sciendo

Orvostudományi Értesítő
Bulletin of Medical Sciences

A polycystás ovarium szindróma aktuális kérdései I.: definíció, etiopatogenézis, klinikai kép, kórisme és szövődmények

Kun Imre Zoltán[1], Kun Ildikó[2], Kolcsár Melinda[3]

[1]Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Doktori Iskola
[2]Dentalin Kft., Budapest
[3]Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Farmakológiai és Klinikai Gyógyszerészeti Tanszék

AUTHOR AFFILIATION

[1]University of Medicine and Pharmacy of Tirgu Mures, Doctoral School
[2]Dentalin Kft., Budapest
[3]University of Medicine and Pharmacy of Tirgu Mures, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy

CORRESPONDING AUTHOR

Kolcsár Melinda
University of Medicine and Pharmacy of Tirgu Mures, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacyt Tirgu Mures, Dr. Victor Babes Street, Nr. 8/6., Romania
kolcsarm67@gmail.com

ARTICLE HISTORY

Received: 14 May, 2018
Accepted: 26 June, 2018

DOI: 10.2478/orvtudert-2018-0011

Current aspects of polycystic ovary syndrome I: definition, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and complications

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most frequent endocrine disease among women with childbearing potential, the best-known cause of hirsutism, with a hypothesized prevalence of 8-22%. The first part of the paper discusses the conceptional evolution of the syndrome, from its description in 1935 by Stein and Leventhal till today. It describes the changes in the criteria systems, emphasizing that the Rotterdam criteria, proposed in 2003 by the European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine, are still valid today. This system basically differs from earlier (1990) NIH-criteria in one aspect: it introduced two newer phenotypes, one without hyperandrogenism and the other with ovulatory cycles, so it distinguishes 4 phenotypes. The etiology and pathogenesis of PCOS is heterogeneous, multifactorial, poorly understood. We present the 3 leading hypotheses (1 - hypothalamo-hypophyseal disturbances, 2 – primary enzyme disorders in ovarian, or ovarian/adrenal steroidogenesis, resulting primarily in hyperactivity of 17alpha-hydroxylase/17,20-lyase, 3 – insulin resistance-hyperinsulinism and other metabolic dysfunctions). We emphasize the role of genetically determined hyperandrogenism, that of insulin resistance-hyperinsulinism and the importance of reinforcing each other. Subsequently, the aggravating aspects of the frequently associated metabolic syndrome are discussed, and then the effects of the mentioned pathological processes on the endocrine and other organ structures participating in the regulation of sexual functions. We stress the hypothetical role of perinatal and pubertal androgen exposition in the pathogenesis of PCOS. The mechanisms of anovulation and those of the endometrial lesions are discussed, too. The clinical manifestations, the paraclinical and laboratory examinations, the positive and differential diagnosis and the complications are also presented. We intend to deal with the therapeutic aspects of PCOS in an upcoming paper.

Keywords: polycystic ovary syndrome, definition, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and complications

KIVONAT

A polycystás ovarium szindróma (PCOS) a procreatiós periódusban levő nők leggyakoribb endokrin megbetegedése, a virilismus legismertebb oka, feltételezett prevalenciája 8–22%. A dolgozat első része a szindróma tartalmi

fejlődését tárgyalja, az 1935-ös Stein és Leventhal-i leírástól napjainkig. Ismerteti a kritériumrendszerek változásait, hangsúlyozva, hogy lényegében ma is az ESHRE/ASRM (*European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine*) által javasolt és 2003-ban Rotterdamban elfogadott diagnosztikai követelmények vannak érvényben. Utóbbi, az addig használt 1990-es NIH-kritériumoktól alapvetően abban különbözik, hogy bevezetett két újabb fenotípust, a hyperandrogenismus nélküli és az ovuláló páciensek csoportját, s így 4 fenotípust különít el. A PCOS etiopatogenézise heterogén, multifaktoriális, nem teljesen tisztázott. Ismertetjük a 3 fő hipotézist (1 – hypothalamo-hypophysealis zavarok, 2 – primer enzimdefektusok az ovarialis vagy az ovarialis-adrenalis steroidogenesisben, melyek elsősorban a 17α-hidroxiláz/17,20-liáz hiperaktivitására vezetnek, 3 – inzulinrezisztencia-hyperinsulinismus és egyéb anyagcserezavarok). Kihangsúlyozzuk a genetikailag determinált hyperandrogenismus, ill. az inzulinrezisztencia-hyperinsulinismus szerepét és ezek egymást erősítő kapcsolatainak jelentőségét. Ezután a gyakran társuló metabolikus szindróma súlyosbító vonatkozásait tárgyaljuk, majd az említett kórélettani folyamatok hatásait a nemi működések szabályozásában szereplő endokrin és egyéb szervi struktúrákra. Kiemeljük a perinatalis és pubertalis androgénexpozíció lehetséges etiopatogenetikai szerepét. Az anovuláció és az endometriális elváltozások mechanizmusai szintén tárgyalásra kerülnek. Ezután a klinikai tünetek, a diagnózis megállapításához szükséges paraklinikai és laboratóriumi vizsgálatok, majd az elkülönítő kórisme és a szövődmények kerülnek sorra. A PCOS kezelését egy következő dolgozat témájának szánjuk.

Kulcsszavak: polycystás ovarium szindróma, definíció, etiopatogenézis, klinikai kép, kórisme és szövődmények

A polycystás ovarium szindróma (PCOS) a *procreatiós* periódusban levő *nők leggyakoribb endokrin* megbetegedése, a virilismus leggyakoribb oka (95%), feltételezett *prevalenciája: 8–22%* [1].

Noha az orvosi szakirodalomban e tünetcsoportot már az 1700-as években megemlítik, klasszikus formáját **1935-ben Stein és Leventhal** írta le: menstruációs cikluszavarok (oligo- vagy amenorrhoea), anovuláció, sterilitás, hirsutismus, elhízás, a ma már metabolikus szindrómaként ismert tünetekkel [2]. 1990-ben a kórisme megállapításához a NIH (*National Institute of Health*, AEÁ) csak két feltételt követelt meg:

1. klinikai és/vagy biokémiai hyperandrogenismus és az
2. idült anovulációs zavar fennálltát.

Jelenleg diagnosztikai szempontból legelfogadottabb a **Rotterdamban 2003-ban** az ESHRE/ASRM (*European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine*) által megfogalmazott kritériumrendszer:

1. oligo- vagy amenorrhoea vagy anovuláció, menstruációs cikluszavarokkal,
2. hyperandrogenaemia vagy a hyperandrogenismus klinikai megnyilvánulásai,
3. ultrahanggal kimutatott micropolycystás ovariumok.

A kórisme feltétele, hogy az említett 3 paraméterből legalább 2 jelen legyen [3, 4].

Érdemes megemlíteni az AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) **2005**-ben kiadott állásfoglalását a PCOS anyagcsere- és szív-ér rendszeri következményeiről és azok megelőzéséről (*Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome*). Ez diagnosztikai célra csak a két első rotterdami kritériumot fogadja el. A micropolycystás ovariumok kimutatását nem tartja eléggé specifikusnak, mivel a nők 23%-ánál normális körülmények között is észlelhetők, és egyéb endokrin elváltozások is előidézhetnek hasonló morfológiai képet [5].

Egy következő kritériumrendszer (**2006**), melyet az AES (*Androgen Excess Society*) állított össze, más álláspontot képvisel, diagnosztikai feltételül szabva:

1. a klinikai és/vagy biokémiai hyperandrogenismus és
2. az ovarialis diszfunkció és/vagy micropolycystás petefészkek kimutatását [6].

2009-ben is tett az *Androgen Excess and PCOS Society* egy „nem hivatalos" ajánlást, ami tkp. az előzőleg említett 2006-os ajánlás megismétlése volt.

A legfrissebb guideline a **2015** novemberi, melyet az AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*), az ACE (*American College of Endocrinology*) s az AES (*Androgen Excess and PCOS Society*) állított össze [7]. Eszerint a PCOS diagnosztikai kritériumai: **idült oligo**- vagy **anovuláció, hyperandrogenismus** (**klinikai vagy biológiai**) és **polycystás ovariumok**, mely három közül 2 jelen kell legyen. Ez lényegében a rotterdami kritériumrendszer elfogadását jelenti. A diagnózishoz szükségesnek tartják meghatározni a szérum *17-hydroxyprogeszteron-* és *AMH-* (Müller-cső-gátló hormon) szintjét is. Hangsúlyozzák, hogy a hyperandrogenismus kimutatására a *szabadtesztoszteron-szint* jobb, mint a totális, és *equilibrium dialysis* technikával kell meghatározni. A PCOS-ben szenvedő nőknél ki kell értékelni – és ha szükséges, kezelni – a reproduktív funkcózavarokat, a hirsutismust, az alopeciát és az acnét is.

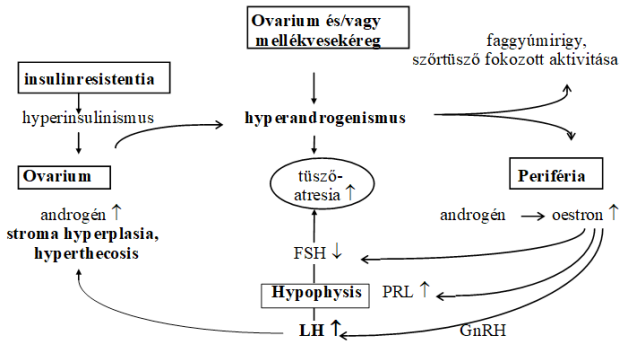
A *guideline* hangsúlyozza, hogy a PCOS fiatal leányoknál diagnosztikus és terápiás kihívás. Ha az oligomenorrhoea a menarche után még 2-3 évet fennáll, ezek a páciensek rendszerint később is cikluszavarokkal fognak küszködni, melyeket nagy valószínűséggel ovarialis vagy adrenalis diszfunkció eredményez [7].

