

## A leggyakoribb kórkép az endokrin ambulancián – röviden a policisztás petefészek szindrómáról és népegészségügyi jelentőségéről

Dr. Várbíró Szabolcs, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

A nőgyógyászati endokrin ambulanciákon a betegek többsége policisztás petefészek szindróma (PCOS) gyanúja miatt jelentkezik. Jelen összefoglalóban a költség-hatékony gyógyítás szempontjára fókuszálva elemzem a diagnosztikát és a terápiát. A gyanú indokolatlan felvetése sok felesleges vizsgálatot von maga után. A betegek mielőbbi anyagcsere egyensúlyának biztosítása azonban a későbbi szív-érrendszeri és anyagcsere betegségek esélyét csökkenti, a fertilitás esélyét pedig javítja. Figyelembe véve a PCOS 5-8%-os gyakoriságát, ennek már népegészségügyi vonatkozása is számottevő.

*Polycystic ovary syndrome is the most common cause of outpatient referral in gynaecological endocrinology. In this summary, diagnostics and therapy are reviewed with regards to cost-effective medicine. Unsubstantiated suspicion of the disease results in many unnecessary examinations and costs. PCOS patients however require adequate therapy to reach a metabolic balance as soon as possible – thereby increasing fertility rate and decreasing cardiovascular and metabolic disorders in the future also. The 5-8% incidence of PCOS means that this is a current epidemiological problem in Hungary.*

### BEVEZETÉS

A nőgyógyászati endokrin ambulanciák leggyakoribb kórképe a policisztás petefészek szindróma (PCOS), a hölgyek 5-8%-át érintheti [1]. A metabolikus szindróma fogamzóképes nőkben jelentkező formájának is tekintjük, így az esztétikai problémán, a fokozott szőrnövekedésen túl a későbbi morbiditás-mortalitás, munkavégző képesség szempontjából illetve a meddőségi kezelése során is számolnunk kell vele.

A policisztás petefészek szindróma definíciója a „rotterdam” kritériumok [1-5] alapján az alábbi hátról legalább kettő kritérium teljesülése esetén mondható ki (az ESHRE és az ASRM 2003-as konszenzus):

- oligo- és/vagy anovuláció (33-35 napnál hosszabb ciklus, vagy a menstruáció hiánya, amenorrhoea);
- hiperandrogén állapot klinikai tünetei (Ferriman – Gallwey score alapján, testtájanként értékelve) illetve labor jelei (részletesen alább kifejtve)
- policisztás petefészek ultrahangos morfológia (mindkét

oldalon subcorticalisan legalább 12 db, 2-9 mm-es folliculus a petefészekben, domináns folliculus nélkül).

A primer okok kizárása mellett, melyek a következők: hipotalamikus amenorrea; hiperprolaktinémia, elsődleges ovariális elégtelenség (korai petefészek kimerülés szindróma, menopauza precox); kongenitális adrenális hiperplázia (CAH); Cushing kór vagy szindróma; androgénszekretáló tumorok; külső androgénhatás (pl.: sportolóknál); hipo- és hipertireózis; súlyos inzulinrezisztenciával járó szindrómák.

A fentiekből adódik, hogy négy különböző fenotípust különítünk el a kritériumok teljesítésének megfelelően: egy komplett (mindhárom tünetet teljesítő) és három inkomplett formát. Az újabb, 2006-os ajánlás a hiperandrogén állapotot a szindróma kötelező kritériumaként határozza meg [1-3], szűkítve a tévesen PCOS besorolású hölgyek csoportját – azonban a gyakorlatban a rotterdami kritériumokat használják szélesebb körben.

A primer okok vizsgálata az első endokrin kivizsgáláskor előnyös, ha megtörténik. Gyakran halasztják el a gyermekvállalás időszakára a hormonhátér részletes kivizsgálását. Ennek hátránya az, hogy a metabolikus paraméterek folyamatosan romolhatnak úgy, hogy a beteg tüneteit a gyakran alkalmazott fogamzásgátló kezelés elfedi, javítja [4].

