

A polycystás ovarium szindróma aktuális kérdései II: a hyperandrogenismus, az insulinrezisztencia és a meddőség kezelése

Kun Imre Zoltán¹, Kun Ildikó², Kolcsár Melinda³

¹Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Doktori Iskola

²Dentalin Kft., Budapest

³Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Farmakológiai és Klinikai Gyógyszerészet Tanszék

AUTHOR AFFILIATION

¹University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology
“George Emil Palade” of Tîrgu Mureş,
Doctoral School

²Dentalin Kft., Budapest

³University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology
“George Emil Palade” of Tîrgu Mureş,
Department of Pharmacology and
Clinical Pharmacy

CORRESPONDING AUTHOR

Kun Imre Zoltán

University of Medicine, Pharmacy,
Sciences and Technology
“George Emil Palade” of Tîrgu Mureş,
Doctoral School
Postal address: 540095 -Tîrgu Mureş,
Pictor Nicolae Grigorescu street
No. 29/8, România
E-mail: kunimre@gmail.com

Current aspects of polycystic ovary syndrome II: treatment of hyperandrogenism, insulin resistance and infertility

ABSTRACT

This work is a continuation of an earlier article published in this journal (no. 91/1: “Current aspects of polycystic ovary syndrome I: definition, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and complications”). As the pathology of polycystic ovary syndrome is not fully known, the treatments used do not constitute a causal therapy, only pathogenetical interventions to break the vicious circles of pathological events. It does not currently have a universal therapeutic procedure or an approved specific drug. Treatment may be aimed at reducing hyperandrogenism, inducing ovulation and preventing complications. The patient's complaints and desire for becoming pregnant should also be taken into account. In mild cases, an appropriate lifestyle (prevention/treatment of obesity) is sufficient, i.e. a 5-10% reduction in body weight can already result in significant improvement and also serves to prevent late complications (diabetes, hypertension, cardiovascular disease, hyperlipidemia). Oral contraceptives and antiandrogens are mainly used to treat hyperandrogenism (hirsutism, acne, and alopecia). A contraceptive whose progestogen component has antiandrogenic properties, or at least is androgen-neutral, is preferred, such as third-generation contraceptives. However, combined contraceptives (containing gestodene, desogestrel, drospirenone and cyproterone acetate) may increase the risk of venous thromboembolism and are therefore contraindicated in case of hypercoagulability. Antiandrogens (cyproterone acetate, spironolactone, finasteride, etc.) can also be used independently, but only with effective contraception (as these can cause feminization of the male fetus). Insulin resistance plays a crucial role in the development of this disease. Metformin is used as primary therapy, as it also has many other beneficial effects (e.g. cardiovascular and anti-cancer) described in recent years. These pleiotropic effects and their subtle mechanisms are discussed in detail. We highlight the possibilities of avoiding side effects and the current interpretation of rare contraindications (acidosis, hypoxic conditions, renal damage). Insulin resistance lowering agents include thiazolidinediones, acarbose, GLP-1 agonists, vitamin D, resveratrol, octreotide, but the beneficial effects of myoinositol and D-chiro-inositol are also mentioned. In the last part of the paper, the treatment options for infertility are discussed, highlighting the efficacy of clomiphene citrate, gonadotropins (“step-up”, “step-down” methods), IVF techniques, and ovarian drilling used for ovulation induction. We detail the

DOI: 10.2478/orvtudert-2019-0016

importance and possibilities of the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome and multiple pregnancies.

Keywords: polycystic ovary syndrome, contraceptives, antiandrogens, metformin, induction of ovulation

KIVONAT

Ez a dolgozat a folyóirat 91/1 számában megjelent első rész („A polycystás ovarium szindróma aktuális kérdései I.: definíció, etiopatogenezis, klinikai kép, kórisme és szövődmények”) folytatását képezi. Mivel a kórkép kóroktana nem teljesen ismert, az alkalmazott kezelések nem jelentenek oki terápiát, csak patogenetikai beavatkozást a kóros történések örökösi körének megszakítására. Jelenleg nincs univerzális terápiás eljárása és jóváhagyott specifikus gyógyszere sem. A kezelés irányulhat a hyperandrogenismus csökkentésére, az ovuláció-indukcióra, valamint a szövődmények megelőzésére. Figyelembe kell venni a beteg panaszait és gyermek iránti óhaját is. Enyhe formákban elegendő a megfelelő életstílus (elhízás megelőzése/kezelése), t. i. a testsúly 5-10%-os csökkentése már komoly javulást eredményezhet, és a késői szövődmények (cukorbetegség, magasvérnyomás, szív-érrendszeri betegségek, hyperlipidaemia) megelőzését is szolgálja. A hyperandrogenismus (hirsutismus, acne és alopecia) kezelésére főleg az orális kontraceptívumok és antiandrogének használatosak. Olyan fogamzásgátló választandó, amelynek gesztagen-komponense antiandrogen hatású, vagy legalábbis androgen-semleges, előnyben részesítve a harmadik generációs

antikongienseket. A kombinált (gestodent, desogestrelt, drospirenont és cyproteron-acetátot tartalmazó) fogamzásgátlók azonban növelhetik a vénás thromboemboliákat, így hypercoagulabilitas esetén ellenjavalltak. Alkalmazhatunk antiandrogéneket (cyproteron-acetát, spironolacton, finasterid stb.) is, de csak hatékony fogamzásgátlás mellett (ezek ugyanis a hímnemű magzat feminizációját okozhatják). Az insulinrezisztenciának alapvető szerepe van a kórkép létrejöttében. Kezelésére elsősorban metformint használunk, mely számos, az utóbbi években leírt kedvező (pl. szív-érrendszeri, ill. rákellenes) hatással is rendelkezik. E pleiotrop hatásokat és ezek finom mechanizmusait részletesen tárgyaljuk. Kiemeljük a mellékhatások elkerülési lehetőségeit, s a ritka ellenjavallatok (acidózis, hypoxiás állapotok, veseártalom) jelenlegi értelmezését. Az insulinrezisztenciát csökkentő szerek közül megemlítjük még a tiazolidindionokat, az acarbozt, a GLP-1 agonistákat, a D-vitamint, a resveratrolt, az octreotidot, és részletezzük a myoinositol és a D-Chiro-Inositol kedvező hatásait. A dolgozat utolsó része a meddőség kezelési lehetőségeit tárgyalja, kiemelve az ovuláció-indukcióra használt clomiphen citrát, a gonadotropin-készítmények („step-up”, „step down” módszer), az IVF, s az ovarialis drilling hatékonyságát. Részletezzük az ovarialis hyperstimulációs szindróma, s az ikerterhességek megelőzésének fontosságát és lehetőségeit.