Abban már rég, 1990-től, egyetértenek a különböző ajánlások, hogy a diagnózis felállításához *ki kell zárni* az egyéb eredetű *hyperandrogenismust és amenorrhoeát*, így a hyperprolactinaemiát (noha a PCOS-es esetek 20–30%-ában a prolaktinszint enyhén emelkedett), a congenitalis adrenalis hyperplasiát (melyet rendszerint a 21-hydroxylase hiánya okoz), a pajzsmirigy működési zavarait (főleg a hypothyreosist, azért is, mert ez már önmagában csökkenti a fertilitást), az androgéntermelő daganatokat, az acromegaliát és a Cushing-szindrómát.

A ma használatos rotterdami kritériumrendszer kiterjesztette a PCOS diagnózisát egyrészt azokra, akiknek nincsen ovulációs zavara, de fennáll a hyperandrogenismus és a micropolycystás ovarium, másrészt azokra, akiknél nincsen hyperandrogenismus, csak oligo- vagy anovuláció és micropolycystás ovarium [8]. Meg kell jegyeznünk, hogy emiatt is sok vitára ad okot ez a rendszer. Egyesek szerint már maga a konszenzus, melynek alapján létrejött, megkérdőjelezhető [9].

Etiopatogenézis: *heterogén, multifaktoriális,* nem teljesen tisztázott [1, 3, 7]. Három hipotézis körvonalazódik [7]:

1. **Hypothalamohypophysealis zavarok**, amelyek a *gonadotropin releasing hormon* (GnRH) és az LH (luteinizáló hormon) diszfunkcióját okozzák.
2. **Primer enzimdefektus az ovarialis vagy az ovarialis-adrenalis** steroidogenesisben. Ezt genetikai tényezők okozhatják, melyek hyperandrogenismust eredményeznek. Ilyenek lehetnek a steroidogenesisben, főleg az androgénképzésben szereplő *17α-hidroxiláz/17,20-liázt, ill. a 17β-hidroxiszteroid-dehidrogenázt és az 5α-reduktázt kódoló enzimgének (CYP11A, CYP17A, CYP19A, SRD5A) mutációi és polimorfizmusai.*
3. **Anyagcserezavarok**, melyek lényege az **inzulinrezisztencia**, mely kompenzációs hyperinsulinaemiát okoz, s ez megzavarja a hypothalamus, hypophysis, ovariumok s a mellékvesekéreg működését. Az inzulinrezisztencia paradoxona az, hogy az inzulinreceptorral rendelkező célszervek közül a harántcsíkolt izom, a fehér zsírszövet és a hepatociták szintjén az inzulin valóban képtelen kifejteni teljes hatását, azonban az ovariumok szintjén az érzékenység megmarad, s így az emelkedett inzulinszint fokozza itt az androgéntúlprodukciót [10]. A nagy, hipertrófiás adpociták inzulinrezisztenciája (IR) sokkal kifejezettebb, mint a kis adipocitáké, ezzel magyarázható, hogy obesitassal társuló PCOS fenotípusai esetén magasabb insulinaemiával találkozunk. Az a tény, hogy sovány PCOS-betegeknél ugyanúgy hyperandrogenismus van, mint elhízottaknál, az IR primer voltát igazolja [11, 12]. Egy másik tanulmány szerint



1. ábra. A PCOS hypotheticus patogenézise (egymást erősítő, circulus vitiosusra vezető folyamatok, [1] módosítva).

a subcutan zsírszövet (derék, comb, far) egyenesen javítja az inzulinérzékenységet, ellentétben a visceralissal, amely rontja. Ennek figyelembevételével, nem is az obesitas mértéke, hanem a zsírszövet eloszlásának a típusa a döntő az IR-t kísérő hyperinsulinismus kialakulásában [13].

Az említett hormonzavarok közül a szindróma patogenézisében meghatározónak tűnik a **hyperandrogenismus**. Erre utalnak azok a kísérletek, melyek során nőstény kísérleti állatokban (pl. rágcsálókban) tartós androgénadagolás PCOS-szerű állapotot hozott létre. Hasonlóképpen, a leánymagzatot ért androgéntúlsúly (adrenalis, ovarialis vagy akár gyógyszeres eredetű) foetalis vagy prenatalis korban, a leánymagzat virilizációját, hasi elhízást, inzulinrezisztenciát, anyagcserezavarokat okoz. Ugyanezt támasztja alá az a megfigyelés is, hogy az adrenarchénak alapvetően fontos szerepe van a gonadarche létrejöttében, feltehetően annak legfontosabb triggere, s PCOS-ben korai adrenarche áll fenn [1, 9]. Tesztoszteron alkalmazása nőből férfivé „transzformált" transszexuálisoknál hasi elhízást és inzulinrezisztenciát okoz [9]. Elhízás esetén a hyperandrogenaemia tovább fokozódik, főleg a fellépő inzulinrezisztencia miatt (l. a továbbiakban).

A hyperandrogenismus felelős a jellemző *virilizációs* tünetek: férfias típusú szőrzet, seborrhoeás bőr, acnék, a zsírszövet android típusú eloszlása, a hang mélyülése, a külső nemi szervek elváltozásai (a clitoris és a nagyajkak hypertrophiája) létrejöttéért.

Az **inzulinrezisztencia** a másik alapvető elváltozás a PCOS patogenézisében, mely a betegek 50–70%-ában van jelen [9], és **hyperinsulinaemiára** vezet. A hyperinsulinaemia:

- a zsírszövet tömegének megnövelésével fokozza a *perifériás aromatáz* aktivitását, s ezáltal fokozza az androgén-ösztrogén átalakulást a periférián [1, 9, 14];
- serkenti a *thecasejtek androgéntermelését* IGF1-receptorokon át, stimulálván a thecasejtek LH-ra adott

válaszát [1, 9, 14], hiszen a petefészkekben nincs inzulinrezisztencia;

- *csökkenti az SHBG- és az IGFBP1-szintet*, így növelve a keringő szabad androgén-, ill. IGF1-szinteket – utóbbi tovább serkenti az *ovarialis stroma* androgéntermelését [1, 9, 14];
- növeli a *mellékvesekéreg ACTH-szenzibilitását*, s így feltehetően fokozza a mellékvesekéreg androgénprodukcióját is [1, 9, 14].

Az inzulinrezisztencia az inzulin hatásának csökkenése, melynek legfontosabb mechanizmusa az, hogy a szövetekben *csökken az inzulinreceptor tirozinautofoszforilációja*, s helyette a *szerinfoszforiláció* kerül előtérbe, ami a receptor működésének csökkenésére vezet [9, 15]. Ez a zavar e betegek legalább felénél kimutatható. Csökken az *IRS1* foszforilációja is [9] (**2. ábra**), ami az inzulinreceptor metabolikus szignalizációját zavarja meg. Ugyanakkor a *TNFα* is gátolja az inzulinreceptor tirozinkináz-aktivitását, éppúgy, mint a *PC1*-membránglikoprotein. Az inzulinreceptor jelátvitelének későbbi lépései is gátlódhatnak a betegek egy részénél, így a *PI3K aktivitása* is csökkenhet [9] (**2. ábra**). Elhízás esetén mindezekre még rátevődik az utóbbival járó inzulinrezisztencia is.

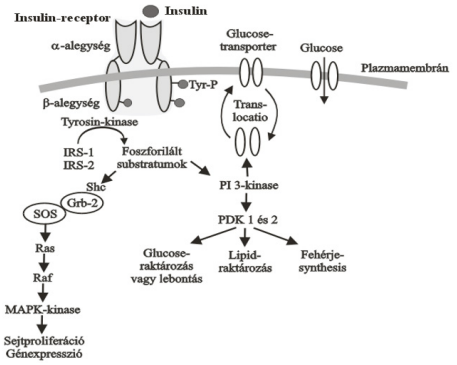
A hyperinsulinismus képes serkenteni az ovarialis és adrenalis *citokróm P450c17* enzim működését, s így fokozódik a *17α-hidroxiláz/17,20-liáz aktivitása*, ami növeli az androgéntermelést. Ez magyarázza részben az inzulinrezisztencia során fellépő *hyperandrogenismust* [9].

Ábramagyarázat: Az α-alegységhez kötődő inzulin aktiválja a β-alegység tirozinmaradékainak autofoszforilációját, ami a receptor citoplazma felőli részén található tirozinkinázt serkenti. Utóbbi beindítja az IRS1 (inzulinreceptor-szubsztrátum-1) foszforilációját. Ez számos reakciót vált ki, többek közt a glükóztranszporter molekula transzlokációját a sejtfelszínre, ami fokozza a glükóz transzportját a sejtmembránon keresztül a sejt belsejébe. Az IRS1 foszforilációjának tulajdoníthatók az inzulin többi, jól ismert intracellularis hatásai is.