### DIAGNOSZTIKA / DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKA

A rutin nőgyógyászati kivizsgálás során kikérdezzük a beteget a cikluszavar vonatkozásában, figyelhetünk a hiperandrogén tünetekre, illetve a folliculáris fázis végén végzett nőgyógyászati (lehetőség szerint hüvelyi) ultrahang vizsgálat jellegzetes képére, azaz mindkét ovariumban a cortex alatt legalább 12, 2-9 mm-es folliculus látható, domináns folliculus nélkül. A "rotterdam" kritériumoknak ez utóbbi a gyenge pontja. Sok beteg tévesen kerül policisztás petefészek szindrómás besorolásra multifolliculáris petefészek szerkezete miatt [4]. Gyakran vagy nem a megfelelő ciklusszakban készült az ultrahang (ezt sokszor csak sorozat-ultrahang vizsgálattal tudjuk igazolni, ha van tüszőérés, de rendszertelen a menstruáció), vagy a multifolliculáris szerkezetet diagnosztizálják policisztásként. Alapvető különbség, hogy multifolliculáris szerkezet esetén az egyik oldalon mindig, illetve a legtöbb ciklusban található domináns folliculus, igazolva a tüszőérés jelenlétét. A helyzetet nehezíti, hogy policisztás petefészek szindrómásokban is vannak ovulációs ciklusok, de jellemzően a ciklusok többsége anovulációs. Ha valaki nem hiperandrogén, kissé rendszertelen-

nül menstruál vagy rendszeresen menstruál, de például mediterrán típusként fokozott szőrnövekedést látunk és multifollikuláris petefészkek szerkezete van, könnyen minősítik PCOS-nak, majd ezt követően jelentős pénzt, időt és energiát kell arra fordítanunk, hogy ezt kizárjuk – sokszor a beteg orvostól orvosig vándorolva keres valakit, aki "jövőhagyja" a diagnózist és kezeli.

Ha a hiperandrogén állapot gyanúja felmerül, részletes laborvizsgálatot végzünk [1-5]. Jellemzően az LH/FSH arány megfordul, a szokásos 1:2-3 helyett LH túlsúlyt találunk a ciklus 2-5. napjai között. A differenciáldiagnosztika részeként ismernünk kell a prolaktin, kortizol szinteket, a pajzsmirigyfunkciót, az alap anyagcsere paramétereket (máj-vesefunkció, ionok, vérzsírok), a cukoranyagcsere állapotát (75 grammos cukorterhelés cukor és inzulin szintekkel), illetve gyakori a D-vitaminhiány is. Lényeges a hiperandrogén állapot pontosításaként az egyes androgén frakciók vizsgálata (az össz- és szabad tesztoszteronszint, SHBG, DHEAS, androsztendion), az ösztadiol, illetve CAH gyanúja esetén a 17-OH-progeszteronszint meghatározása.

## A DIAGNOSZTIKA KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI SZEMPONTJAI

A laborvizsgálatokkal kapcsolatban meg kell jegyeznünk, hogy költségesek. A betegeknek ez a diagnózis általában jelentős lelki terhet ró, az egészségességükről nehezen meggyőzhetőek, még adekvát kivizsgálás mellett is. Ezért a klinikai tünetek említett félreértelmezése betegenként több tízezer forintos felesleges költséget generál. Ugyanakkor a metabolikus szindróma és a cukorbetegség, illetve előállapotainak korai felismerése költséghatékonyabb, mint a kialakult és rögzült betegségek és szövődményeik kezelése. Ha a valóban PCOS betegeket a felismeréskor kivizsgáljuk és a gyermekvállalási szándék idején már csak aktualizáljuk a kivizsgálást és a ciklus beállításával kell foglalkoznunk, akkor közel fél-egy évvel hamarabb vállalhat gyermeket egy átlagos beteg, illetve egészségesebben, túlsúlyától szabadon kezdi a terhességet, amely így kevésbé lesz szövődményes; jelentősen csökken a vetélés, és a terhességi cukorbetegség (GDM) esélye, illetve annak súlyossága. Ez a preventív szemlélet családonként plusz egy megszülető gyermeket is jelenthet – beleértve az elkerült vetéléseket és a korábban megvalósuló gyermek-áldást! A későbbi életévekben kezdődő cukorbetegség és metabolikus szindróma is megelőzhető, vagy legalább néhány évvel késleltethető – többszörösen visszahozva a korai befektetést nem csak egészség-nyereségben (quality adjusted life years, QALY) számolva, hanem költség-ráfordítás szempontjából is. A legtöbb egészségügyi intézmény korlátozza a hormonlaborok elérhetőségét éppen költségességük miatt, ezért ezt a betegek nagy része magán laborokban fizetős szolgáltatásként tudja elérni. Ennek eredményeként sokszor részleges információk alapján kell felépítenünk a terápiát, amely így lehet hiányos is. Ennek árát a későbbi célszervi szövődmények kezelésekor természetesen sokszorosan megfizetjük.

