

**A POLICISZTÁS OVARIUM SZINDRÓMA (PCOS) ÉS
AZ INZULINREZISZTENCIA (IR) EGYMÁSSAL TÁRSULÓ
KÓRFOLYAMATAI, KÓRISMÉZÉSÜK, ÉS KEZELÉSÜK
(ÁTTEKINTŐ KÖZLEMÉNY)**

**ASSOCIATED PATHWAYS, DIAGNOSTICS, AND TREATMENT
OF POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME AND INSULIN RESISTANCE
(REVIEW ARTICLE)**

FÜLÖP VILMOS^{1,2,*}—DEMETER JÁNOS¹

¹MH-EK Szülészeti-Nőgyógyászati és PIC osztály

²Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar

Absztrakt: A PCOS a reprodukív korban lévő nők leggyakoribb endokrin betegsége, kb. a populáció 5–10%-ában fordul elő. A PCOS klinikai diagnózisa kimondható azokban a nőkben, akinél oligomenorrhoea (menstruációs ciklusuk >35 nap), hyperandrogenizmus és az ultrahang vizsgálat során klasszikus ovárium szerkezet van jelen. Főbb klinikai megjelenési formái között az infertilitás, szabálytalan méhvérvzés és endometrium hyperplasia, hyperandrogenizmus, elhízás, inzulinrezisztencia és diabetes mellitus, a szívkoszorúér-betegségekre való hajlam, esetleg a myomák kialakulása fordul leggyakrabban elő. A PCOS elsődlegesen klinikai diagnózis, és a laboratóriumi eredmények, nevezetesen az androgén szintek a diagnózis alapját, egyik releváns részét képezik, valamint komoly betegségek kizárására jöhetnek szóba. Az inzulinrezisztencia klinikai kórismézésében éhgyomri reggeli plazma cukor(mg/dl)/inzulin(μ U/ml) arány >4,5 érzékeny és specifikus módszer, napjainkban azonban ez már háttérbe szorult, inkább az OGTT-t és a HOMA-indexet használjuk. Az inzulinrezisztencia korrekt diagnosztikája még ma sem tisztázott. Ha a HOMA-érték 2,0 fölött (ma a leginkább elfogadott normál érték $\leq 2,0$) van az inzulinrezisztencia diagnózisa kimondható. A testsúlycsökkentés, a diéta és a testmozgás minden PCOS-ás nő számára ajánlott. Fontos rendszeresen halolajat, D₃-vitamint, magnéziumot, krómot, vanádiumot és szelént fogyasztani. A gyógyszeres kezelés megválasztása attól függ, hogy a nő akar-e még terhességet vagy nem. Azon nők számára, akik nem terveznek terhességet, progeszteron terápia javasolt, míg a másik lehetőség a *per os* fogamzásgátló szerek alkalmazása. Azon nők számára, akik terhességre vágnak, az ovuláció-indukciót elősegítő szerek jönnek szóba, elsősorban a clomiphene citrate. Az antiandrogéneket (pl. spironolactone) kombinált fogamzásgátlókkal kombinálhatjuk, ha a hirsutismust és az aknét szeretnénk kezelni, azonban a legaktívabb antiandrogén szerek a ciproteron acetát és dienogest. A jelenlegi inzulinérzékenyítő szerek magukban foglalják a biguanidokat (metformin), és a thiazolidindionokat. A szervezet fontos

* Levelező szerző: Prof. dr. Fülöp Vilmos. Magyar Honvédség-Egészségügyi Központ 2-es telephely, 1062 Budapest, Podmaniczky utca 111.; Tel: (1) 475 25 68; Mobiltelefon: 30 558 4490; E-mail: fvilmos@gmail.com

anyagcseretermékének, a myoinozitolnak a pótlása több jó minőségű petesejtet, javuló terhesség arányokat eredményez.

Kulcsszavak: policisztás ovárium szindróma, inzulinrezisztencia, diagnosztikai követelmények, gyógyszeres kezelés

Abstract: Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is the most common endocrine abnormality in reproductive aged women affecting approximately 5–10% of this population. PCOS can be diagnosed clinically in women who present with oligomenorrhea (menstrual intervals >35 days), hyperandrogenism, and the classic ovarian morphology on ultrasound (after ruling out other endocrine disorders). Major clinical presentation forms are the infertility, abnormal uterine bleeding and endometrial hyperplasia, hyperandrogenism, insulin resistance (IR) and diabetes mellitus, predisposition to coronary heart disease and the possible growth of fibroids. PCOS is primarily a clinical diagnosis, and laboratory findings particularly serum androgen levels greatly contribute to setting up the diagnosis and ruling out other serious disorders. In the diagnosis of IR the fasting morning plasma glucose(mg/dl)/insulin(μ U/ml) ratio <4.5 is a sensitive and specific method although, recently it is rarely applied and the use of OGTT and HOMA index are more common. However the correct diagnosis of insulin resistance is still unclear. If the value of HOMA index is above 2.0 (currently the most accepted normal value is \leq 2.0) the diagnosis of IR can be set up. Weight reduction, diet and exercise are recommended for all women with PCOS. It is important to take regularly fish oil, Vitamin D₃, magnesium, chromium, vanadium and selenium. The choice of therapy depends on whether or not the woman wishes to become pregnant. For women who do not wish to conceive, progestin therapy can be used while another option is to apply oral contraceptive pills. For women who desire pregnancy, ovulation-inducing agents are utilized, first of all, the clomiphene citrate. Antiandrogens (spironolactone) may be combined with oral contraceptive pills for the treatment of hirsutism and acne however the most effective antiandrogen compounds are the ciproteron acetate and dienogest. Current Insulin sensitizing agents include the biguanides (metformin) and thiazolidinediones. The body's supply of myoinositol, an essential metabolite produces a greater proportion of top quality oocytes and improves pregnancy rates.