A hyperandrogenismus és a hyperinsulinismus közt szoros kapcsolat van. E kapcsolat szerepét a kórkép kialakulásában az utóbbi időben számos tanulmány hangsúlyozza. Gyakran észlelhető inzulinrezisztencia, és nemcsak a PCOS súlyos formáiban.

Mint már említve volt, a következményes hyperinsulinismus a *petefészkek androgéntermelését serkenti, növelve a citokróm P450c17α* enzim aktivitását.

Ugyanakkor, az *androgéntúlsúly hyperinsulinismust* válthat ki, vagyis e folyamatok kölcsönösen fenntartják egymást.



2. ábra. Insulinreceptor: tirozinkináz-aktivitású membránreceptor [15]

Rövidítések: α-alegység: ciszteinben gazdag domén; β-alegység: tirozinkináz-domén, IRS: inzulinreceptor-szubsztrátum; PI3-kinase: phosphatidylinositol-3-kinase; PDK1 és -2: phosphoinositoldependens kinázok (1 és 2); MAPK: mitogenaktivált proteinkináz; Grb2: Growth factor receptor-bound protein-2; Shc: Src homology 2; SOS: Son-of-sevenless, egy Ras-specifikus fehérje, amely az inaktív GDP-t aktív GTP-vé cseréli a Ras szintjén (guaninnukleotid-cserélő fehérje)

Az *inzulin az IGF1-receptorhoz* is képes kötődni (feltehetően hibridreceptorokon át), ill. csökkenti az IGFBP1-et és így – a szabad IGF1-et megnövelve – *fokozhatja az LH-receptorok expresszióját és az LH indukálta androgénelválasztást*. Az inzulin és az IGF1 thecasejtekre kifejtett, androgéntermelést stimuláló hatását növelheti a magasabb GH-szint is, amit pl. sovány PCOS-es nőknél találtak [9]. Az inzulin ugyancsak fokozza a mellékvesekéreg érzékenységét ACTH iránt, ezáltal mellékvesekéreg-túlműködést is kiválthat. Ugyanakkor a *hyperinsulinismus csökkenti az SHBG*-szintet, így emeli a szabad androgénfrakciót.

Egy hasonló kórképben, a *HAIR-AN-szindrómában* (hyperandrogenismus, inzulinrezisztencia, *acanthosis nigricans* társulása), amelyet egyesek a PCOS egyik formájának tekintenek, bizonyítottan az inzulinrezisztencia és a következményes hyperinsulinismus váltja ki az androgéntúlprodukciót (az inzulin saját ovarialis receptorain vagy az IGF1-, IGF3-, NGF-, MSA-heteroreceptorok útján hatna).

Ismeretes, hogy az inzulinrezisztencia a **metabolikus szindróma** (MS) alapvető kóroktani tényezője. Érthető tehát, hogy a PCOS gyakran társul ezzel a szindrómával, s a velejáró következményekkel. A részletekbe nem bocsátkozva, utalunk csak a metabolikus szindróma összetevőire a legújabb konszenzus alapján (**1. táblázat**).

Az MS fennállása valószínű, ha a haskörfogat meghaladja a populációhoz és nemhez adaptált normális értékek felső

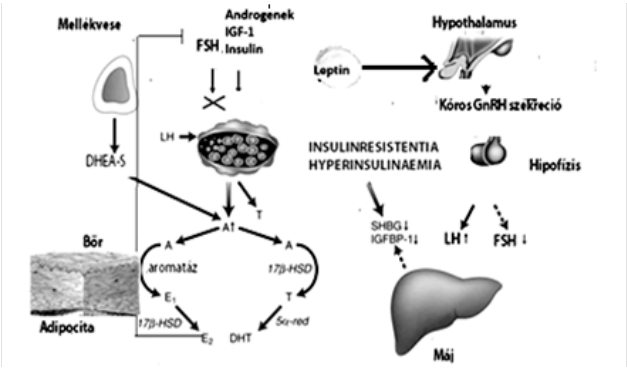
határát, és a többi négyből legalább 2 kritérium jelen van. Jelenleg a tünetegyüttes alkotóelemei, „*a halálos négyes*", tehát a következők [16]:

1. *Elhízás*: törzsre lokalizálódó (centrális, android), a zsigeri, ektópiás zsírszövet jelentős növekedésével – ez a szindróma alapja;
2. A szénhidrát-anyagcsere zavara: *inzulinrezisztencia, hyperinsulinismus*;
3. Zsíranyagcsere-zavar: *atherogen dyslipidaemia* (a trigliceridszint emelkedett, a HDL-koleszterin csökkent);
4. *Magas vérnyomás*.

Az említett négy alapvető tényező mellé társították idővel a *hypercoagulobilitast* (emelkedett fibrinogén-, PAI1-szint), a *proinflammatoricus állapotot* (szubklinikai gyulladás emelkedett hsCRP-vel), az *endotheldiszfunkciót*, a *hyperuricaemiát*, a *microalbuminuriát* és a *zsírmáj* (NAFLD – *non-alcoholic fatty liver disease*) kialakulását. Mindezek a tényezők elősegítik a *szív-ér rendszeri betegségek* (coronaria-, stroke- és perifériás érbetegség) kialakulását, 5–10 éven belül megkétszerezvén azokat, valamint a *2-es típusú DM* létrejöttét, megötszörözvén ennek gyakoriságát, és feltehetően a rosszindulatú daganatok kifejlődését is [11].

Az anyagcserezavarokhoz kötődő *genetikai tényezők* közül felmerült *az inzulinszintézisben résztvevő enzimgének (VNTR-INS)*, az inzulinreceptor- és az IRS1-gén *mutációinak, polimorfizmusainak*, az androgénreceptor-gén *CAG-repeat-polimorfizmusának* és az SHBG-t kódoló gén polimorfizmusainak *szerepe*, a PPARγ-gén, a szöveti PAI1 génje, míg az *adipocitokinek* génjei közül az adiponektingén, a leptinreceptorgén, az angiotenzin-, a TNFα-, az IL-1- és IL-6-receptor-gének, a TNF-receptor-gének és ezek mutációinak, polimorfizmusainak lehetséges jelentősége [9].

Itt kell megjegyeznünk, hogy a hyperleptinaemia önmagában képes kóros GnRH-szekréciót kiváltani.



3. ábra. A PCOS patogenezisében szereplő néhány fontosabb centrális, perifériás és dysmetabolicus mechanizmus

A **glikooxidációs stressz** s ezen belül a **glikozilációs végtermékek** (**AGEs** – *advanced glycosilation end products*) szerepe szorosan kapcsolódik az eddig tárgyalt anyagcserezavarokhoz, ugyanakkor önálló etiológiai faktorként is körvonalazódik. Ezek a fehérjék és lipidek glikozilációjának vagy glikooxidációjának termékei, és szintjük emelkedik PCOS-ben szenvedő nőknél, az elhízástól, IR-től és vércukorszinttől függetlenül is [17, 18]. Az AGE-k szérumszintjei PCOS-ben szoros és pozitív összefüggést mutat a szérum-endothelin-1- (ET1) szinttel, mely az *endothelialis diszfunkció* markere [19]. Így, fiatal PCOS-es nőkben, akiknél még nem jelentkeztek a tradicionális szív-ér rendszeri rizikótényezők, az emelkedett szérum-AGE-k szerepelhetnek a korán jelentkező laesiók kialakulásában. Sőt, ezek szintjének direkt összefüggése a tesztoszteronszintekkel PCOS-ben arra utalhat, hogy e szindróma reproduktív és cardiometabolicus aspektusaiban egyaránt szerepelhetnek [18]. Az AGE-képződés diétás csökkentésének, ill. gátlóinak terápiás hatása lehet a PCOS anyagcsere- és reproduktív következményeire [20].

Itt kapcsolódik be a **környezeti tényezők** szerepe a PCOS etiopatogenézisébe, hiszen az AGE-k exogén források-

1. táblázat. A 2009-es Harmonizációs Konferencia – az MS mai értelmezésének alapja [16]

Összetevők	Határértékek
Túlsúly vagy obesitas	BMI ≥ 25 kg/m^2 Centrális (abdominalis) elhízás: **haskörfogat: populáció- és országfüggő** mindkét nemnél; *europidoknál* a **haskörfogat**: férfi ≥ **94**; nő ≥ **80** cm
Magas trigliceridszint	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) **v. kezelés**
Csökkent HDL-koleszterin-szint	< **40** mg/dL (1,0 mmol/L) **v. kezelés** – férfi < **50** mg/dL (1,3 mmol/L) **v. kezelés** – nő
Magas vérnyomás	**Systolés ≥ 130** vagy **diastolés ≥ 85 Hgmm** **v. kezelés**
Éhomi vércukorszint	≥ 5,6 mmol/L (>100 mg/dL) v. kezelés; Javasolt OGTT (orális glükóztolerancia-teszt) elvégzése, de a dg.-hoz nem szükséges