## TERÁPIA

Miután az anovuláció egyéb okait kizártuk, illetve kezeltük, a PCOS terápiáját a kivizsgálás eredményeinek megfelelően kombináljuk.

A nőgyógyászati kezelés megkezdése előtt – a fogamzási szándéktól függetlenül – először a „belgyógyászati” hormoneltérések korrekcióját javasolom. Ennek oka a már említett célszervi károsodások megelőzésén túl, hogy a betegek jelentős részében ezen eltérések rendezését követően nem marad nőgyógyászati panasz sem, vagy ha igen, akkor kisebb gyógyszeradaggal kezelhetővé válik.

Ennek megfelelően a PCOS-ban is gyakran jelenlévő mérsékelt hiperprolaktinémia bromocryptinnel, intolerancia esetén quinagoliddal rendezhető [3]. A gyakori D-vitaminhiány korrekciója javasolt, gyermekvállalási szándék esetén 100 nmol/L, egyébként 75 nmol/L szintre. 100 nmol/L anyai D-vitaminszint esetén a megszülető újszülött D-vitamin ellátottsága is megfelelő, így a vitaminhiány okozta egészségkárosodással sem kell számolnunk [1, 4, 6]. A mellékvese túlműködésének gyanúja gondosabb kivizsgálást igényel, de ennek negativitása esetén (CAH, adenoma, karcinóma stb. kizárása után) kis adagú medrol kezelés része lehet a terápiának [1, 3]. Gyermekvállalási szándék esetén a gyakran szubklinikus pajzsmirigy-alulműködés optimalizálása is javítja az esélyeket. A legvitatottabb a cukor- és inzulinanyagcsere vizsgálata, és korrekciójának szükségessége. Egyes vélemények szerint csak a manifeszt cukoranyagcsere eltérés kezelendő, ha nem cukorbeteg, akkor nem kell kezelni. Mások automatikusan mindenkinél alkalmaznak antidiabetikumokat, leggyakrabban metformint – off-label, OGYI engedéllyel [1, 2]. Inzulin szint meghatározással végzett 75 grammos cukorterheléssel a betegek 65-75%-ánál találunk eltérést, azaz cukorbetegséget vagy ún. "inzulinrezisztenciát". Véleményem szerint utóbbi betegcsoport kezelése indokolt és költséghatékony. Ennek oka, hogy kombinált életmódi (diéta és mozgásterápia) és gyógyszeres kezelés segítségével a cukorbetegség és a metabolikus szindróma kivédhető vagy késleltethető. Emellett a terhességi szövődmények gyakorisága is jelentősen csökken: a vetélések esélye 58%-ról 11%-ra (azaz átlagos szintre) esik, illetve a GDM kialakulásának valószínűsége és súlyossága mérséklődik [7-9]. A terhesség alatti anyagcsere egyensúly a gyermekek későbbi cukorbetegségének és szív-érrendszeri problémáinak esélyét is csökkenti, az újszülöttek is egészségesebbek lesznek [7]. Ugyanakkor az indokolatlan kezelés csak a mellékhatások megjelenését (pl. hasmenés) vonja maga után. Tehát a megfelelő kivizsgálás teszi lehetővé az adekvát kezelést.

Az anyagcsere egyensúly elérését követően érdemes dönteni az antiandrogén kezelésről illetve a ciklusrendezésről [1-4]. Sokszor maga az anyagcsere egyensúly elérése rendezi a cikluszavart, vagy egyidejű fogamzásgátlási szándék esetén alacsonyabb hormontartalmú fogamzásgátló ke-

zelés elegendőnek bizonyul a panaszok rendezésére. A fokozott szőrnövekedésre a korábbi off-label alkalmazott finasterid és spironolacton mellett már elérhető az eflornitin lokális krém formájában, illetve hajhullás esetén a prednison tartalmú Alpicort plusz hajszesz.