Keywords: polycystic ovarian syndrome, insulin resistance, diagnostic criteria, pharmacologic treatment

BEVEZETÉS

A PCOS a reprodukcióban lévő nők leggyakoribb endokrin betegsége, kb. a populáció 5–10%-ában fordul elő [1]. A szindróma klinikai tünete a krónikus anovuláció és a hirsutismus. A PCOS-át először Stein és Leventhal írták le 1935-ben és diagnózisa-kezelése azóta is problémát jelent a klinikusok számára [2]. Érdekes, hogy a legutóbbi eredmények alapján érthetővé válik, hogy az IR hogyan járul hozzá a PCOS etiológiájához és kezeléséhez.

A PCOS a hormonális zavar circulus vitiosus folyamatait foglalja magában, amely azzal kezdődhet, hogy az agyalapi mirigy fokozottan érzékennyé válik a gonadotropin-releasing hormonra (GnRH). Az agyalapi mirigy válaszul fokozottabb mértékben választ ki luteinizáló hormont (LH), amely megnövekedett petefészek androgén termelést eredményez a petefészek theca sejtjeiben. Az LH szint ilyen

felfokozott emelkedése is hozzájárul a PCOS-ás betegek eseteiben a vetélés jól dokumentált, de nem igazán jól értelmezett megnövekedett kockázatához. A petefészek androsztendion és tesztoszteron „androgén többletének” több hatása van:

- a) **gátolja a tüszők fejlődését és ösztradiol termelését;**
- b) **növeli a dihidro-tesztoszteron (DHT) termelését, emiatt serkenti a terminális hajnövekedést (hirsutismus);**
- c) az aromatáz enzimre hatva **növeli az ösztradiol perifériális átalakulását ösztromná (1. ábra).**

Az ösztrom egy gyengébb hatású ösztrogén hormon, azonban nagyobb mennyiségben hasonló hatást gyakorol a célszervekre, mint az ösztradiol. Ennek következtében az FSH termelés gátolt, ezáltal további gátlás alá kerül a tüszők fejlődése és az ovuláció. Ráadásul az ösztrom elősegíti az endometrium ellenhatás nélküli megvastagodását és növeli az endometrium-hyperplasia és a rák veszélyét. Összességében a fokozottabb mértékű LH növekedés miatt a PCOS állandósul, hyperandrogenaemiát és krónikus anovulációt eredményezve.



1. ábra

A policisztás ovarium szindróma hormonális egyensúlyzavara

DIAGNOSZTIKAI KÖVETELMÉNYEK

A PCOS klinikai diagnóza kimondható azokban a nőkben, akiknél 1. oligomenorrhoea (menstruációs ciklusuk >35 nap), 2. hyperandrogenizmus és a 3. ultrahang vizsgálat során klasszikus ovarium szerkezet (12-nél több 2–9 mm-es ún. antrális tüsző látható egy petefészekben – a Rotterdami Konszenzus Konferencia szerint, 2003)

van jelen (miután az egyéb endokrin betegséget kizártunk). A legtöbb PCOS-ás nő azonban nem mutatja ezeket a jellemzőket és jelentős vita van a definíció és a diagnózishoz szükséges kritériumok vonatkozásában. Történeti érdekesség, hogy az 1990-es amerikai egyesült államokbeli Nemzeti Egészségügyi Intézetek (National Institutes of Health – NIH) PCOS Konszenzus Kongresszusa szerint a minimális kritériumok magukba foglalják a krónikus anovulációt és a hyperandrogenizmust, és a diagnózishoz nem szükségeltetik a PCOS-nak tűnő petefészek morfológiai értékelése céljából végzett kismencedei UH-vizsgálat (1. táblázat). A PCOS fenti három kritériumának kombinálásával megjelenési forma szerint az utóbbi években négy alcsoportot hoztak létre: *A típus*: hyperandrogenemia, krónikus anovuláció és policisztás petefészek, *B típus*: hyperandrogenemia és krónikus anovuláció, *C típus*: hyperandrogenemia és policisztás petefészek és *D típus*: krónikus anovuláció és policisztás petefészek.

1. táblázat
NIH* Konszenzus Konferencia és
a Rotterdami Konszenzus Konferencia kritériumai (a PCOS diagnózisa)

Főbb kritériumok:	Kevésbé súlyozott kritériumok:
– Rendszeretlen tüszőrepedés (oligo- vagy anovuláció) (Rotterdam + NIH)	– Inzulínrezisztencia (NIH)
– A hiperandrogenizmus és/vagy a hyperandrogenémia klinikai és/vagy biokémiai bizonyítékai (Rotterdam + NIH)	– A hirszutizmus és elhízás pubertális megjelenése (NIH)
– A kapcsolódó kórállapotok kizárása (NIH)	– LH/FSH>2 (NIH)
– Policisztás ovariumok UH képe (Rotterdam)	– Hyperandrogén oligoovuláció (szabad tesztoszteron) (NIH)