ból is bejuthatnak a szervezetbe. Ezeket az **endokrin diszruptorok** (ED-k) csoportjába sorolják. Anélkül, hogy részleteznénk, megemlítjük, hogy az ED-k olyan exogén anyagok vagy keverékek, amelyek megzavarják az endokrin rendszer működését, következményes adverz reakciót okozva nemcsak a közvetlenül velük érintkezésbe kerülő egészséges szervezetben, hanem a következő nemzedékekben is. A máig ismert mintegy 800 ilyen ED száma egyre nő. Ezek heterogén szerkezetű molekulák, legtöbbjük halogénezett fenolcsoportot tartalmaz, amelyek mintegy mímelik a szteroidhormonokat. Az EPA (*Environmental Protection Agency*) értelmezése szerint azért nevezik őket ED-knek, mert interferálnak a természetes hormonok szintézisével, szekréciójával, transzportjával, metabolizációjával, receptorhoz való kötődésével, kiürülésével, megváltoztatva a normál homeosztázist, szaporodást és fejlődést [21]. Ilyen ED-kként viselkedhetnek a bisphenol-A (BPA), a perfluorooktanoát, a perfluorooktán-szulfonát, a polikarbonátok, a policiclikus aromás szénhidrogének, melyeknek magasabb szérum- és vizeletszintjét találták a PCOS-ben szenvedő betegekben [22, 23]. Ezek közül különös jelentőséggel a BPA bír, amely premenopauzás PCOS-es nőbetegekben a hepatosteatosis rizikóját is növeli [24]. Az ED másik nagy csoportjának képviselői, a már említett glikozilációs végtermékek (AGE-k) ugyancsak nagyobb töménységben mutathatók ki PCOS-es betegek biológiai mintáiban [17], s ezek gyulladáskeltő mechanizmusokat, valamint oxidációs folyamatokat indítanak be [25, 26]. Párhuzam mutatható ki az AGE-k szérumszintje és a PCOS-es nők Müller-cső-gátló-hormon-szintje, tesztoszteronszintje és insulinaemiája között [25]. Az ED-kkel való találkozás időpontja és időtartama kritikus jelentőségű a PCOS fenotípusának megjelenésében. A foetalis periódustól a pubertáskorig történő tartós expozíció, a korai androgenizáció révén, bármikor elősegíti a PCOS megjelenését. Szülők ED-kkel való érintkezése a harmadik generációban is PCOS-es fenotípus kialakulását segítheti elő [27].

Felmerül – egyesek szerint –, mint exogén etiológiai tényező, az *antikoncipiensekből* és *hormonpótlókból* származó szteroidmetabolitok szerepe is. Ezek bizonyos részét ugyanis a jelenlegi körülmények között csak költséges módszerekkel (tömegspektrometrián alapuló folyadékkromatográfiás szétválasztással – LC-MS [28]) lehet kimutatni, míg kivonásuk a szennyvízből gyakorlatilag megoldatlan [29], s így az ezeket használó nők vizeletéből a nem megfelelően tisztított ívóvízbe vagy mezőgazdasági öntözővizekbe kerülnek. Ezek szerepe a férfiak hypogonadismusának, subfertilitasának, impotenciájának patogenézisében sem kizárt [30].

A **gyógyszerek** közül meg kell említenünk az *antiepileptikumokat és más pszichotrop szereket*, amelyek IR-t okoznak, és pubertás körül, fiatalkorban vagy felnőttkorban alkalmazva *hozzájárulnak* a PCOS kiváltásához. A *valproinsavnak* van a legkifejezettebb t*esztoszteronszint-emelő* hatása [31], a *phenytoin* hasonló hatású, míg a lamotrigin és oxcarbazepin a legbiztonságosabbak. A *neuroleptikumok javarésze* (pl. a *fenotiazinok*) az *IR mellett hyperprolactinaemiát* is okoz, amely a fertilis periódusban amenorrhoeát válthat ki [32]. Az ilyen secundaer amenorrhoeás nőbetegekben gyakran találkozunk a PCOS fenotípusaival. Tartósan alkalmazva, az *androgének*, *anabolicumok, egyes progesztagének, pl. a danazol* hosszan tartó androgénexpozíciót jelentenek. Egyéb gyógyszerek, így a *minoxidil*, *diazoxid, metopyron* stb. tartós használata hasonló jelentőségű lehet.

Újabb, feltételezett etiológiai tényező a PCOS-es betegeknek az egészséges nőkéhez képest *szegényesebb és kevésbé változatos* **tápcsatornai mikrobiomja**, ami szoros kapcsolatban, *fordított összefüggésben van a tesztoszteronszinttel és a hirsutismussal*; ezt is befolyásolják külső környezeti tényezők, főleg az *élelmiszerek*. Azt, hogy a gyomor-bél traktus – agy kommunikációnak milyen nagy szerepe van a hormonális szabályozásban, már a ghrelin, GLP1, GIP, CCK megismerése óta tudjuk [33].

Az ismertetett kórélettani folyamatok következtében az egyes endokrin mirigyekben és hormonérzékeny szervekben-szövetekben számos zavar és elváltozás keletkezik.

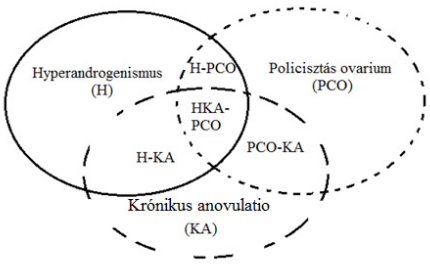
Hypothalamohypophysealis rendszer: *megnövekedett frekvenciájú és amplitudójú* **GnRH**-elválasztás, ami az *LH* és szabad α-alegysége hiperszekrécióját váltja ki, de az FSH elválasztását nem fokozza. Kimutatták, hogy kísérleti állatokban az emelkedett GnRH-aktivitás, ill. emberben a pulzatilis GnRH-adagolás képes az ovariumok polycystás átalakulását kiváltani [9]. A **magas LH** és csökkent FSH miatt nem képződnek folliculusok a petefészekben, de fokozódik az ovarialis androgéntermelődés. Az androsztendion és a tesztoszteron a periférián aromatáz hatására ösztronná, ill. ösztradiollá alakul, ami gátolja az FSH szekrécióját [9] (**1. ábra**). Azért dominálna az ösztron képződése, mert az androsztendion nincs fehérjéhez kötve, míg a tesztoszteron fehérjéhez kötött. Ismeretes, hogy az ösztrogének pozitív és negatív feedback hatást egyaránt ki tudnak váltani a GnRH- és gonadotropinelválasztásra, töménységüktől és a ciklus-

beli hormonkonstellációtól függően; nagy töménységben és tartósan szekretálódva gátolják a GnRH-elválasztást, kis töménységben viszont fokozzák azt. Az FSH gátlásában a *follistatin* kifejezettebb génexpressziója is szerepel [9]. Ugyanakkor, a GnRH emelkedett pulzusához és a fokozott LH-elválasztáshoz hozzájárulhat a *hiányzó progeszteronelválasztás* okozta feedback hiánya is, tekintve, hogy ez a hormon normális körülmények között gátolja a GnRH- és a következményes LH-elválasztást [9, 14].

Egy másik feltételezés szerint, a PCOS-ben fellépő GnRH-elválasztási zavar a *hypothalamohypophysealis rendszer* **pre- és perinatalis** *deszenzibilizációjának* következménye, melyet egy *korai androgénexpozíció* okoz. Ennek következtében átállítódik a hypothalamus *GnRH-pulzusgenerátora*: a női jellegű ciklikus elválasztás helyett a férfi szervezetre jellemző állandó GnRH-termelődésre áll be [1, 9, 34–36]. Ennek oka lehet pl. egy korai adrenarche vagy egy *congenitalis adrenalis hyperplasiát* (CAH-t) okozó 21-hidroxiláz-hiány [36]. Újabban kiterjesztik az androgénexpozíció jelentőségét a prepubertás-, ill. **pubertáskorra** is [37–39]. Egyes vélemények felvetik a **kisspeptinrendszer** szerepét is a PCOS patogenézisében [40].

A betegek 20–30%-ánál enyhe *hyperprolactinaemia* észlelhető [1, 9, 14], mely csökkent dopaminerg gátlásra utal. A prolaktinszint emelkedéséhez hozzájárulhat a magasabb ösztrogén- és androgénszint is. A hyperprolactinaemia – többek között – fokozza az endometriumrák kockázatát. Az endogén opioiderg tónus szintén megváltozik: az opioidantagonista naloxon PCOS-ben szenvedőknél nem emeli az LH-t, mint normális körülmények között [9].

Az elméletek jelentős része a **perifériás tényezők** szerepét emeli ki [1]. Mint már említettük, sok szerző szerint az **ovarium** s a **mellékvesekéreg androgén**képzésében szereplő citokróm *P450C17* enzimkomplexum (mely *17α-hidroxiláz- és 17,20-liáz*-aktivitással rendelkezik) zavarának van központi jelentősége a kórkép kialakulásában.

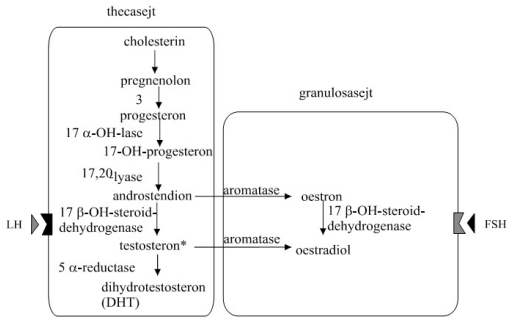


4. ábra. A három diagnosztikai alap-paraméter (hyperandrogenismus, policisztás ovarium-morfológia és idült anovuláció) főbb kombinációs lehetőségei, melyek meghatározzák a PCOS fenotípusait.