Gyermekvállalási szándék esetén a myoinozitol-folsav kombinációt tartalmazó Inofolic, illetve a hamarosan forgalomba kerülő, fentiek mellett melatonin is tartalmazó Inofolic plusz monofollicularis tüszőérést eredményez, azaz túlstimulációt nem okoz, emellett előnyös hatású a cukoranyagcserére is [10-12]. Az aktív hormonkezelések első lépéscsője a PCOS-okban általában megbízható, tüszőérést eredményező és olcsó clomiphén citrát, majd a parenterálisan alkalmazható, nagyobb hormonterhelést jelentő és költségesebb FSH és HCG készítmények, ezeknél a túlstimuláció veszélye fennáll, szorosabb ellenőrzést igényelnek. A meddőségi kivizsgálások során a beteg eljuthat a diagnosztikus laparoscópiáig (pl. az átjárhatósági vizsgálat lezárt petevezetőket mutat vagy az IVF centrum kérése alapján), ennek kapcsán elvégezhető a petefészkek "drilling"-je – ez a sebészi ékrezekció napjainkban alkalmazott formája, mely a petefészkek kéregállományát elektrokoagulációval történő csökkentése révén az LH túlsúlyt mérsékli – aktív gyermekvállalási szándék esetén féligy évig javítja a petefészkek gyógyszeres stimulálhatóságát. Gyógyszeres kezelésre nehezen reagáló betegeknél a drilling napjainkban is indokolt lehet [1-4].

## A TERÁPIA KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI ÉS NÉPEGÉSZSÉGÜGYI VONATKOZÁSAI

Napjainkban a nők gyermekvállalási szándéka kitolódott. Sokan húszas éveikben egyáltalán nem akarnak gyereket. Az 1990-es évektől minden korcsoportban csökken a gyermekvállalási kedv, a 35 év feletti korcsoportban (ezen belül is gyakran 40 év felett!), tapasztalható csak növekedés. Bár ez a tendencia talán az elmúlt egy-két évben mérséklődött, de demográfiai szempontból most is meghatározó. Ezért kiemelten fontos, hogy a 35 év feletti nők optimális eséllyel vállalhassák a terhességüket – és a tendencia megfordításának egészségpolitikai szempontjain is gondolkodnunk kell. A PCOS hölgyek esetében ez kiemelten fontos: 30 éves kor alatt jóval ritkább és ezen belül is viszonylag enyhébb a vetélést okozó, gyermekvállalási esélyt legjobban rontó cukoranyagcsere zavar. Ugyanakkor 30-40 éves kor között ennek gyakorisága fokozatosan 20-40% közé emelkedik. Egy magyar asszony átlagosan egy gyermekkel kevesebbet hoz a világra, mint amennyit szeretne. Ha a PCOS nőknek a késői gyermekvállalási szándék mellett a rosszabb anyagcsere státusz és a későn kezdett terápia is rontja az esélyeit, akkor náluk ez az arány még rosszabb. Tehát a diagnosztika és a terápia szempontjából a korai felismerés, kezelés mellett fontos arról is meggyőzni őket, hogy fiatalabb korban vállaljanak gyermeket. Ugyanakkor a korai kezeléssel létrehozott anyagcsere egyensúly megelőzheti, későbbre tolhatja a cukorbetegség és a metabolikus szindróma megjelenését, növelve az egészségben töltött évek számát és a teljes életkilátást is.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Lakatos P, Speer G: Policisztás ovarium szindróma, Semmelweis Kiadó, 2009.
- [2] Konszenzus a metformin PCOS-ban való alkalmazásáról (II. Interdiszciplináris PCOS Konszenzus Konferencia, 2013.05.13.)
- [3] Leövey A, Nagy VE, Paragh Gy, Rácz K: Az endokrin és anyagcsere betegségek kézikönyve. Medicina, 2011; 71-84: Rácz K: Prolactinoma és hiperprolactinaemiás állapotok. 292-297: Halász Z. Mellékvese eredetű hyperandrogenismus. 379-403: Borsos A, Jakab A. Reprodukív endokrinológia; 403-414 Mezősi E. Endokrin kórképek és terhesség. 581-586 Baranyi É. Diabetes és terhesség.
- [4] Várbíró Sz: A policisztás petefészkek szindróma diagnosztikája és terápiaja, Magyar Orvos, 2013, 10:14-17.
- [5] Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, Hum Reprod, 2004, 19:41-47.
- [6] Thomson RL, Spedding S, Buckley JD: Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome, Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77:343-350.
- [7] Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP: MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes, N Engl J Med, 2008, 358:2003-2015.
- [8] Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M: Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: A systematic review, Metabolism, 2013, 62:1522-1534
- [9] Hickman MA, McBride R, Boggess KA, Strauss R: Metformin compared with insulin in the treatment of pregnant women with overt diabetes: a randomized controlled trial, Am J Perinatol, 2013, 30:483-490.
- [10] Colazingari S, Treglia M, Najjar R, Bevilacqua A: The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial, Arch Gynecol Obstet, 2013, 288: 1405-1411.
- [11] Minozzi M, Nordio M, Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013; 17:537-540.