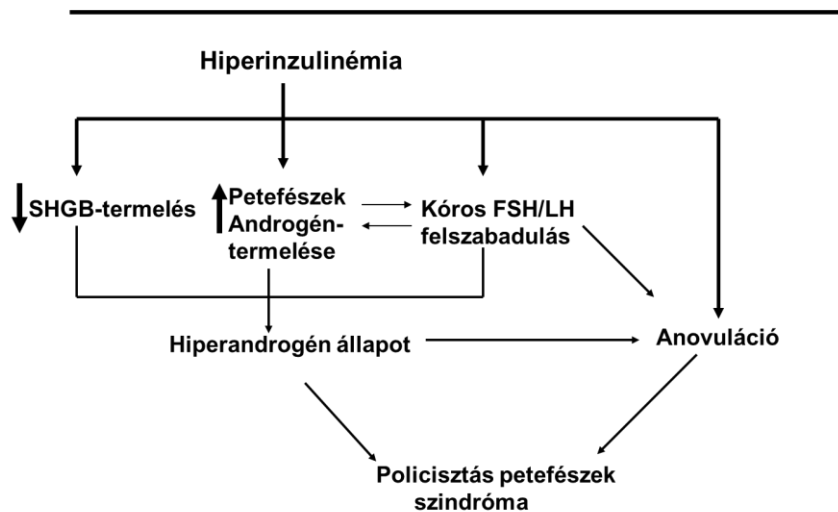
KLINIKAI MEGJELENÉS ÉS EGÉSZSÉGÜGYI KÖVETKEZMÉNYEK

- a) *Infertilitás*: A női infertilitás mintegy 40%-a vezethető vissza a petefészek kóros működésére. A PCOS-ban szenvedő nőknél a petefészek-működési zavarok széles skálája fordulhat elő az oligoovulációtól (csak időnként előforduló, nem minden ciklusban történő tüszőrepedés) az anovulációig. Az anovuláción túlmenően úgy tűnik, hogy más faktorok is szerepet játszanak, miután a köztiagy eredetű amenorrhoeás nőkkel összehasonlítva ezeknél a nőknél az ovuláció-indukciót kiváltó szerek adását (clomiphen citrát, gonadotropinok) követő fogamzási arány alacsonyabb. Sok tanulmányban az is szerepel, hogy PCOS-ban a vetélési arány mintegy kétszeresére növekszik, melynek a mechanizmusáról azonban csak keveset tudunk.

- b) *Szabálytalan méhvérzés és endometrium hyperplasia*: A krónikus anovulációnak köszönhetően a PCOS-ás nők rendszerint vérzészavarban szenvednek. A magas androgénszintek még normális petefészek-működés hiányában is perifériásan ösztrogénekké, elsősorban ösztronná alakulnak. Ennek eredményeként az ilyen nők méhnyálkahártyája folyamatos, ellenhatás nélküli ösztrogénstimuláció hatása alatt áll. Az anovuláció következtében kórosan alacsony a progeszteron kiválasztása, ami az endometrium differenciálódásához és a megvonásos vérzéshez szükséges, ezért az ilyen nőknél nagyobb a méhvérzészavarok és végeredményben az endometrium hyperplasia és/vagy rák kialakulásának a veszélye.
- c) *Hyperandrogenizmus*: Az androgén többlettel rendelkező PCOS-ás nők klinikai jellemzői magukba foglalják a hirsutismust, az aknét, a férfias típusú kopaszodást (alopécia), és a virilizáció ritkán előforduló tüneteit, köztük a mélyülő hangot, a megnövekedett izomtömeget és a clitoris megnagyobbodását. A PCOS-ás betegek mintegy 70–80%-ában fordul elő hirsutismus [3], ami a meghatározás szerint a nemek között eltérést mutató testrégióiban a gyengébb, nem pigmentált gyapjas finomszőrzet férfiakra jellemző mintájú vastag, pigmentált szőrzetté válását jelenti, így a felső ajaknál, a mellbimbó körül és az alhason. Mivel a szőrtüszők kialakulása in utero már determinált, jelentős etnikai változékonyság figyelhető meg. A nem skandináv és nem ázsiai nők mintegy 33%-ánál figyelhető meg némi hirsutismusra utaló jel [4]; ezen felül az ázsiai nőknek kifejezett hirsutizmusuk lehet markáns bőrelváltozások nélkül. A virilizáció ritka, és azoknál a nőknél, akik gyorsan progrediáló férfiasodási tüneteket mutatnak, a petefészek és a mellékvese androgén tumorainak irányába differenciáldiagnosztikai vizsgálatokat ajánlatos végezni.
- d) *Elhízás (obesitas)*: Az elhízás előfordulása általános, de nem szükségszerű, a PCOS-ás nők mintegy 50–65%-ában található. A betegeknek rendszerint centrális (férfias típusú) testzsíreloszlásuk van. A férfias jellegű elhízás, melyre a nagyobb csípő-derék arány (>0,8) jellemző, emelkedett plazma tesztoszteron és csökkent nemihormonkötő globulinszintekkel (SHBG), továbbá hyperinzulinaemiával, csökkent glukóztoleranciával és dyslipidaemiával áll összefüggésben [3].
- e) *Inzulinrezisztencia és diabetes mellitus (DM)*: Az IR a hasüregi zsír felszaporodásához vezet. A viscerális zsír aromatózát tartalmaz, amely egy olyan enzim, ami az androsztendiont ösztronná és a tesztoszteront ösztradiollá alakítja. A zsírszövet túlsúlya a kövér nőkben olyan ellentmondásos helyzetet hoz létre, amelyben mind az androgének (amelyek felelősek a kóros szőrnövekedésért és virilizációért), mind az ösztrogének (amelyek gátolják negatív visszacsatoláson keresztül az FSH-t) túlzott mennyiségben vannak jelen. A PCOS-ás nők között többen IR-ában és hyperinzulinaemiában szenvednek. Bár ez általánosságban inkább obesitással társul, de a normális súlyú, nem elhízott PCOS-ás nőkben is megtalálható [5]. Az IR jelenléte miatt a PCOS-ás nőknél fokozott a csökkent glukóztolerancia és a DM kialakulásának veszélye. Az utóbbi tanulmányok azt mutatták, hogy az elhízott reproduktív korú PCOS-ás nők mintegy 40%-ánál fordult elő csökkent glukóztolerancia, és 7,5%-uknál DM. Ezen túlmenően a PCOS-ás normális súlyú nők 15%-ánál figyeltek meg csökkent glukóztoleranciát és 1,5%-ánál diabetesz