Az **ovariumok** androgéntermelése a két sejt, két gonadotropin modell alapján történik (**3. ábra**). Az emelkedett **LH**-elválasztás hatására PCOS-ben fokozódik a *17α-hidroxiláz* és *17,20-liáz* enzimek aktivitása, melyek az androgénképzés „*rate limiting*" lépését katalizálják [1, 9]. Az ovarialis hyperandrogenismus elsősorban a tesz**toszteron**szint emelkedésében nyilvánul meg: ez rendszerint nem haladja meg a normális kétszeresét (20–80 ng%). Ovarialis hyperthecosisban – ami e kórkép keretében szintén hozzájárulhat a hyperandrogenismushoz – ez az érték 200 ng%-ot is elérhet vagy meghaladhat. Azok, akik a PCOS ovarialis eredetét tételezik fel, **functionalis ovarialis hyperandrogenismus**ról (FOH) beszélnek, s ezt az állapotot az ovariumok fokozott LH-érzékenységének tulajdonítják [1, 9, 41]. A primer módon emelkedett intraovarialis androgéntermelés elméletét támogatja a *folliculusatresia*, *illetve -érésgátlás* fennállta is (domináns folliculus helyett sok kicsi éretlen folliculus és a granulosasejtek számának csökkenése észlelhető). Ez az *intraovarialis androgéntúlsúly* lenne ugyanis felelős a tüszőérés meggátlásáért. Mások szerint viszont ennek oka az *elégtelen FSH-szekréció*. Már kis adagú FSH-kezelés is képes csökkenteni az androgénszinteket, emelni az ösztradiolszekréciót, és kiváltani az ovulációt. Ritkán, más androgén hiperszekréciót kiváltó *enzimdefektusok* is kimutathatók az ovariumban (pl. 3β-OH-szteroid-dehidrogenáz-, 17-KS-reduktáz- vagy aromatázelégtelenség).

Az ovarialis kiindulást tételező egyes elméletek előtérbe helyezik a *granulosasejtbeli aromatizálási defectust* (ennek alapján egy PCOS-variánst is elkülönítenek), mások szerint a petefészek autokrin, illetve parakrin ellenőrzése borulna fel, pl. *inhibintúlsúly* révén, amely fokozza az androgénszekréciót – LH és IGF1 jelenlétében –, míg az *FSH-ét gátolja*. Az *activin* viszont *serkenti az FSH*-szekréciót, a folliculogenesist, a pancreas inzulinelválasztását, és gátolja a thecasejtek androgéntermelését. A *follistatin* egy activint kötő fehérje, amely az említett hatásokat gátolja [9].

Áttekintve az eddigi adatokat a petefészekműködés egyik alapvető zavarát, az **anovulációt** illetően, levonhatjuk azt a következtetést, hogy ez komplex mechanizmus eredménye: az LH-csúcs hiánya, az alacsony FSH- és ösztradiol-, a magas ösztron- és androgénszint egyaránt szerepel benne. Ezekhez járul még az ovarium kérgi részének a megvastagodása, mely feltehetően a tüszőrepedést mechanikusan is akadályozza. Fontosnak tartják az LH- és FSH-szekréció deszinkronizálódását (a normális ciklushoz képest), vala-



5. ábra. A petefészekhormonok termelődése (két sejt, két gonadotropin)

mint pulzatilitásuk megváltozását is. Létezik olyan vélemény, miszerint az ösztradiol alacsony szintje miatt nem alakul ki a minimális kritikus progeszteronszint, amely szükséges az ovuláció kiváltásához.

Ábramagyarázat: A *thecasejtek* gyakorlatilag csak *androgéneket* tudnak képezni, mert csak az erre szolgáló enzimgarnitúrákkal rendelkeznek, míg P450-aromatáz-expressiójuk minimális, ezért ösztrogénképzésre képtelenek. Ezzel szemben a *granulosasejtek*ben az androgénszintézishez szükséges enzimek nincsenek meg, rendelkeznek viszont aromatáz, 17β-OH-szteroid-dehidrogenáz, 3β-OH-szteroid-dehidrogenáz enzimekkel, így ezek *ösztrogénszintézisre* képesek. Az *LH* fokozza az *androgén*képzést a thecasejtekben, a gonádok és a mellékvesekéreg számára közös steroidogeneticus folyamat serkentésével. A thecasejtekben keletkező androgének *diffúzió* útján átjutnak a granulosasejtekbe (ezek a Sertoli-sejtek analógjai), ahol belőlük (főleg androsztendionból) *FSH* hatására *ösztradiol* szintetizálódik (a petefészkek szteroidogenezisének „két sejt, két gonadotropin" modellje szerint). Az *androgénképzést* intraovarialis *feedback* szabályozza, mely a *17α-OH-láz* és a *17,20-liáz enzimek* szintjén (mindkettő citokróm P450C17 enzim) valósul meg. Az androgén (tesztoszteron) és az ösztradiol gátolja, míg az *inhibin*, az *inzulin* s az *IGF1 fokozza* mindkét enzim aktivitását, vagyis az *androgénszintézist*. (Gyakorlati aspektus: a gonadotropinkezelésre rosszul reagáló meddő betegeknél GH-kezelést alkalmaznak, az IGF1 serkentésére.) A nagyfokú androgéntermelést kiváltó LH-hiperszekréció viszont kedvezőtlen: folliculusatresiát okoz (pl. PCOS-ben).

A **mellékvesekéreg** fokozott androgéntermelése, ami főleg a DHEAS emelkedését okozza, a PCOS-es betegek csak mintegy felénél, mások szerint csupán negyedénél észlelhető [1, 8, 14]. A másik – már említett – tény az, hogy *korai adrenarche* áll fenn, ugyanis az ilyen leányoknál a szeméremszőrzet már 8,5 éves kor előtt jelentkezik. A *hyperandrogen nők felének* kifejezett adrenarchéja van. Az ilyen betegeknél ACTH-terhelésre fokozott a 17-OH-progeszteron, a 17-OH-pregnenolon, DHEA, androsztendion képződése. Ez az *ACTH iránti fokozott érzékenység* következménye [1], *functionalis adrenalis hyperandrogenismusról* beszélhetünk. Ezt egyesek a fokozott kortizolclearance okozta csökkent kortizolszintnek tulajdonítják [9]. A gyenge mellékvesekéreg-eredetű androgének aktív *17β-OH-szteroidokká (tesztoszteron és DHT)* alakulnak részben már a thecasejtekben [1, 9], majd még inkább a *periférián* (a máj, a zsírszövet s a célszervek szintjén). A keringő tesztoszteron fele androsztendionból itt képződik, s a keringő dihidrotesztoszteron (DHT) 60%-a a plazmaandrosztendionból származik [1].

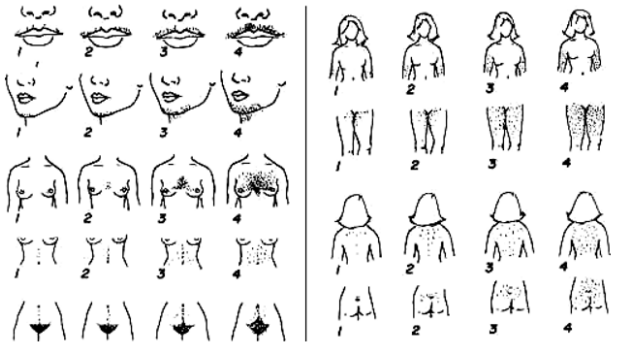
Az **endometrium** elváltozásait az utóbbi évek kutatásai kezdik kihangsúlyozni. Az idült anovuláció és az ismertetett hormonális eltérések komplex zavarokat okoznak az endometrium működésében. Ezek beágyazódási elégtelenségre, korai vetélésre, endometriumhyperplasiára és végső soron carcinomára vezetnek. A PCOS-ben szenvedők egy részénél a tartós anovuláció miatt *állandó ösztrogénhatás* áll fenn, *melyet nem ellensúlyoz progeszteronszekréció*, amint ez a normális ciklusok második felében (a szekretoros fázisában) történni szokott. Az állandó ösztrogénhatás és az ösztrogének meg az androgének iránti fokozott érzékenység (fokozott receptorexpresszió) magyarázza az endometrium hyperplasiáját, majd pedig rákos elfajulását. A beágyazódási időben ugyancsak fokozott a fenti receptorok expressziója, s ez idézheti elő a korai vetélést [9].

Klinikai tünetek. A bevezetőben említettek mellett ki kell emelnünk a gyakori *android* fenotípust s az *android jellegzetességekkel* bíró *gynoid* fenotípust. Máskor normális *gynoid* fenotípust találunk. Ez azt jelenti, hogy a kórkép klinikai megjelenése igen *változatos*: a normális fenotípusú, nem hyperandrogen, rendszeres ciklusú, de az echográfián polycystás ovariumúnak bizonyuló esetektől egészen a klasszikus, *Stein és Leventhal* által leírt tünetegyüttest mutató esetekig.

A bőrön a *szőrzet* változó mértékben férfias típusú, hypertrichosis vagy hirsutismus is kialakulhat. Jellemzésére a *Ferriman–Gallwey-pontrendszer alkalmas* [8], mely a szőrzet testtájak szerinti eloszlását és a szőrösödés intenzitását veszi figyelembe (6. ábra). Nőkön kórosnak számít a szőrösödés az orr alatt, az állon, a melleken (többnyire az emlőbimbó körül), a hason (főleg a linea alba mentén), a háton, a karokon, a combokon s a lábakon.

Gyakori az *acne*, a *seborrhoea* és a bőr megvastagodása.