Kulcsszavak: polycystás ovarium szindróma, fogamzásgátlók, antiandrogének, metformin, ovuláció indukció

A polycystás ovarium szindróma (PCOS) etiológiája nem teljesen ismert, így a különböző kezelések nem jelentenek oki terápiát, csak patogenetikai beavatkozást, annak érdekében, hogy a kóros történések örökösi körét megszakítsuk. A kezelés irányulhat a hyperandrogen állapot következményeinek csökkentésére, az ovuláció-indukcióra, illetve a hosszú távú szövődmények megelőzésére, figyelembe véve a beteg panaszait és gyermek iránti óhaját is. A PCOS kezelésére vonatkozóan elmondható, hogy nincs univerzális terápiás eljárás és jelenleg nincs jóváhagyott specifikus gyógyszere. A kezelés elvei[1]

- enyhe formákban elegendő a megfelelő **életstílus** (elhízás megelőzése/kezelése)
- tünet-orientált: a hyperandrogenismusra, az insulinrezisztenciára és az ovuláció-indukcióra irányul
- tartós, dinamikus, a változó körülményekhez, az egyéni szükségletekhez és elvárásokhoz adaptált.

A **testsúly csökkentése** az egyik legegyszerűbb terápiás lehetőség. Leírták, hogy a testsúly 5-10%-os csökkentése már komoly javulást eredményezhet, az insulinszint csökkentéséhez, a sex-hormon-binding globulin (SHBG) és insulin-like growth factor binding-protein-1 (IGF-BP-1)

szintjének emelkedéséhez vezetve. A testtömeg csökkentése a késői szövődmények (cukorbetegség, magasvérnyomás, szív-érrendszeri betegségek, hyperlipidaemia) megelőzését is szolgálja. Kihangsúlyozzák a rostús és csökkent transzsírsavtartalmú diéta szükségességét [2].

A **hyperinsulinismus megszüntetésére** törekvő egyéb terápiás eljárások szintén javítják a beteg állapotát, csökkentve az LH és a tesztoszteron szintjét, fokozva az ovuláció esélyét is. Ilyen célra elsősorban az insulinrezisztencia-csökkentő szereket, főleg a **metformint** és sokkal ritkábban a PPAR γ -receptort moduláló **tiazolidindionokat** (glitazonokat) használják.

A hyperandrogenaemia/hyperandrogenismus (hirsutismus, acne és alopecia) kezelése

Túlsúly és obesitas esetén a komplex életmódbeli változások keretében elsősorban a már említett 5-10%-os **testsúlycsökkentést** kell megvalósítani, főleg ha a terhesség a cél. Egyes adatok szerint már ez a kis fokú testsúlycsök-

kenés helyreállítja a spontán ovulációt és a fertilitást a betegek 75%-ában [3]. A fokozott testmozgás jól kiegészíti ezt [4,5].

Ha a teherbeesés nem cél, **oralis antikoncipienst** lehet adni. Az antikoncipienssekkel elsősorban az ovarialis hyperandrogenismust lehet ellensúlyozni két mechanizmus útján: centrálisan gátolva a gonadotropinszekréciót, illetve csökkentve a szabad tesztoszteronszintet (ugyanis az ösztrogén-komponens emeli az SHBG-t). A kétkomponensű (ösztrogén+gesztagén-tartalmú) készítményekből napi 1 tablettát kell szedni, folytonosan vagy megszakításokkal (a menstruációs ciklus 1–5. napjától kezdve a 20–25. napig). Olyan fogamzásgátlót érdemes választani, amelynek gesztagén-komponense antiandrogen hatású, vagy legalábbis nincs androgén hatása (az androgén hatású progesztogének ugyanis növelhetik az insulinrezisztenciát (IR), s ronthatják a lipid-profil [6]). Az antikoncipienssek, sajnos, súlyosbíthatják az enyhe fokú gyulladást, amely PCOS-ban fennáll [7].

El kell tehát kerülni az erős androgénhatású nort steroidokat (pl. norgestrelt, levonorgestrelt) tartalmazó készítményeket, előnyben részesítve a *harmadik generációs antikoncipienszeket*, melyek *progesztogénként* ún. „új gonánszármazékokat” (desogestrel, gestoden, norgestimát) tartalmaznak. Ezeknek nincs jelentős nem-kívánatos mellékhatása a PCOS-s nők metabolikus profiljára, sőt kedvező hatást fejthetnek ki lipidanyagcseréjükre és adipokin-szekréciójukra [8].

A kombinált antikoncipienssek lényeges veszélye azonban a *vénás thromboemboliák (VTE)* potenciális növelése. Ez a rizikó, az alacsony ethiniloestradiol tartalom ellenére, jelentősebben fokozódik olyan gesztagénekkel való kombináció esetén, mint a gestoden, desogestrel, drospirenon és cyproteron-acetat. Ez a veszély fennáll az átlag női populációban is, de még kifejezettebb a PCOS-ban szenvedőknél [9]. Meglepő, hogy a VTE előfordulása levonorgestrelt vagy norgestimátot tartalmazó kombinációkban ritkább, mint a többi új antiandrogén hatású gesztagént (desogestrelt, gestodent, drospirenont), ill. a cyproteront tartalmazó antikoncipienssek esetében [9]. Összefoglalva tehát, az orális antikoncipiens felírásakor az adott nőbetegnél figyelembe kell venni a metabolikus profil mellett a cardiovascularis (CV) és a thromboemboliás rizikót is. Meglévő, vagy korábbi thromboemboliás esemény, vagy erre hajlamosító betegség (pl. thrombophilia) *ellenjavallja* alkalmazásukat.