mellitust, ami mintegy háromszorosa az átlagos populációnak. Az IR patogenezise még mindig nem teljesen tisztázott. A közlemények szerint az IR a PCOS-ás nők mintegy 50%-ában összefüggésben lehet az inzulin posztreceptorális jelátviteli defektusával (szerin autofoszforyláció) [3]. Ha nem kezeljük, az IR a betegek mintegy 1/3-ában diabetes mellitushoz vezet (2. ábra).

Inzulinrezisztencia és hiperinzulinémia



2. ábra

Az inzulinrezisztencia és a hiperinzulinémia szerepe a PCOS kiváltásában

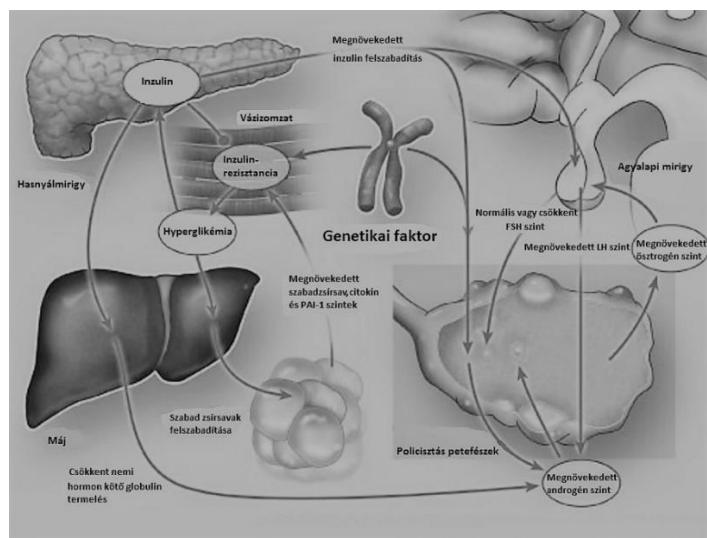
- f) *Valószínűsíthető hajlam a szívkoszorúér-betegségekre:* A PCOS-ás nőkben a kövérség, az IR és a zsírsanyagcsere zavarai hajlamosító tényezők *szívkoszorúér-betegsége* kialakulására. Az ilyen betegekben magas a szérum triglicerid, a leptin (7 ng/ml feletti), az anti-müller hormon (AMH), az inhibin, és csökkent a D₃-vitamin és az adiponectin szint [6]. A D₃-vitamin-hiány (manapság már sokszor „D₃-hormon-hiányról” is beszélnek) erősíti a PCOS tüneteit. Ismert, hogy a világ népességének nagy hányada D₃-vitamin-hiányos. Hazai tanulmányok szerint az infertilis betegek között 72%-os a D-vitamin-hiányosok aránya. A PCOS-ás betegek eseteiben tehát javasolt a szérum D₃-vitamin-szint mérése és szükség esetén a megfelelő vitaminpótlás.
- g) *A myomák, amelyeket az inzulinnövekedési faktor stimulál, beavatkozhatnak a fertilitásba:* A probléma az, hogy az inzulin és más szállító anyagok gyulladást okozhatnak az érfalakban, és ezáltal tovább csökkentik a receptorok számát. Ennek következtében egy örögi körfolyamattal az endothel szövetekben a gyulladás fokozódik. Ez aztán azt okozza, hogy a gyulladás koleszterint „köt le” a szervezetben, annak ereiben is. Ez csökkenti a vérkeringés sebességét, ami fontos lenne az ivarsejtek fejlődéséhez és a magzat növekedéséhez. Az inzulin elősegíti

az inzulinnövekedési faktor növekedését, ami olyan kóros állapotok okozója lehet, mint a ciszták, a myomák, és ezen túlmenően a ráksejtek kialakulása, ezáltal további fertilitási problémákat okozva (3. ábra). Az emelkedett inzulinszintek elősegítői és okozói olyan kórképeknek is, amelyek a hypothalamus-hipofízis-petefészek tengelyben fordulnak elő. Ez befolyásolja a hormonszinteket (4. ábra).