Az *acnék* jelenléte a *Global Acne Grading System* segítségével jellemezhető. Az acne fokozatai:



6. ábra. Ferriman-Gallwey score. 9 testtájon értékeli 0-4 ponttal a szőrnövekedést. Ha az összpontszám meghaladja a 8-at, hirsutismusról beszélünk

- nincs: 0, comedo: 1, papula: 2, pustula: 3, cysta: 4 pont;
- testtájankénti szorzó: homlok 2x, jobb arcfél 2x, bal arcfél 2x, orr 1x, áll 1x, mell és hát 3x;
- értelmezése: a testtájankénti legsúlyosabb fokozatot a szorzószámmal összeszorozzuk, majd összeadjuk a 6 értéket, így megkapjuk a globális acnepontszámot. Alkalmas a kezelés eredményességének felbecsülésére is [8, 42].

Férfias típusú *kopaszodás* szintén jelentkezhet. Gyakori az elhízás, főleg a vállöv környékén. Az izomzat jól fejlett, a csontrendszer is rendszerint férfias aspektusú.

Az *obesitas*, a *hypertonia*, a *hyperlipoproteinaemia* elősegítik a szívbetegségek jelentkezését. Kezeletlen esetekben nem ritka a *szívinfarktus* (főleg a metabolikus szindróma szövődményeként).

Az emlők néha hypotrophiásak, máskor congestivek, feszülnek, és galactorrhoea is előfordulhat (utóbbi a *hyperprolactinaemia* miatt). Egyes vélemények szerint fokozott az *emlőrák* kialakulásának kockázata is [52].

A menstruációs zavarok rendszerint negatív irányúak (*oligo-, amenorrhoea*). Gyakran észlelhető praemenstruatiós szindróma és meddőség az anovuláció miatt. Az androgéntúlsúly következtében a clitoris és a nagyajkak hypertrophizálódnak. Kezeletlen esetekben feltehetően nő az *endometrialis rák* kockázata, főleg dohányosoknál [52].

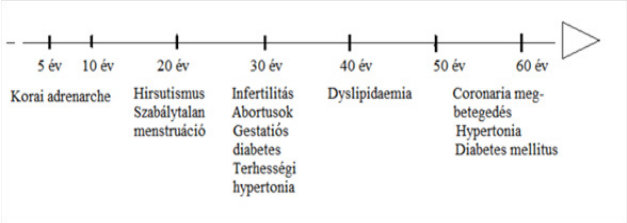
Neuropsychocomportamentalis zavarok jelentkeznek, melyek a hyperandrogenismusokban általában fellépnek: fokozott ingerlékenység, impulzivitás, depresszió, nehéz szociális adaptáció, kisebbségi komplexumok, nemi működési zavarok, sőt suicid tendencia is.

A PCOS más elváltozásokkal *társulhat*: congenitalis adrenalis hyperplasiával, Cushing-szindrómával, hyperprolactinaemiával, hypothyreosissal vagy androgéntermelő ovarium- vagy mellékvesekéreg-eredetű daganatokkal. Ilyenkor fennállnak az említett kórképek tünetei is. Ezek az állapotok tkp. *secundaer PCOS-ek*, amelyeket – a rotterdami kritériumok alapján – ki kell zárni a valódi PCOS fogalmából és diagnózisából.

A rotterdami kritériumrendszer szerint *4 fenotípust* különíthetünk el [42] (**2. táblázat**). Gyakorlatilag jelenleg is ez az elfogadott osztályozás.

A két, viszonylag újonnan bekerült fenotípus: a normális ovulációjú (C) és a hyperandrogenaemia/klinikai hyperandrogenismus nélküli (D) típus.

Ezek a fenotípusok a felsorolt 3 alapparaméter különböző mértékű és súlyosságú kombinációjának eredményei. Ezek további kombinációs lehetőségei, valamint a különböző PCOS-definíciók alapján vannak szerzők, akik 16 potenciális fenotípust különítenek el [44].



7. ábra. A PCOS életkorhoz kötött domináns megnyilvánulásai

2. táblázat. A PCOS fenotípusai a 2003-as rotterdami kritériumrendszer függvényében [43].

Paraméterek	Fenotípusok			
	A	B	C	D
Ovulációs zavarok	X	X		X
Hyperandrogenaemia/klin. hyperandrogenismus	X	X	X	
Polycystás ovarium morfológia	X		X	X

Paraklinikai és laboratóriumi vizsgálatok:

– Az egyik legfontosabb paraklinikai módszer a *nőgyógyászati* vizsgálat és ennek keretében a *transvaginalis echographia*. A szerzők jelentős része szerint ez a diagnózis alapvető feltétele, de nem kizárólagos, mert – mint az előzőekből kiderül – a B fenotípus kivétel (ebben nincs polycystás ovarium morfológia).

A rotterdami kritériumoknak megfelelő ultrahangkép [14, 43]:

- *legalább 12 drb. 2–9 mm átmérőjű folliculus* mindkét ovariumban (gyöngysorszerűen a kéreg alatt); az ultrahang azt is kimutatja, hogy hiányoznak az érett tüszők és a centralis *stroma hyperplasiás*;
- és/vagy fennáll a petefészkek megnagyobbodása (térfogat > 10 mL).

Az ultrahangkép akkor is diagnosztikus, ha csak az egyik ovarium felel meg ezeknek a kritériumoknak. Mindez csak fogamzásgátlót nem szedő nőkre érvényes [43].

A stroma méreteit megítélni nehéz, PCOS-ben a petefészek volumenének legalább 25%-át kell kitennie. Az ultrahangtechnikák fejlődésének köszönhetően, egyre pontosabban lehet a stromát lemérni, a cisztákat megszámolni és méretüket leírni [45]. Éppen ezért az új, magas felbontású készülékek esetén legalább 26 ciszta kimutatása szükséges a diagnózishoz. Virgókban a transvaginalis echographia helyett transabdominalis végezhető, de így csak a petefészkek volumene értékelhető biztonsággal [43].

Ha amenorrhoea áll fenn, *progesztontesztre normális* választ kapunk [1]. Néha, daganatgyanú esetén, egyéb imagisztikai eljárások (CT, MRI stb.) és ovariumbiopsia elvégzésére is szükség lehet.

Hormonmeghatározások [1] (**3. táblázat**): az FSH-t és LH-t általában a ciklus elején, annak 2.–4., mások szerint 3.–8. napja közt mérjük:

– *LH* rendszerint *magas* (pl. 20-30 NE/L, 5–25 NE/L normálértékek esetén), de ovulációs csúcs nem következik be;

– az *FSH* normális vagy csökkent; így az *LH-FSH arány megnövekszik*, 2-3 körül van; a 2,5-3 feletti érték 60–70%-ban észlelhető, főleg a sovány PCOS-es nőknél [8];

– LHRH-próbára az LH fokozottan válaszol;

– *PRL*-szint az esetek 20–30%-ában enyhén (a normálérték kétszereséig) *emelkedhet*; oka feltehetően az androgének perifériás aromatizációja során keletkező ösztronszint-emelkedés;

– az *SHBG*-szint *csökken* (az inzulin s a szabad androgénszint emelkedése gátolja a májban az SHBG termelődését), s ezért is emelkedik a szabad, aktív androgénszint; mérése nem feltétlenül szükséges [14];

– az androgének közül elsősorban a *plazmatesztoszteron emelkedik* (norm.: 0,2–0,8 ng/mL, de a páciensek *60-80%-ában* > 0,7 ng/mL, ill. 2,42 nmol/L, de akár 4,5 ng/mL fölé is emelkedhet), főleg a *szabadtesztoszteron* nő (magyarázatát l. előbb) – gyakran csak az utóbbi értéke nő meg, ezért meghatározását rutinszerűen el kell végezni, ezzel igazoljuk a hyperandrogenaemiát; a tesztoszteronszint nem csökken DXM-szuppresszióra [1]; nagyon magas szint (> 2 ng/mL, azaz 6,9 nmol/L) esetén hormontermelő daganatra kell gondolni [14];

– a *szabadtesztoszteron-szint helyett* kiszámolhatjuk a *szabadandrogén-indexet*: összteszteszteron x 100/SHBG (azonos mértékegységben, ng/dL-ben, 10 fölött magas);

– az *androsztendion* szintje is emelkedik: >2,45 ng/mL, ill. 8,55 nmol/L [14];

– a *DHEAS* szintje ugyancsak *megnőhet, >2,48 μg/mL, ill. >7 μmol/L* [14] (a vizeletben is), de csak mérsékelten, az esetek mintegy 25%-ában. Mivel csaknem kizárólag mellékvesekéreg-eredetű, magas szintje (> *7 μg/mL, azaz 18,9 μmol/L*) mellékvese-daganatra utal [14]. A *17-KS értéke 18 mg/24 h felett* van (az A+E, androsteron+etiocholanolon emelkedik). Az androgénszint nem függ szorosan össze az androgenizációs tünetekkel – ezek, egyesek szerint, inkább egy androgénmetabolittal, a *3α-androsztendiollal és glucuronidjával* vannak kapcsolatban [1];