[12] Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, Cela V. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary

syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29:375-379.

## A SZERZŐ BEMUTATÁSA



**Dr. Várbíró Szabolcs** PhD, Med. Habil., egyetemi docens, szülész-nőgyógyász, endokrinológus, hipertoniológus a Semmelweis Egyetem II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika endokrin munkacsoportjának vezetője. 2014-ben habilitált nőgyógyászati endokrin témában (Endokrin változások, eltérések hatása a női szervezet kerin-

gésélettani adaptációjára, az erek farmakológiai válaszkészségére normo- és hipertóniában). A Magyar Menopauza, Szülészet Nőgyógyászati Endokrin és Hypertonia Társaságok vezetőségi tagja. Több PhD és TDK hallgató védte meg disszertációját, szakdolgozatát, illetve dolgozik jelenleg is tudományos témavezetésével menopauza illetve, policisztás petefészek szindróma irányú kutatási témában. Összesített impakt faktora 93, idézettsége 350 feletti, Hirsch indexe 12.

## ***Jelentősen megnövekedett az érdeklődés a rezidensi helyek iránt***

**A kormány jelentős hangsúlyt fektet a rezidensek és a fiatal szakorvosok itthon tartására. Kiemelt kormányzati cél, hogy valamennyi, a szakorvosképzést Magyarországon megkezdni szándékozó fiatal bekapcsolódhasson a programba.**

Ennek érdekében 2015. július 1-jétől átalakult a szakorvosképzés rendszere, amelynek értelmében a rezidensek felmenő rendszerben nem egy-egy konkrét intézménnyel, hanem az Egészségügyi Nyilvántartási és Képzési Központtal (ENKK) szerződnek, és illetményük központi költségvetési forrásból kerül kifizetésre. Az intézkedés sikerét mutatja, hogy a kormányrendelet hatályba lépése óta minden eddiginél többen jelentkeztek a szakorvosi képzési rendszerbe, a jelentkezések száma ugrásszerű emelkedést mutat.

Az orvosképzést folytató egyetemek tájékoztatása szerint az idei évben várhatóan 835-en végeznek általános orvosi képzésben és összesen 1167 hely áll rendelkezésre a szakorvosi programban, amelyből június végéig 297-et be is töltöttek.

A beérkezett szándéknyilatkozatok alapján azonban elmondható, hogy míg a debreceni, pécsi és szegedi egyetemek régióiban szabad helyek maradtak, addig a Semmelweis Egyetem régiójában – főként Budapesten – túljelentkezés tapasztalható. A Semmelweis Egyetemen az idei évben végzős 350 főhöz képes mindeközéig összesen 520 fő jelezte a képzésbe történő bekapcsolódásának szándékát. A túljelentkezés kezelésére és a szakorvosi utánpótlás biztosítására, valamint annak érdekében, hogy lehetőség szerint valamennyi szakorvosképzésbe bekapcsolódni kívánó fiatal részt tudjon venni a képzésben, az emberi erőforrások minisztere a 2015-re meghirdetett még szabad keretszámok egy részének átcsoportosítását tartotta szükségesnek, ezért 30 százalékkal megemelte a Semmelweis Egyetem régiójának keretszámait.

Az új rendszer rendkívül kedvező mind az egészségügyi szolgáltatók, mind pedig a rezidensek részére, hiszen a július elsején életbe lépett jogszabály az ösztöndíjrendszer folytatása mellett tartalmazza a fiatal szakorvosok támogatását is, így a korábban végzett, de a szakorvosképzést eddig meg nem kezdett fiatalok részére is vonzó alternatíva.

Azok a szakorvosjelöltek, akik beléptek a kormányzat által 2011-ben indított, és azóta is minden évben folyamatosan meghirdetett Rezidens Ösztöndíj Programba, a jogszabály alapján garantált illetményen felül hiányszakmától függően további nettó 100, vagy 200 ezer forint ösztöndíjban részesülhetnek. Annak érdekében, hogy a Rezidens Ösztöndíj Programból kilépő fiatal szakorvosok jövedelme ne csökkenjen, a júliusban életbe lépő jogszabály szerint bruttó 151 000 Ft támogatásban részesülhetnek, amennyiben vállalják, hogy továbbra is itthon gyógyítanak.

*Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárság*