, Sobolewski M. Polycystic ovary syndrome: do endocrine-disrupting chemicals play a role? *Semin Reprod Med* 2014; 32: 166–176.
44. Grün F. The obesogen tributyltin. *Vitam Horm* 2014; 94: 277–325.
45. Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F, et al. An endocrine and metabolic disruptor. *Ann Endocrinol (Paris)* 2013; 74: 211–220.
46. Konieczna A, Rutkowska A, Rachón D. Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Rocz Panstw Zakl Hig* 2015; 66: 5–11.
47. Khani B, Mehrabian F, Khalesi E, et al. Effect of soy phytoestrogen on metabolic and hormonal disturbance of women with polycystic ovary syndrome. *J Res Med Sci* 2011; 16: 297–302.