– az *ösztradiol* a follicularis *középfázis* értékei körül van (normálértékek: 0,11–0,33 mmol/L, illetve 0,29–0,84 mmol/L a follicularis, ill. a lutealis fázisban, míg az ovuláció idején 0,58–1,28 mmol/L-ig emelkedik). A plazma *ösztronszintje magasabb*, így az E_1/E_2 arány megnő. A magas ösztronszint az androgének fokozott perifériás konverziójának tulajdonítható, mely a zsírszövet szintjén aromatáz hatására történik. Az ösztron prekurzora az androsztendion, mely csak kismértékben kötődik fehérjékhez, s így a konverzió számára jobban hozzáférhető. Az ösztradiol előanyaga viszont a tesztoszteron, mely nagyrészt (90%-ban) fehérjéhez (SHBG-hez) kötődik, így az aromatizáció számára kevéssé hozzáférhető [1]; a konverzió aránya párhuzamos a testsúlyemelkedéssel;

– az ovuláció elmaradása miatt a *progesztonszint* a vérben *alacsony* (normálisan: 1,1–4,1 a follicularis, 11–35 nmol/L a lutealis fázisban) [1]; a ciklus 21.–25. napján mért normális *progesztonszint* már ovulációra utal;

– a *Müller-cső-gátló hormon* emelkedett PCOS-ben szenvedő nők 70–90%-ában. 10 ng/mL feletti érték a betegek 97%-ában fordul elő, szintje korrelál a

hyperandrogenismussal, az LH értékével [46], de az inzulinrezisztenciával nem [47]. Az AMH-szint csökkenése kezelés alatt a fertilitás helyreállásának prognosztikai jele, de a 10 ng/mL feletti AMH-szintek a hiperstimuláció veszélyét jelzik [46];

– amenorrhoea esetén, diagnosztikai célra, elvégezhető *egy gesztagén- vagy progeszteronteszt*, egy esetleges terhesség kizárása után: pl. 2x5 mg medroxiprogeszteron acetátot adunk 5–8 napig, majd elhagyjuk – pár nap múlva megvonásos vérzés következik be; magyarázata: az előzetes ösztrogénhatás alatt levő endometrium szekréciós állapotba kerül, ami a megvonáskor lelökődik. Ha nem jön létre vérzés, az azt jelenti, hogy nem volt előzetes ösztrogénimpregnáció és az amenorrhoea centrális, ovarialis vagy méheredetű [14];

– emelkedhet a *thrombocytaszám* is, valamint a *ferritin*szint (utóbbi oka a fokozott vasraktározás, ami fokozza az inzulinrezisztenciát, és gátolja az izmok glükózfelvételét) [42];

– végül, de nem utolsósorban, meg kell említenünk a gyakori *hyperinsulinaemiát*, mely az *inzulinrezisztencia* következtében alakul ki, és alapvető szerepet játszik a PCOS létrejöttében. Ennek ellenére, az *inzulinrezisztencia kimutatása* (pl. éhomi glükóz/inzulin arány, mely < 0,25, vagy a HOMA-index meghatározása) *nem lett diagnosztikai kritérium*. A klinikumban inkább a metabolikus szindróma kimutatására használt paramétereket vesszük figyelembe (**1. táblázat**).

A hormonális eltérések még nyilvánvalóbbak, ha a PCOS-es betegeket *elhízott és nem elhízott* csoportokra osztjuk. Az elhízottaknál kifejezettebb a hyperinsulinaemia, a szabad tesztoszteron és az ösztron emelkedése, és alacsonyabb az LH, az SHBG, az IGFBP1 (IGF-binding protein-1) és a GH szintje, mint a sovány alcsoportnál [48–50]. A hormonszintek kapcsolatban vannak a klinikai megnyilvánulásokkal is: a rendszeres havi vérzésű PCOS-es betegek LH-, FSH-, tesztoszteron-, androsztendion- és inzulinszintjei alacsonyabbak, mint az oligo- vagy amenorrhoeásoké.

Elkülönítő kórisme. Minden hyperandrogenismussal járó kórképtől, így:

– *hyperthecosistól* (itt kifejezettebb az androgéntúlsúly, gyakoribb a virilismus);

– *congenitalis adrenogenitalis hyperplasia (CAH) klasszikus formájától*: nem ritkán PCOS mellett adrenalis androgéntúlsúly is fennáll; ilyenkor nagyon nehéz, olykor egyenesen lehetetlen eldönteni, melyik androgéntermelés az elsődleges; a gyenge androgének – pl. DHEAS – felszaporodása mellékvesekéreg-eredetre utal; Cushing-szindróma tüneteinek fennállása szintén mellékvesekéreg-eredet mellett szól. Fontos a plazmatesztoszteron-szint s a 17-KS összehasonlítása is (előbbi PCOS-re, utóbbi erős felszaporodása mellékvesekéreg-eredetre utal) [1]; klasszikus CAH esetén számítani kell egyidejű mellékvesekéreg-elégtelenség fennállására;

– *a late onset CAH (azaz a nemklasszikus congenitalis adrenalis hyperplasia – NCAH)* kizárására elengedhetetlen a *17-OH-progeszteron* meghatározása [14], lehetőleg a follicularis fázisban, reggel 8 órakor mérve: ha ennek értéke < 2 ng/mL, mások szerint < 1,7 ng/mL, az NCAH kizárható; kétes esetekben szintetikus *ACTH*-val (Synacthen[R], Cortrosyn[R]) gyors stimulációs teszt végezhető (ACTH adagja: 0,25 mg iv., a cortisol s a 17-OH-progeszteron szérumszintjét 0, 30 és 60 percre határozzuk meg; normális körülmények között a stimulált 17-OH-progeszteron értéke

3. táblázat. PCOS-es betegek hormonprofilja [1, 43]

Hormon	Változás iránya	Hormon	Változás iránya
LH/FSH arány	↑	SHBG*	↓
Szabad és teljes tesztoszteron	↑	**progeszteron**	↓
Androsztendion	↑	pregnandiol	↓
DHEAS	↑	**ösztradiol**	**középérték körül**
Ösztron	↑		
Inzulinszint	↑		
Prolaktin	↑ (~30%)		
Inhibin	↑		
AMH[1]	↑		

[1]Müller-cső-gátló hormon; * sex- (steroid-) hormone-binding globulin (nem hormon, de szérumszintje befolyásolja a nemi hormonok szabad, aktív frakcióját)

< 3,2 ng/mL; ha meghaladja a 100 ng/mL-t, az klasszikus CAH-ra utal, ha 10–100 között van, akkor NCAH-ra, míg 16 alatt heterozygosist vagy normális állapotot jelent [51]. Mint látható, 10–16 ng/mL intervallumnál átfedés van a két utolsó kategória között. Az eredmények kiértékelésénél természetesen az adott laboratórium saját referencia-értékeit kell figyelembe venni. Az ACTH-stimulációs próbán kívül a DXM-szuppressziós tesztek is alkalmazhatók a kórisme tisztázására. A *DXM-szuppresszió* normálértékei egészséges nőknél: szabad tesztoszteron < 27 pmol/L, DHEAS < 70 μg/dL;

– *androgéntermelő ovarium- vagy mellékvesekéreg-eredetű daganatoktól*: így az ovariumtumorok közül az *arrhenoblastoma* (fiatal leányoknál), a lipoid daganat és a hilussejtes tumor (utóbbi főleg postmenopausában) gyakoribbak; gastrointestinalis tumormetastasisok is okozhatnak az ovariumokban androgéntermelést; ha a *tesztoszteronszint > 2 ng/mL*, ovarialis androgéntermelő daganat kizárandó [14]; a *mellékvesekéreg-eredetű daganatok* kizárására a DHEAS és a 17-OH-progeszteron alap-, ACTH-stimulációs és DXM-szuppressziós értékei szolgálhatnak;

– *hypothyreosistól*, mert az FT4 csökkenése a negatív *feedback* megszűnésével nemcsak a TSH, hanem a TRH emelkedésére is vezet, ami hyperprolactinaemiát okoz, ez pedig képes növelni a petefészkek androgéntermelését;

– *Cushing-szindrómától*;

– *idiopathiás hirsutismustól*;

– *gyógyszerhatásra* kialakuló virilismustól (*androgének, anabolicumok, egyes progesztagének, pl. danazol, valamint phenytoin, fenotiazinok, minoxidil, diazoxid, metopyron* tartós használata stb.).

Gyakorlati diagnosztikai teendők (*Szabolcs*, 1997, id. [1]):

– hirsutismustól mentes ovuláló betegek esetében: különösebb teendő nincs;

– hirsutismusos ovuláló betegeknél: tesztoszteron-, androsztendionvizsgálat (ezek emelkedettek);

– hirsutismusos nemovuláló betegnél, rendetlen ciklussal: cortisol-, tesztoszteron-, DHEA-, prolaktinszint meghatározása, ACTH-próba, DXM-szuppresszió.

Elkülönítendő ugyanakkor [1]:

– *primaer ovarialis elégtelenségtől* (FSH emelkedett, ösztrogének csökkentek);

– *secundaer*, hypothalamohypophysealis laesio okozta petefészek-elégtelenségtől;

– *Asherman-szindrómá*tól: normális nemihormon-szintek, az amenorrhoea nem válaszol ösztroprogesztagénpróbára, hysterosalpingographia tisztázza a diagnózist.

Szövődmények. Endometriumhyperplasia, ami *endometrialis carcinomát* válthat ki. Ennek oka egyrészt az, hogy az endometrium tartósan ki van téve a *progeszteron által nem ellensúlyozott ösztrogénhatás*nak, másrészt a nagy mennyiségben termelődő *ösztron*nak lehet carcinogen hatása [1]. Ezért lényeges, hogy megfelelő kezeléssel *rendszeresen váltsuk ki az endometrium lelökődését*, s ugyanakkor ellenőrizzük (fizikálisan, illetve kenettel) az esetleges transzformáció lehetőségét. Az *infertilitás* szokványos komplikáció [1], ide sorolják a korai vetéléseket is.

Az elhízás s a súlyfelesleggel, inzulinrezisztenciával, hyperandrogenismussal járó anyagcserezavarok, így a *metabolikus szindróma, a 2TDM, a kardiometabolikus veszélyeztetettség*, bizonyos esetekben csontritkulás, mind itt említhető meg, noha ezek részletezése nem tartozik szorosan a témánkhoz.

Egyesek szerint gyakoribb az *emlőrák*, sőt, egyéb daganatok jelentkezése is. Azt külön ki kell emelni, hogy a *nagy adagban, tartósan alkalmazott szisztémás progesztagénkezelés az emlőrák kockázatát fokozza* [52].

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Szántó Zsuzsannának az ábrák jelentős részének elkészítéséért.

Irodalom

1. Kun IZ. Klinikai endocrinologia. Erdélyi Múzeum Egyesület, Kolozsvár; 2000. p. 421–30, 296–303.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am. J. Obstet. Gynecol. 1935; 29:181–91.
3. Geisthövel F, Rabe T. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) – an extended critical analysis. Reprod. Biomed. Online. Elsevier; 2007;14:522–35.
4. Stracquadanio M, Ciotta L. Metabolic Aspects of PCOS. Cham: Springer International Publishing; 2015; 5-20
5. Cobin R, Futterweit W, Nestler J, Reaven G, Jellinger P, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. Endocr. Pract. 2005;11:125–34.
6. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2006;20:281–92.
7. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 1. Endocr. Pract. 2015;21:1291–300.
8. Lakatos P, Gimes G, Speer G. A PCOS klinikai képe felnőttben. In: Lakatos P, Speer G, editors. Policisztás ovarium szindróma. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2009. p. 47–66.

9. Speer G. A PCOS patogenezise és epidemiológiája. In: Lakatos P, Speer G, editors. Policisztás ovarium szindróma. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2009. p. 29–46.
10. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. Eur. J. Endocrinol. 2014;171:P1–29.
11. Dimitriadis GK, Kyrou I, Randeva HS. Polycystic Ovary Syndrome as a Proinflammatory State: The Role of Adipokines. Curr. Pharm. Des. 2016;22:5535–46.
12. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, Cherchi PL, Dessole S. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. Arch. Gynecol. Obstet. 2017;296:405–19.
13. Morrison SA, Goss AM, Azziz R, Raju DA, Gower BA. Peri-muscular adipose tissue may play a unique role in determining insulin sensitivity/resistance in women with polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. Oxford University Press; 2016;32:185–92.
14. Borsos A, Jakab A. Polycysticus ovarium szindróma. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh Gy RK, editors. Az endokrin és anyagcsere-betegségek Gyak. kézikönyve. Medicina, Budapest; 2011. p. 388–92.
15. Kun IZ, Szántó Z. Neuroendocrinologia. Kolozsvár: Erdélyi Múzeum Egyesület; 2012.
16. Kun IZ, Szántó Z. Mi változott a metabolikus szindróma értelmezésében , diagnózisában és kórtanában az utóbbi huszonöt évben ? Orvostudományi Értesítő. 2013;88:53–68.
17. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Kalofoutis A, Creatsas G. Increased levels of serum advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2005;62:37–43.
18. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Kandaraki E, Piouka A, Papavassiliou AG, et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Clin. Endocrinol. (Oxf). 2008;69:634–41.
19. Charikleia C, Frangiskos E, Sarantis L, Christina P, Christos A, Evangelos M, et al. Strong and positive association of Endothelin-1 with AGEs in PCOS: A causal relationship or a bystander? Hormones. 2011;10:292–7.
20. Tantalaki E, Piperi C, Livadas S, Kollias A, Adamopoulos C, Koulouri A, et al. Impact of dietary modification of advanced glycation end products (AGEs) on the hormonal and metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Hormones (Athens). 13:65–73.
21. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. Environ. Health Perspect. 1996;104 Suppl 4:715–40.
22. Akın L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. Acta Paediatr. 2015;104:e171–7.
23. Eslami B, Rashidi BH, Amanlou M, Lak TB, Ghazizadeh M, Haghollahi F, et al. The Association Between Bisphenol A and Polycystic Ovarian Syndrome: A Case-Control Study. Acta Med Iran. 2017;55:759–64.
24. Tarantino G, Valentino R, Somma C Di, D'Esposito V, Passaretti F, Pizza G, et al. Bisphenol A in polycystic ovary syndrome and its association with liver-spleen axis. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2013;78:447–53.
25. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Patsouris E, Korkolopoulou P, Panidis D, Pawelczyk L, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end-products (AGEs) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries. Histochem. Cell Biol. 2007;127:581–9.
26. Garg D, Merhi Z. Advanced Glycation End Products: Link between Diet and Ovulatory Dysfunction in PCOS? Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2015;7:10129–44.
27. Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Tracey R, Haque MM, Skinner MK. Transgenerational Actions of Environmental Compounds on Reproductive Disease and Identification of Epigenetic Biomarkers of Ancestral Exposures. Shioda T, editor. PLoS One. Public Library of Science; 2012;7:e31901.
28. López de Alda MJ, Barceló D. Determination of steroid sex hormones and related synthetic compounds considered as endocrine disrupters in water by liquid chromatography–diode array detection–mass spectrometry. J. Chromatogr. A. Elsevier; 2000;892:391–406.
29. Gervais G, Bichon E, Antignac J-P, Monteau F, Leroy G, Barritaud L, et al. Differential global profiling as a new analytical strategy for revealing micropollutant treatment by-products: Application to ethinylestradiol and chlorination water treatment. Chemosphere. Pergamon; 2011;83:1553–9.
30. Da Ros CT, Graziottin TM. Environmental Issues Resulting in Hypogonadism in Brazilian Men. Bioenvironmental Issues Affect. Men's Reprod. Sex. Heal. Elsevier; 2018. p. 33–40.
31. Rasgon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. J. Clin. Psychopharmacol. 2004;24:322–34.
32. Kun IZ, Szántó Z, Kun I, Kolcsár M. Konvencionális és atípusos antipszichotikumok okozta metabolikus szindróma. Orvostudományi Értesítő. 2017;90:7–18.
33. Saydam B, Yildiz B. Gut-Brain Axis and Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome. Curr. Pharm. Des. 2016;22:5572–87.
34. Abbott DH, Nicol LE, Levine JE, Xu N, Goodarzi MO, Dumesic DA. Nonhuman primate models of polycystic ovary syndrome. Mol. Cell. Endocrinol. Elsevier Ireland Ltd; 2013;373:21–8.
35. Dumesic DA, Goodarzi MO, Chazenbalk GD, Abbott DH. Intrauterine environment and polycystic ovary syndrome. Semin. Reprod. Med. 2014;32:159–65.
36. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, et al. Ovarian hyperandrogynism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: Evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994;79:1328–33.
37. Rosenfield RL. Adolescent anovulation: Maturational mechanisms and implications. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013;98:3572–83.
38. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Helm KD, et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: Evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007;92:430–6.
39. van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. Hum. Reprod. 2004;19:383–92.
40. Witchel SF, Tena-Sempere M. The Kiss1 system and polycystic ovary syndrome: lessons from physiology and putative pathophysiologic implications. Fertil. Steril. 2013;100:12–22.

41. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Endocr. Rev. The Endocrine Society; 2016;37:467–520.
42. Speer G, Lakatos P. A PCOS diagnózisa. In: Lakatos P, Speer G, editors. Policisztás ovarium szindróma. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2009. p. 67–72.
43. Azziz R. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature. J. Clin. Endocrinol. Metab. Oxford University Press; 2006;91:781–5.
44. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Position Statement: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. JCEM. 2006;91:4237–45.
45. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. Hum. Reprod. 2011;26:3123–9.
46. Tal R, Seifer DB, Khanimov M, Malter HE, Grazi R V, Leader B. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. Am. J. Obstet. Gynecol. Elsevier Inc; 2014;1–8.
47. Cassar S, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE, Harrison CL, Strauss BJ, et al. Polycystic ovary syndrome and anti-Müllerian hormone: role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2014;
48. Insler V, Barash A, Shoham Z, Koistinen R, Seppala M, Hen M, et al. Overnight secretion pattern of growth hormone, sex hormone binding globulin, insulin-like growth factor-1 and its binding protein in obese and non-obese women with polycystic ovarian disease. Isr. J. Med. Sci. 1994;30:42–7.
49. Prelević GM, Wurzburger MI, Balint-Perić L, Ginsburg J. Twenty-four-hour serum growth hormone, insulin, C-peptide and blood glucose profiles and serum insulin-like growth factor-I concentrations in women with polycystic ovaries. Horm. Res. Karger Publishers; 1992;37:125–31.
50. Kun IZ, Kun I, Kun IZJ. Metabolikus szindróma , diabetes mellitus és a rosszindulatú daganatok. Orvostudományi Értesítő. 2015;88:7–18.
51. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. The Endocrine Society; 2010;95:4133–60.
52. Bajnok L, Kemény J, Molnár M, Sipos M, Speer G, Tabák R, et al. A PCOS szövődményei. In: Lakatos P, Speer G, editors. Policisztás ovarium szindróma. Semmelweis Kiadó, Budapest; 2009. p. 130.