3. ábra

Az inzulín elősegíti az inzulinnövekedési faktor szintnövekedését, ami olyan kóros állapotok okozója lehet, mint a méh falában a myomák kialakulása



4. ábra

A legfontosabb szervek és szervrendszerek kapcsolata az inzulinrezisztencia és a PCOS kórfolyamataiban
(A Nestler J. E. et al. NEJM, 2008, 358, 47–54. oldalak adaptációjával készült)

A LELETEK DIAGNOSZTIKUS ÉRTÉKELÉSE

A PCOS elsődlegesen klinikai diagnózis és a laboratóriumi eredmények csak a klinikai jelek támogatásaként, valamint komoly betegségek kizárására jöhetnek szóba (veleszületett adrenális hyperplasia, androgén termelő tumorok [lásd fent], Cushing-kór, acanthosis nigricans, HAIRAN-szindróma). A diagnosztikai értékelésnek magába kell foglalnia a pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH), a prolaktin és bizonyos esetekben a reggeli 17-alfa-hydroxy-progesteron mérését, hogy kizárjuk a későn kialakuló mellékvese hyperplasia lehetőségét. A nem ellensúlyozott ösztrogén-stimuláció miatt az UH-vizsgálattal felmerülő endometrium hyperplasia esetén a beteg korától függően mérlegelendő az endometrium biopszia (abrasio) elvégzése. Fontos a nőknél felmérni az IR és a lipid profil rendellenességeit (lásd fent). Az IR-t úgy diagnosztizálhatjuk, hogy megmérjük az éhgyomri plazma inzulinszinteket, vagy az *éhszomszint* *reggeli plazma cukor(mg/dl)/inzulin(μU/ml) arányt* ($>4,5$) [7, 8], továbbá az éhgyomri cukorszintek vagy a kétórás glukóztolerancia-teszt (OGTT) értékét [3, 6] (2. táblázat). Napjainkban azonban az éhgyomri reggeli plazma cukor(mg/dl)/inzulin(μU/ml) arány mérése már háttérbe szorult, inkább az OGTT-t és a HOMA-indexet használjuk. Az inzulinrezisztencia korrekt diagnosztikája még ma sem tisztázott. Ha a HOMA-érték 2,0 fölött (ma a leginkább elfogadott normál érték $\leq 2,0$) van az inzulinrezisztencia diagnózisa kimondható. A HOMA-IR-index számításához az éhgyomri vércukor (mmol/l) és inzulinszint (μU/ml) szükséges (vércukor mmol/l \times inzulin μU/ml/22,5) [6].

A PCOS diagnózisát támogatja a policisztás ovariumok jelenléte az UH-képeken (lásd fent), azonban a fertilis nők kb. 20%-ának van policisztás-szerű petefészke [9]. A PCOS-s nők több mint 90%-ánál jelen vannak a policisztás petefészkek, de az is lehet, hogy néha hiányoznak azokban a nőkben, akik a PCOS minden egyéb klinikai tünetét mutatják.

2. táblázat

Az inzulinrezisztencia mérése

Egyszerű módszerek:	Csökkent glukóztolerancia:
– OGTT (per os glukóztolerancia-teszt)	éhszomszint: 5,5–7,0 mmol/l (100–125 mg/dl) 2 órás OGTT (75g-os): 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl)
– Éhszomszint glukóz/inzulin arány	< 4,5
– Éhszomszint inzulin vérszint	> 10–20 μU/ml (nem egységes)
– HOMA-index	> 2,0

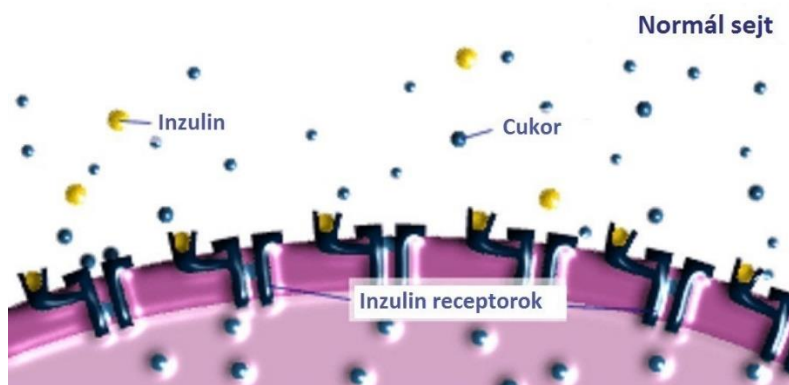
ÉLETMÓDVÁLTOZTATÁSOK

A testsúlycsökkentés, a diéta, és a tornagyakorlatok végzése minden PCOS-ás nő számára ajánlott. A súlycsökkenés tipikusan jobb inzulinérzékenységet eredményez, csökkent hyperandrogenizmussal, ritkább zsíryanagcsere-zavarral és egészségesebb szív-ér rendszerrel. Néhány tanulmány kimutatta, hogy már a testsúly 5–10%-ának elvesztése is az ovulációs ciklus visszatérését jelentheti, ami magasabb spontán terhességi aránnyal jár együtt [3].

A PCOS KEZELÉSE

Az IR kezelésében az elsődleges források nem a gyógyszerek, hanem a diéta és a mozgás. Elsősorban, amikor valaki cukrot eszik, és a cukor alatt nemcsak a finomított cukrokat értjük, hanem a keményítőket is, mint a kenyér (még a teljes kiőrlésű kenyerek is), a tészta és a burgonya, valamint az édes gyümölcsöket, a vércukorszint szignifikánsan emelkedik, ami inzulin-csúcsjáratot eredményez. A normális metabolizmussal rendelkező személyekben a vércukor a hasnyálmirigy béta-sejtjeiben inzulin kibocsátását eredményezi a vérbe. Ez az inzulin aztán a cukrot normális körülmények között a sejtekbe szállítja, és ezek után a cukor lebomlik. Miután a béta-sejtek érzékelik az alacsony vércukorszintet, tovább nem termelnek inzulint. A testünkben a sejteket olyan membránok veszik körül, amelyek zsírból és vízben oldódó vegyületekből állnak, amit lipiddé és foszfolipid kettős rétegnek neveznek. Az omega-6-zsírsavak túladagolása, szemben az omega-3-zsírsavval ezt a réteget rigidde teszi. Ebben a kettős rétegben *a receptorok és az ásványi anyagokat igénylő transzportrendszerek* enzimek formájában tápanyagokat, mint a cukrot, neurotranszmittereket és még spermiumokat is szállítanak a petesejtbe. *Táplálékainkból a legtöbb elem hiányzik*, legfőképpen a magnézium és a nyomelemek (pl. vanádium, króm, szelén stb.). Ennek eredményeként a cukor/inzulinvegyület nem jut könnyen be a sejtbe. A modern élet cukorfogyasztásával másik probléma is van. Túl sok van ahhoz, hogy a sejtek felvegyék őket. Ennek következtében a sejtek csökkentik GLUT4 receptoraik számát, ezáltal IR-t hoznak létre. Emiatt a cukor és az inzulin felszaporodik a vérben. A hasnyálmirigy, amely a magas vércukorszintet érzékeli, még több inzulint küld a vérbe (5., 6. ábrák). Ha azt tapasztaljuk, hogy valamiféle vércukor- vagy inzulinszint problémánk van, a következő lépéseket kell tennünk: A súlycsökkentés csökkenti az aromataz szintet és csökkenti az IR-t. A fizikai gyakorlatok visszafordítják a GLUT4 receptorok elvesztését. Az a fajta diéta, ahol a kalória többsége leveles zöldségekből (salátákból), zsírból és fehérjéből származik, nevezetesen alacsony szénhidrát-tartalmú (főként finomított) diéta, csökkenti az IR-t. Fontos az étkezések után a testmozgás, ami az inzulinszintet csökkenti, és nem célszerű étkezések között újra enni. Tanácsos alacsony szénhidrát-tartalmú reggeliket fogyasztani, pl. salátás omlett, ezáltal a keményítőszt az ebéd és a vacsora között alacsony marad, ami az inzulinszintet is alacsonyan tartja. Ha az inzulinszint alacsony, csökkenhet a testsúly, növekedhet az izomtömeg és kialakulhat egy egészséges hormonegyensúly. Fontos a gyulladás ellen halolajat fogyasztani (elégéses mennyiségű DHA, ami 1000 mg/nap fogyasztást jelent), továbbá D₃-vitamint, hogy

a 25-hydroxy D3-vitamin 50 ng/ml fölé emelkedjen, magnéziumot, krómot, vanádiumot és szelént. Megfelelő ideig kell aludni, miután a kialvatlanság növeli az IR-t (8 órát, ebből legalább 1 órát éjfél előtt). Akupunktúra és bizonyos gyógynövények is hasznosak lehetnek az IR és a terméketlenség kezelésében. A fahéj és a görögszéna-mag fokozza az inzulinérzékenységet, a keserű gyógynövények elősegítik az emésztést, és fontosak az adaptogén gyógynövények (pl. ginzeng, aranygyökér), és a hormonegyensúlyt elősegítő gyógynövények is, mint a shatavari és a vörös lóhere.

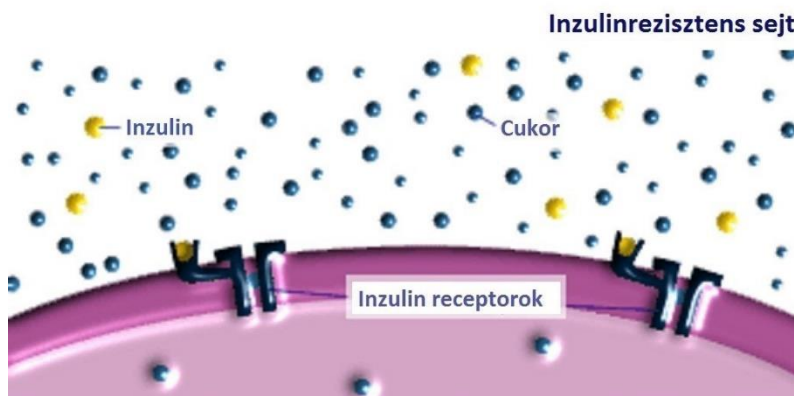


Egy normális sejt mintegy 20000 receptorhelyet fejez ki.

5. ábra

A normális sejt inzulin kötőhelyeinek száma

(A Vaughan K. Insulin resistance and infertility 2010
Alternative Health ábra adaptációjával készült)



Az inzulinrezisztens sejt csak 5000 receptort fejez ki, ezáltal a szabad-
áramló inzulin és cukor fölös mennyiségben van jelen a szérumban.

6. ábra

Az inzulinrezisztens sejt csökkent inzulinreceptor száma

(A Vaughan K. Insulin resistance and infertility 2010
Alternative Health ábra adaptációjával készült)

GYÓGYSZERES KEZELÉS

A gyógyszeres kezelés megválasztása attól függ, hogy a nő akar-e még terhességet vagy nem. Azon nők számára, **akik nem terveznek terhességet**, a havi **progeszteron**terápia használata javasolt az abnormális méhnyálkahártya-proliferáció megelőzésére, mivel ez megvonásos vérzést indukál. Az elsőként választandó szer mégis a **dienogest**, eredménytelenség esetén megfelelő felvilágosítás után a **ciproteron-acetát**. Szóba jöhetnek még a **drosipirenon** hatóanyagú készítmények is. Másik lehetőség az ilyen nők számára az alacsony dóziszú **per os fogamzásgátló szerek** használata, hogy a menstruációs ciklust szabályozzák és védekezzenek a teherbeesés ellen. A kombinált fogamzásgátlók ösztrogén komponense növeli a nemihormon-kötő globulin (SHBG) szintjeit és csökkenti a szabad tesztoszteron értékeket, ezáltal javítja a hirsutismust és az aknét, míg a progeszteron komponens meggátolja az endometrium hyperplasiát és a rákot. **Azon nők számára, akik terhességre vágnak**, az ovuláció-indukciót elősegítő szerek használata javasolt, és ezek között a **clomiphene citrate a terápia első vonala**. Az ovulációt a vizelet LH vagy a középhluteális szak szérumban progeszteron értékeivel lehet monitorizálni. A clomiphene citrate dózisát addig kell növelni, amíg az ovuláció létre nem jön, egészen 150 mg/napig, és azután mintegy 6 cikluson át ezt fenn kell tartani. A PCOS-ás nők mintegy 80%-a ovulál a clomiphene citrate-re válaszul, de ezeknek mintegy 50%-a esik csak teherbe [10]. Azon nők számára, **akik nem válaszolnak a clomiphene citrate-ra gonadotropinra váltunk**. Ez a **terápia második lépcsője**. A gyakorlatban **nehezen kivitelezhető, ezért inkább tudományos jelentőségű a GnRH pulzatilis adagolása, ami külön-külön 70%-os ovulációs és 45%-os terhességi arányokat hozhat létre [11]**. **Megemlítendő még a laparoscopos ovarium fenestratio, amely szintén második lépcsős alternatíva. A kezelés 3. lépcsője az IVF-program.**

Az **antiandrogéneket** kombinált fogamzásgátlókkal kombinálhatjuk, ha a hirsutismust és az aknét szeretnénk kezelni. A legaktívabb antiandrogén szer a **ciproteron acetát**, mely per os antiponciensben (Diane), ill. önállóan is létezik (Androcur). Ez a „gold standard” antiandrogen, azonban manapság csak indokolt esetben, a beteg megfelelő tájékoztatása után javasolt alkalmazása cardiovascularis mellékhatásai miatt. A második legaktívabb antiandrogén jelenleg a dienogest, napjainkban gyakorlatilag ez az elsőként választandó szer. Ebből két készítmény is létezik (Dienille és több generikuma, ill. a Qlaira), valamint dienogestet tartalmaz az endometriosisban alkalmazott Visanne is. Használják még a **spironolactont**, mivel biztonságos és olcsó. A kezelés során több hónap is eltelhet, mielőtt a hirsutismusban javulást észlelnénk.

A jelenlegi **inzulinérzékenyítő szerek** magukban foglalják a **biguanidokat**, és a **thiazolidindionokat**. A **metformin** egy második generációs biguanid, úgy működik, hogy csökkenti a cukor felszívódását, aktiválja a cukortranszportot, ezáltal lehetővé teszi a cukornak a máj és az izomsejtekbe történő átszállítását, visszaszorítja a máj cukorellátó reakcióútját és gluconeogenesisét, ezáltal csökkenti a perifériás inzulinrezisztenciát és a BMI-t is. Emellett közvetlenül gátolja a theca-sejtek

androgén termelését. A metformin nem stimulálja az inzulin felszabadulását, és amikor monoterápiában adják, nem okoz hypoglykaemiát [12]. Mellékhatásai, mint a nem tolerálható gyomor-bél rendszeri zavarok, a gyomorfájdalom és a hányinger csak alkalmanként fordulnak elő, és emiatt ritkán kell a kezelést felfüggeszteni. Egyébként ezek a panaszok többnyire csak a kezelések elején jelennek meg. Egy randomizált klinikai próba során az elhízott PCOS-s nőknek 500 mg metformint adtak naponta háromszor, 35 napon keresztül, vagy placebót kaptak. A metformin csoportban lévő nők 34%-a ovulált az egyedüli metformin kezelés során, szemben a placebo csoporttal, ahol csak 4%. Azok a betegek, akik 35 nap elteltével sem ovuláltak, a klinikai próba második fázisában folytatták tovább, ahol mindkét csoportnak clomiphene citrátot adtak. A **kombinált metformint és clomiphene citrate**-ot kapott nők 90%-a ovulált, szemben a placebo és clomifene kombinációt kapók 8%-ával [10] (3. táblázat).

3. táblázat
A metformin terápiás használata

Adagolás (étkezés közben):	Ellenjavallatok:
<ul style="list-style-type: none"> – 500 mg naponta 1 héten át – hetente 500 mg-mal növelni a kívánt adag eléréséig – (max: 2550 mg/nap) – Vérlaborleletek ellenőrzése: - évente 	<ul style="list-style-type: none"> – Vesebetegség (Kreatinin>1,3) – Májbetegség – Szív-légzőszervi betegség – Súlyos fertőzés – Alkoholizmus – A kórelőzményben laktát acidózis – Iv. kontrasztanyag használata – Cimetidin (Tagamet) kezelés

A **thiazolidindionok**at a metforminnál hatékonyabban csökkentik a cukorszintet és kedvezőbben hatnak a hasi zsírszintekre, így redukálják a keringő triglicerid és szabad zsírsav szinteket. A perixosoma proliferátor aktivátor receptor gammához kötődve a zsírsejtek differenciálódását idézik elő, amelyek szabályozzák az inzulinérzékenységet és így csökkentik a perifériás inzulinrezisztenciát. Ebben az osztályban az elérhető gyógyszerek magukban foglalják a rosiglitazone-t és a pioglitazone-t. Mellékhatásként májzavarokat és oedemát okozhatnak, de ezek jól tolerálhatóak [13].

A **myoinozitol** az egyetlen olyan kezelési forma, amely az inzulinrezisztencia okát a forrásánál korrigálja és mintegy „újratölti” a szervezetet azzal az anyagcsere termékkel, ami a follikulusok és a spermium normális fejlődéséhez szükséges. Az elérhető készítményekben az aktív alkotórész teljesen természetes és nincsenek ismert mellékhatásai vagy más kezelésekkel keresztreakciói. Szervezetünk szüksége kielégítésére naponta 4 g-ot termel ebből a nélkülözhetetlen építőközből, és minden felesleges mennyiség kiválasztódik. Ha ebből az anyagból hiányállapot lép fel, a

vércukor, koleszterin és a nemi hormonok normális szabályozása megbomlik, ami termékenység zavarokhoz vezet.

A myoinozitol hatékonysága a PCOS kezelésében már évek óta ismert. A mai „nyugati típusú” étrend, ami sok szénhidrátot tartalmaz, ennek a normális termékenységhez szükséges anyagcseretermékek a csökkenését idézi elő, és ahogy korosodunk ez a csökkenés csak fokozódik. Két korábbi vizsgálat már rámutatott arra, hogy a ciklus kezelésének megkezdése előtt 3 hónappal elindított myo-inozitol kezelés hatására több jó minőségű petesejt keletkezett, jobb volt a petefészkek érzékenysége a kezelésre és tendenciózusan javultak a terherbeesési arányok. A **myo-inozitol és a d-chiro-inozitol kombinált adagolása** a fiziológiás plazmaszint arányában (40:1) a túlsúlyos PCOS-ás betegek elsővonalbeli kezelésére ajánlott, mivel jó hatással van a PCOS kóros anyagcsere és klinikai elváltozásaira, és ezért csökkenti a metabolikus szindróma kialakulásának kockázatát, így ígéretes jövőbeni kezelési alternatíva lehet [14] (4. táblázat).

4. táblázat

A kezelés céljai PCOS-ban

– A szérum androgénszintek csökkentése	– Az inzulinrezisztencia kockázatának csökkentése
– A reproduktív működés javítása – a méhestrák kockázatának csökkentése	– glukóz intolerancia – zsírananyagcsere-zavar – magas vérnyomás – atherogenezis (atherómák kialakulása az ereken – érlelmeszesedés előtt)
– A fogyókúra támogatása	

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Franks, S. (1995). Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.*, Sept. 28, 333 (13), pp. 853–861.
- [2] Stein, I. F. & Leventhal, M. L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 29, pp. 181–187.
- [3] Dunaif, A. (1999). Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin NA*, 28 (2), pp. 341–359.
- [4] Carmina, E., Koyama, T., Chang, L., Stanczyk, F. Z. & Lobo, R. A. (1992). Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 167, pp. 1807–1812.
- [5] Franks, S., Robinson, S. & Willis, D. (1996). Nutrition, insulin and polycystic ovary syndrome. *Rev Reprod.*, 1, pp. 47–53.

-
- [6] Szilágyi A. (2017). Polycystás ovarium szindróma és inzulin rezisztencia. In Szilágyi A. (szerk.), *A női infertilitás endokriológiai vonatkozásai*. Pauker Nyomda, pp. 46–55.
- [7] Taylor, A. E. (1998). Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin NA*, 27 (4), pp. 877–902.
- [8] Legro, R. S., Finegood, D. & Dunaif, A. (1998). A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, Aug., 83 (8), pp. 2694–2698.
- [9] Polson, D. W., Adams, J., Wadsworth, J. & Franks, S. (1988). Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet*, 1, pp. 870–872.
- [10] Hammond, M. G. (1984). Monitoring techniques for improved pregnancy rates chlomiphene citrate ovulation induction. *Fertil Steril.*, 42, pp. 499–508.
- [11] White, D. M., Polson, D. W., Kiddy, D., Sagle, P., Watson, H. & Gilling-Smith, C. et al. (1996). Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab.*, Nov., 81 (11), pp. 3821–3824.
- [12] Tang, T., Lord, J. M., Norman, R. J., Yasmin, E. & Balen, A. H. (2012). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo-amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, Issue 5, Art. No: CD003053, DOI: 10.1002/14651858,CD003053, pub5.
- [13] Sakamoto, T., Tokunaga, Y., Tanaka, H., Nohara, M., Motegi, E. & Shinkawa, T. et al. (2010). Insulin resistance/hyperinsulinaemia and reproductive disorders in infertile women. *Reprod Med Biol.*, 9, pp. 185–190.
- [14] Fülöp V. (2016). A D-chiro inozitol feltételezett metabolikus szerepe a humán terhesség és preeclampsia során. Az inzulinrezisztencia kezelése. In Fülöp V (szerk.), *Az immunológia időszerű kérdései a humánreprodukciónban 2*. Miskolc: Miskolci Egyetemi Kiadó, pp. 165–176.