Az antiandrogént tartalmazó orális antikoncipienssek közül az ösztrogénnel (ethinyl-oestradiollal) társított

cyproteron-acetátot kiterjedten alkalmazzák PCOS-ben. Ethinyl-oestradiol-tartalmuk 35, ill. 50 µg, cyproteron-acetátuké pedig 2 mg tablettánként. Kifejezett hirsutismus esetén ezekhez az antikoncipienszekhez társíthatnak nagyobb adagú, akár napi 50–100 mg cyproteron-acetátot (pl. a ciklus első 10 napján az első hat hónap során). Ez a kombináció nemcsak a receptorok szintjén kifejtett antiandrogénhatás révén hat, hanem az ovarialis androgénszintet, valamint az LH-t is csökkenti, míg az SHBG-t emeli. A *cyproteron-acetat* az 5 α-reduktázt szintén gátolja. A seborrhoea és az acne három hónapos kezelés után rendszerint megszűnik, de a szőrzet növekedését csak minimálisan 6 hónapos kezelés befolyásolja, mivel a szőrtüszők élettani ciklusa hosszú. Van akinél csak egy-másfél év múltán csökken a fokozott szőrzet (60–80%-ban); 9–12 hónap múlva alakul ki a maximális hatás (amire az androgénalopecia is válaszol 50%-ban); visszatérnek az ovulációs ciklusok, létrejön a terhesség lehetősége. A bőrtünetek enyhítésére továbbra is a *cyproteron-acetat* az elsődlegesen választandó szer, de egyéni elbírálás alapján felmérve, hogy a kockázat-haszon aránya elég kicsi-e ahhoz, hogy vállaljuk a VTE-rizikót [10]. Az idegrendszeri androgénhatást megszüntetve, egyeseknél depressziót is okozhat, ill. súlyosbíthat. Nagy adagokban, ritkán, meningeomát és prolaktinomát okozhat.

Az ún. *harmadik generációs*, modern orális *antikoncipiens*ek közül az ösztrogén-komponens mellett *drospirenot* (egy spironolacton-analóg) tartalmazó készítmények említésreméltók. Az antiandrogén hatású drospirenon a cyproteron-acetáthoz hasonló klinikai hatásokat vált ki. A drospirenon VTE-rizikót emelő hatásáról korábban említést tettünk, s bár néhány tanulmány cáfolja ezt [11], a legújabbak egy 4–6 szoros thrombogén rizikót emlegetnek, amely meghaladja a levonorgestrelét [9,12].

Másik lehetőség a hyperandrogenismus kezelésére, az *androgének szintézisének* gátlása. A korábban forgalomban lévő ketoconazol Európában – mellékhatásai miatt – csupán Cushing-szindrómában engedélyezett.

Gátolható az androgénprecursorok aktív androgénné történő átalakulása (*finasteriddel, fogyciklával*). A *finasterid* szerkezetileg 4-azasteroid, gátolja a II-es típusú 5 α-reduktázt s így csökkenti a keringő dihidrotesztoszteron-szintet, de emellett blokkolja az androgénreceptorokat is. Napi 5 mg-os adagban hatékony a hirsutismus, acne, és férfias kopaszodás kezelésében, de teratogenitása miatt fogamzásgátlóval kell kombinálni.

Az *antiandrogének* (*cyproteron-acetat, spironolacton, flutamid, nilutamid, bicalutamid*) főleg a célszervek

szintjén gátolják az androgénhatást. A *cyproteron-acetát* – amellet, hogy verseng a tesztoszteronnal az androgén-receptorok szintjén – csökkenti a tesztoszteronszintet és növeli eliminációját is.

A *spironolacton* 100–200 mg napi adagban (2 részletben adva) a *cyproteron-acetát*hoz hasonló hatékonyságú. Csökkenti a steroidogenezist (gátolja a tesztoszteron átalakulását dihidrotesztoszteronra) és blokkolja az androgénreceptorokat. Gesztagén hatása folytán csökkentheti a gonadotropin-releasing hormone (GnRH)- és a luteinizáló hormon (LH)-elválasztást is, s így az utóbbi serkentő hatását az androgéntermelésre [13]. Társítható medroxyprogeszteronnal, vagy *cyproteron-acetát*tal. Rendetlen vérzéseket, galactorrheát és a fiúmagzat inkomplekt virilizációját okozhatja; mindezek miatt *fogamzásgátlóval* kell kombinálni. Terhesség a kezelés abbahagyását követő 2 hónapban nem javasolt. Mivel aldosteron-antagonista, hyperkaliémiát okozhat, ezért követni kell a K-szint alakulását.

A *flutamid*, a *nilutamid*, s a *bicalutamid* szelektív antiandrogének. A *flutamid* 2×250 mg/nap adagban használatos, nem-steroid androgénreceptor-antagonista. Ezt is fogamzásgátlóval kell kombinálni. Hepatocellularis károsodást okozhat.

Alapvető fontosságú, hogy az *antiandrogén-kezelés* *hatékony fogamzásgátlás mellett történjen*, ugyanis az antiandrogének teratogén hatásúak, a hímnemű magzat feminizációját okozván [14].

Az antiandrogén-kezelés abbahagyása után egy-két ciklus ovulatorikus lehet.

Az androgenizációs tünetek csökkentésére alkalmazhatunk *medroxyprogeszteron-acetát*ot 5-10 mg-os napi adagban (nagy adagokban csökkenti az LH-t és a tesztoszteront, de hyperprolactinaémiát okozhat, viszont jó eredménnyel adható kis adagokban a ciklus második felében); ez javítja az insulinérzékenységet és kedvező hatása a lipidprofilra is [15,16]. Más vélemény szerint a *progeszteronkezelés* önmagában nem csökkenti az androgénszinteket, csak az *endometrialis rák rizikóját* fokozó ösztrogéntúlsúlyt ellensúlyozza [17].

Az antiandrogén-kezelésnél hatásosabbnak bizonyult a *GnRH-analógok* alkalmazása, melyek 3-6 havi adagolás után hatékonyan csökkenti nemcsak a gonadotrop hormonok, hanem a *tesztoszteron* vérszintjét is, illetve a vizeletben ürített androgénmetabolitok mennyiségét. Ilyen pl. a depot *GnRH-agonista-kezelés*, 6 hónapon át, *fogamzásgátlóval* – esetleg 0,5 mg dexamethasonnal (DXM) társítva. Hátránya, hogy igen drága. Érdemes megjegyezni,

hogy az antiandrogén, illetve GnRH-analóg alkalmazása a betegség progresszióját is kedvezően befolyásolja [18].

A főleg congenitális adrenális hyperplasiában (CAH) alkalmazott glucocorticoid-kezelés (*este 0,5 mg DXM vagy 5-10 mg prednisolon*) PCOS-ban is gyakran javítja a rendetlen menseset. Zárójelben megjegyzendő, hogy klasszikus CAH-ban a normális 17-OH-progeszteron- és reninszint az elérendő cél, nem-klasszikus formában pedig a legalább 70 µg/dL-re csökkentett DHEAS-szint [18]).

A hyperandrogenismus említett kezelési módszerei (harmadik generációs progesztogéneket tartalmazó antikoncipientek, vagy antiandrogének – hatékony fogamzásgátlás mellett) kedvezően befolyásolják az *acné*kat és az androgen alopeciát is.

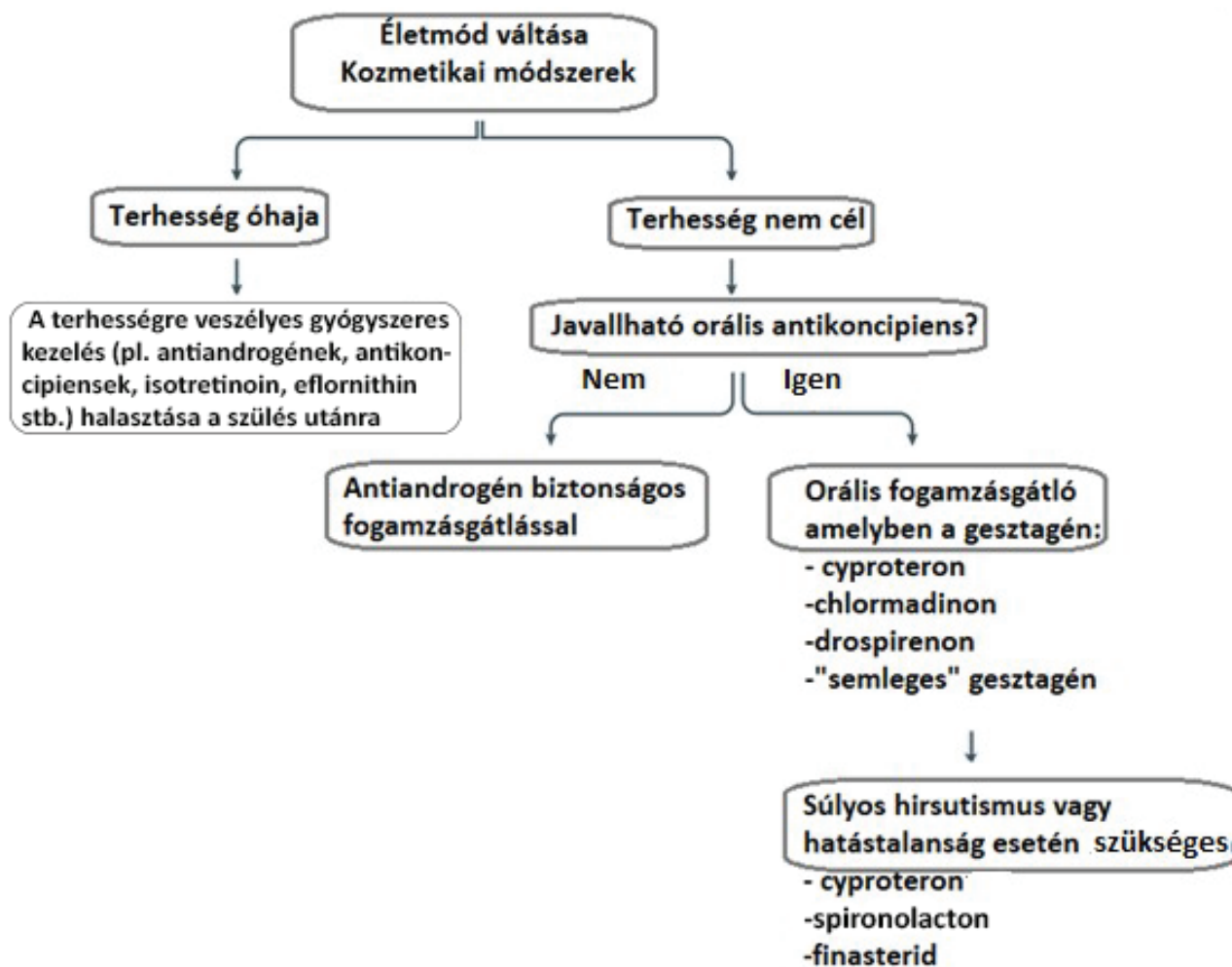
Az *acné* kezelésére alkalmazhatók *lokális retinoidok* is, a comedoképződés meggátlására. Ezek kombinálhatók lokálisan alkalmazott antimikrobiális szerekkel (benzoyl peroxid, eritromicin, clindamicin), melyek a *P. acnes* kolonizációját csökkentik. Szükség lehet széles spektrumú antibiotikumok orális adására is, mivel az *acné* általában felülfertőzött. Az *isotretinoin* a leghatékonyabb *acné*ben, mert a patogenézis minden tényezőjére hat. Csak megbízható fogamzásgátlás mellett adható; hepatotoxikus és hyperlipidaémiát is okozhat/súlyosbíthat. Az általános gyógyszeres kezelést érdemes *lokális eflornithin* (ornithin-dekarboxiláz-gátló) adásával kiegészíteni a gyorsabb kozmetikai eredmény elérésére [14].

Androgen alopeciában, a már említett általános kezelés (*cyproteron-acetát* ± ethinyl oestradiol, flutamid, finasterid + drospirenon-tartalmú fogamzásgátló) mellett, alkalmazható lokális értágító hatású *minoxidil*. A kezelés ideje alatt ezzel jó eredmény érhető el, de elhagyása után újra beindul a hajhullás [14].

Összefoglalva (**1. ábra**) megállapítható, hogy a hirsutismus és *acné* kezelésére első helyen *antikoncipient* és/vagy *antiandrogén* hatású szer javasolt, s mivel az insulinrezisztenciát csökkentő metformin és tiazolidindionok hatékonysága kisebb, csak második vonalbeli szerként alkalmazhatók ilyen célra [4].

Az insulinrezisztencia kezelése

Az IR csökkentésében a diéta és a testmozgás alapvető, amihez farmakoterápiás módszerekkel, de szükség esetén még bariátriai sebészeti megoldásokkal is jelentősen hozzájárul a szakember.



1. ábra. A klinikai hyperandrogenismus kezelési algoritmus (Escobar-Morreale [1] nyomán)

A metformin

PCOS-ben az **insulinrezisztencia** mind a zsírszövetben, mind a vázizomzatban fennáll a betegek 65-70%-ában [4]. A súlyfelesleg/elhízás tovább növeli az insulinrezisztenciát. Mint már kifejtettük, ez képezi a *metabolikus szindróma* alapját és felelős ennek következményeiért. Nem véletlen, hogy 2009-ben, a Nemzetközi Prediabetes és Metabolikus Szindróma találkozón, a kérdés egyik szaktekintélye, *Andrea Dunaif*, a PCOS-ben szenvedő nők metabolikus szindrómáját (MS) „*syndrome XX*”-nek titulálta [4]. Az insulinrezisztencia *központi patogenetikai* szerepének felismerése vezetett oda, hogy 1994-ben *Velazquez* és *mtai* elkezdtek az insulinérzékenységet javító metformint alkalmazni PCOS kezelésében, a cikluszavarok javulását és a hyperandrogenismus, valamint a testsúly csökkenését észlelve. Ezt követte a tiazolidindionok alkalmazása hasonló célra [4].

A metformint 1950-ben állították elő, Európában több mint 50 éve van kereskedelmi forgalomban. Ma a 2 típusú diabetes mellitus kezelésére az első választandó szer, de nemcsak ebben, hanem prediabetesben és metabolikus szindrómában is alkalmazható. Fokozza az insulinérzékenységet és antihyperglykaemiás hatású (azaz a magas vércukorszintet csökkenti, de önmagában hypoglykaemiát nem okoz, mert nem fokozza az insulinsekreciót). Hatásmechanizmusa sokrétű: elsősorban az izmok glükózfelvételét növeli, a transzportmechanizmus potencirozása révén, s gátolja a glükoneogenezist és a glikogenezist. E két utóbbi hatás a májban ennek *glükóztermelését csökkenti*, s ezt tartják az utóbbi időben a metformin egyik legfontosabb hatásának. Ez a hatás az *adenozin monofoszfát-aktiválta proteinkináz (AMPK)* aktiválása, s a glukagon-hatás gátlása révén valósul meg. A metformin késlelteti a glükóz felszívódását is a bélből. Ugyanakkor

csökkenti a lipolízist és a szabadzsírsavfelszabadulást a zsírszövetben [13,43]. Az insulinrezisztencia csökkentésének eredményeként mérséklődik a hyperinsulinaemia. Kimutatták, hogy a metformin előnyösen befolyásolja az insulinhatás intracelluláris jelátviteli folyamatát, elősegíti a foszfatidil-inozitol-3'-kináz utat, s ezzel az insulin metabolikus hatásainak érvényesülését (a proliferatív hatásokkal szemben). Ez magyarázza a metformin kedvező hatását az insulinrezisztencia speciális formáiban (PCOS, acanthosis nigricans, A-típusú insulinrezisztencia). Több más előnyös hatása is van: csökkenti a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (PAI-1), a tumornekrózis faktor-alfa (TNF-alfa), valamint számos gyulladásos citokin szintjét, mérsékeli az atherogen dyslipidaemiát, antioxidáns hatást fejt ki [20]. A metformin iv. adása kevésbé hatékony, mint azonos dózis orális bejuttatása, amiért a béltraktus L-sejtjeinek serkentése, így a GLP-1 és a PYY termelődésének fokozása felelős [20,21].

A metformin *cellularis hatásmechanizmusának* fontos eleme, mint említve volt, az AMPK aktiválása a májban és az izomban. Anorexigén hatásmechanizmusa nem tisztázott: centrális komponensként elképzelhető, hogy a *hypothalamus* szintjén is potenciózza az insulinhatást, éppúgy, mint a periférián, ami a hypothalamusban viszont az AMPK gátlásában nyilvánul meg (a leptin is így hat). Az AMPK gátlása, s így az anorexigén hatás az mTOR aktiválásán keresztül érvényesülne. Az mTOR az orexigén AgRP/NPY neuronok gátlódását, az anorexigén proopiomelanokortin (POMC)/kokain-amfetamin-szerű termék (cocaine-amphetamine related transcript [CART]) irányította neuronok aktiválódását eredményezi [28]. Újabb adatok szerint azonban itt is aktiválja az AMPK-t [21]. Kimutatták azt is, hogy emeli a PYY-szintet, legalábbis PCOS-ben.

A legutóbbi időig az volt az általános nézet, hogy az AMPK, esetleg a liver-kináz B (LKB)-1-AMPK jelátvivő úton hat. Újabb adatok szerint – bár az AMPK meghatározó jelentőségű az aktiválódó jelátviteli útban és a létrejövő génexpresszió, illetve fehérjefunkció-változások végső soron az AMPK aktiválódásának következményei –, a metformin elsődleges célorganelluma a mitochondrium, azon belül pedig a *mitochondriális* légzési lánc komplex [21].

A metforminról egyre több előny derült ki [22]: csökkenti az étvágyat és a testsúlyt, javítja a lipidprofilot (főleg az összkoleszterin-szintet csökkenti), a szubklinikai gyulladás markereit és következményesen mérsékli a szív-érrendszeri komplikációkat [23].

Hosszú távon a *fibrinolyticus folyamatokat* is fokozza, s így a *macrovascularis szövődményeket gátolja* [4,22]. Kimutatták, hogy a metformin csökkenti a myocardium infarctus, a stroke, a pitvari fibrilláció előfordulását, valamint az összmortalitást. Mindezek mechanizmusai még nem teljesen tisztázottak, de kapcsolatosak lehetnek az energiabevitel csökkentésével (fogyás), a lipidprofil javításával és a vérnyomáscsökkentő hatással, amely csak magasvérnyomás esetén érvényesül, nem befolyásolva a normális tensiót [24].

PCOS-ban a metformin csökkenti az éhomi glykemiát, mérsékli a testsúlyt is a kezelés elején, de nem okoz egyértelmű testtömeg-index (body mass index – BMI), vagy derék-csípő hányados változást. Noha a ciklusok az esetek egy részében rendszeresebbé válnak, az ovulációindukció szempontjából kevésbé hatásos, mint a clomiphen-citrat, így csak második vonalbeli kezelésnek számít. Infertilitás esetén a clomiphen gyorsabban vezet terhességhez, nem ritkán hyperstimulációt, s így többes terhességet okozván. Ez in vitro fertilizációnál is fennáll. A hyperstimuláció elkerülésére alkalmazható a lassabban eredményes metformin [4]. *Clomiphen-rezisztencia*, vagy *-intolerancia* esetén ugyancsak előnyös, kombinációs terápia részeként, mielőtt gonadotropin-kezeléshez vagy sebészeti beavatkozáshoz folyamodnánk. *Elhízott nőknél, akiknél az antikonciensek súlyosbítanák az insulinrezisztenciát* s a *dyslipidémiát*, ugyancsak metformin adása indokolt. De nemcsak elhízottaknál alkalmazható, hanem *normális testsúly* esetén, sőt *soványoknál* is (ezeknél is fennállhat insulinrezisztencia), akiknél mérsékelt a cikluszavarokat és csökkentette a BMI-t, a tesztoszteron, és az LH szintjét 6 hónapos kezelés során [25].

Ez a gyógyszer egyértelműen kedvező hatású a cardiometabolicus érintettség és a reprodukciós zavarok enyhítésére, azonban a hyperandrogenismus bőrtüneteit kevésbé befolyásolja [8]. A perifériás insulinrezisztenciát javítja, és direkt lokális hatással befolyásolja az ovarialis steroidogenezist [26,27]. Insulinérzékenyítő hatásától független az antiatherogen, gyulladásos markereket és AGEs-szintet csökkentő hatása. Ez utóbbi direkt az AGE-k szintézisét és clearance-ét befolyásoló mechanizmusán alapszik [28,29], l. **1. táblázat**.

Az Amerikai Reprodukciós Orvostársaság (American Society for Reproductive Medicine) gyakorlati bizottsága [30] 2017-ben áttekintette azokat az adatokat, melyek alapján a metformin alkalmazható ovulációindukcióra. A tanulmányok eléggé heterogének voltak, s ez az adatok megbízhatóságát csökkenti. Megállapításaik a következők:

1. táblázat: A metformin fontosabb szív-érrendszerei pleiotrop hatásai

FŐBB PLEIOTROP HATÁSOK			
Szívizom	AMPK ↑	lipidszintézis ↓ zsírsavoxidáció ↑ DAG/PKC aktivitás ↓ oxidatív stressz ↓ (?) eNOS-foszforiláció ↑	Kísérletes körülmények közötti ischémia szövetkárosító hatása ↓ NO-szintézis fokozódás ↑
	PI3K/AKT ↑	mPTP ↓	
	PAI 1 ↓	fibrinolysis ↓	
Endothel	AMPK ↑	eNOS foszforiláció ↑ NO-szintézis ↑	endotheldependens vasodilatatio ↑
	AGE képződés ↓	ICAM- VCAM-képződés ↓	

- metformin versus placebo: az ovulációs ráta ugyan nagyobb volt metformin után, de a bekövetkező terhességek arányát csak szerényen emelte;
- metformin versus clomiphen citrát: 14 klinikai vizsgálat metaanalízise azt mutatta, hogy a metformin a clomiphennél kevésbé hatékony; ez érvényes mind a terhességi arányra, mind az élveszületésre nézve (esélyhányados: 0,48; 95% megbízhatósági intervallum, 0,31-0,73);
- metformin + clomiphen citrát versus metformin: az ovuláció, a klinikai terhességek és az élveszületési arány egyaránt magasabb volt;
- metformin + clomiphen citrát versus clomiphen citrát, clomiphen citrát-rezisztens nőkben: a kombinált kezelés növelte az ovulációt, s a klinikai terhességek arányát;
- metformin + clomiphen citrát versus laparoscopiás ovarialis drilling, clomiphencitrát- rezisztens nőkben: nem észleltek significans különbséget a terhességi arányt illetően;
- metformin + clomiphen citrát versus gonadotropinok clomiphencitrát-rezisztens nőkben: az ovuláció, s a klinikai terhességek arányát tekintve az adatok ellentmondóak.

Az irányelvekből kitűnik, hogy nem bizonyítható az élveszületések arányának növekedése metformin után, noha javítja az ovulációt, s a klinikai terhességek arányát.

Ami a metformin *mellékhatásait és ellenjavallatait* illeti, a régi álláspontokhoz képest sokat változott a helyzet. A *tejsav-acidózist* okozó hatását (amely halálos kimenetelű is lehet) csak igen ritkán észlelik és valószínűleg elkerülhető [4,24]. Emiatt nem adható acidoticus és hypoxiás állapotokban [4]. Sokatmondó, hogy a FDA 2006-ban visszavonta az idült szívelégtelenségre vonatkozó ellenjavallatát; sőt, 2016-ban megengedte használatát mérsékelt

veseelégtelenségben is (eGFR 30–60 mL/perc/1,73 m²), és csak súlyos formákban tartja továbbra is fenn (ha az eGFR<30 mL/perc/1,73 m²). [24,31].

Ugyancsak ellenjavallt jódos kontrasztanyag vizsgálatok végzése esetén: ilyenkor a metformin-kezelést abba kell hagyni és leghamarább csak 48 óra múlva lehet újrakezdeni. Abszolút ellenjavallt alkohollal együttadni, mivel az alkoholfogyasztás májkárosító hatása acidózist okozhat, illetve maga az alkohol befolyásolja a piroszőlősav-tejsav egyensúlyát; tehát mindkettő elősegítheti a laktát-acidózis kialakulását. Ugyanakkor az alkoholfogyasztás hypoglikémiát okozhat, mert a máj vércukorszabályozó működését károsítja. Megnehezíti a hypoglikémia felismerését is, mert ennek tünetei hasonlítanak az alkoholos befolyásoltság tüneteire. Nagy műtétek esetén a metformin terápia felfüggesztendő, ugyanis az általános anesztézia az esetleges szöveti oxigén-hiány miatt laktát-acidózisnak kedvez.

Monitorozást igényel a lamotriginnel való társítása, az antiretrovirális és a proteázgátló szerek, valamint a nemsteroid-gyulladáscsökkentők, diuretikumok, MAO-gátlók együttdása. Kerülendő cimetidinnel társítani. Tartós alkalmazás során szükség lehet az okozott B₁₂-vitaminhiány pótlására.

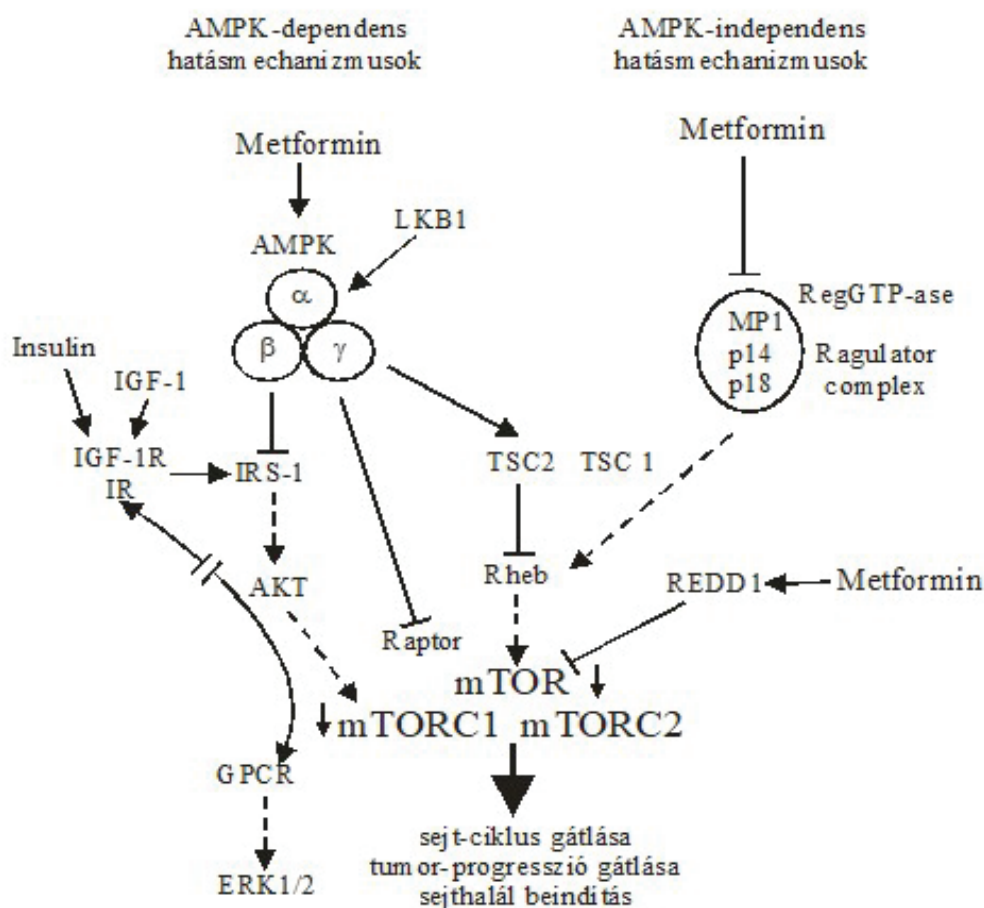
A *terhességet* illetően ismert, hogy a metformin átjut a placentán. Igen kis mennyiségben megjelenik az anyatejben is (a csecsemő metformin-terhelése az anya testsúlyra korrigált dózisának 0,5%-a.). Az amerikai gyógyszerügynökség (FDA) rendszerében a metformin egy B-kategóriájú szer a terhesség alatti alkalmazási rizikót illetően, ugyanis nem észleltek fejlődési rendellenességeket alkalmazása során (FDA szerint „human teratogenitási adatok nem igazoltak”). Annak eldöntésére viszont, hogy

okoz-e vetélést, nincs elég adat. Az eddigi információk szerint sem az anyára, sem a magzatra vonatkozóan nem észleltek nem-kívánatos vagy káros hatást, a gyermekek 8 éves korig történő utánkövetése során sem (Metformin in Gestational Diabetes /MIG/: The Offsprings Follow-Up/ MIG TOFU/, valamint a 2011-ben indult, jelenleg is zajló Metformin in Obese Nondiabetic Pregnant Women/ MOP/). Egyes adatok szerint azonban megnövelheti a születendő gyermek elhízásának esélyét [32].

Annak ellenére, hogy gyűlnek az adatok a gesztációs diabetes metforminnal való kezelésére, a metformin alkalmazhatósága terhesség idején még mindig vita tárgya; sok szerzőnek az a véleménye, hogy a terhesség létrejötte után jobb kihagyni. Újabb vélemények szerint terheseknél is adható, de ez nem teljesen megnyugtató hozzáállás, ezért a jelenlegi álláspont szerint a terhesség megállapítása után el kell hagyni.

PCOS-ben felnőtteknél az első héten rendszerint napi 500 mg-os *adagban* alkalmazzuk, az egyik főétkezés után. Az adagot hetente növelhetjük napi 500 mg-mal, amíg elérjük a napi maximális 1.500-2000 mg-ot. A felszívódása nem dózisarányos, biohasznosulását – ami ~50% – a bél falon történő átjutását segítő transzportfehérjék telítettségi állapota határozza meg: a dózis növelésével a felszívódott hányad csökken (ez magyarázza, hogy >2000 mg/nap adag esetén a dózis-hatás görbe ellapul. Ugyanez az oka a felszívódás individuális variabilitásának is).

Így, az adag fokozatos emelésével rendszerint sikerül elkerülnünk a leggyakoribb *gastrointestinalis mellékhatásokat* (a legegyszerűbb és a legzavaróbb a *hasmenés*, de felléphet hányinger, hányás, hasi görcs, vagy székrekedés is) [9]. Hasmenés kb. 30%-os gyakorisággal jelentkezik, de az intolerancia lecsökkenthető 5%-ra, ha az adagot fokozatosan emeljük és a szert evés után adagoljuk [24].



2. ábra. A metformin AMPK-dependens és -independens hatásmechanizmusai [5]. AMPK: AMP-activated protein kinase; LKB1: liver kinase B-1; IGF-1: insulin-like growth factor 1; IGF-1R: IGF-1-receptor; IR: insulin-receptor; IRS-1: insulin receptor substrate-1; GPCR: G-protein coupled receptor; ERK1/2: extracellular signal-regulated kinase 1/2; Rheb: GTP-binding protein; Ras homolog enriched in brain; Raptor: regulatory associated protein of mTOR; REDD1: regulated in development and DNA damage response 1; mTOR: mammalian target of rapamycin; mTORC1/2: mammalian target of rapamycin complex 1/2.

A hasmenés feltehetőleg a szerotonerg mechanizmusokat serkentő hatásának következménye. Ritkán macrocytaer anaemiát is okozhat [20].

Ha a beteg a fokozatos dózisemelés ellenére sem tolerálja a metformint, akkor érdemes elhúzódo hatású készítménnyel próbálkozni. Ezeket még azon betegek is jól tűrik, akik a nem-elhúzódo hatású készítményeket a fokozatos bevezetés ellenére sem tolerálták, a tápcsatornai mellékhatások folytán. Az XR (extended release) készítmény maximális napi adagja 2000 mg [20].

PCOS diagnosztizálásakor *tinédzserkorban* a metformin az elsőként választandó szer, általában orális antikoncipiensekkel vagy antiandrogénekkel társítva. Sovány PCOS leányokban az adagja 850 mg/nap, obézekben fokozatosan emelhető 1500-2500 mg-ig. Az antiandrogének társítása a csontdenzitás érintettsége miatt lehet káros, bár erre egyértelmű adat még nincs [13].

Erdemes megemlíteni, hogy az utóbbi időben kimutatták róla, hogy csökkenti számos malignus folyamat, főleg az emlő-, a colorectalis, az ovariális és az endometrium-, prosztata- és a pajzsmirigyrák evolúcióját, meghosszabbítva e betegek túlélését [33], valamint a pancreasrák előfordulását (egyes tartós hatású insulinkészítmények, pl. a glargin-insulin ezt növelni látszanak, noha ezt sok szerző határozottan elutasítja). Vannak már irodalmi adatok arra nézve is, hogy a metformin képes megelőzni az endometrium hyperplasia malignus átalakulását és PCOS-ben direkt mechanizmussal kivédi az endometrium carcinomát [34–36]. A metforminnak a rák megelőzésében, kezelésében s az áttétek létrejöttének gátlásában kifejtett hatásmechanizmusa nem teljesen ismert, de a legfontosabbnak az IGF-I-et befolyásoló hatása látszik.

A metformin rákellenes hatásának feltehető mechanizmusai, hogy egyrészt „leutánozza” a kalóriabevitel-csökkenést, mert a sejtanyagcsere több szintjére hatva csökkenti a sejtek energiaigénylő folyamatait, másrészt a sejtszaporodást gátolja. Molekuláris szinten: (1) Aktiválja az AMPK-t, s így a katabolikus folyamatokat, és csökkenti a sejtek minden energiafogyasztó folyamatát, beleértve a sejtprolifерációt. (2) Ugyanakkor, mérsékelve az insulinrezisztenciát, csökkenti a hyperinsulinismust és az insulinrezisztencia egyéb markereit, beleértve a tesztoszteronszintet is. E hatások a mitochondriális légzőlánc gátlása, az insulinreceptor tirozinkináz-aktivitásának fokozása és a GLUT-4 serkentése révén jönnek létre [37]. Az AMPK aktiválása az mTOR egyik szignalizációs komplexét, az mTORC1-et (mammalianTOR-complex 1-t) gátolja, down-reguláció révén (**2. ábra**). Ugyanakkor

a metformin akadályozza az IGF-I/AKT jelátviteli utat is (**2. ábra**), míg a p53-mediálta sejtciklust leállítja.

Insulinrezisztenciát csökkentő egyéb kezelési lehetőségek

Tiazolidindionok. PPAR γ -agonisták, orális antidiabetikumként használatosak, amelyek fokozzák az insulinérzékenységet, s így csökkentik a hyperinsulinaemiát PCOS-ben is. Hatásukra csökken az *ovariális androgéntermelés és a szabad tesztoszteron*, ugyanis növelik az SHBG-szintet; következményesen javul a menstruációs ciklusok szabályossága [38–40]. Csak metformin-intolerancia, vagy -hatástalanság esetén használhatók, mert CV mellékhatásaik (*szívelégtelenség, ödemák*), ill. egyesek *májtoxicitása* erősen korlátozza alkalmazhatóságukat. A troglitazont májtoxicitása miatt már régen kivonták a használatból, több országban a roziglitazont is, csak a pioglitazont alkalmazzák.

Acarbóz. Alfa-glikozidáz-gátló, csökkenti a glukóz-fel szívódást, a di- és polisaccharidok bomlását gátolva; egy 2014-ben végzett metaanalízis szerint PCOS-ben csökkenti a tesztoszteron-, triglycerid- és VLDL-szintet, s növeli a HDL-koleszterinét. Elég sok tápcsatornai mellékhatást okoz, és PCOS-ben nincs randomizált kontrollvizsgálat hatékonyságának megerősítésére [41].

A GLP-1 agonisták étvágycsökkentő és testtömegcsökkentő, vagy -semleges antidiabetikumok, így főleg az obéz fenotípusú PCOS-ben szenvedő felnőtteknek javallhatók. Az *exenatid*, *liraglutid*, *dulaglutid* kizárólag injektabilis, a *semaglutid* pedig injektabilis és orális formában is hatékony. A két első a *metabolikus paraméterek* (testtömeg, vércukor) *javulását* eredményezte, de kevésbé befolyásolta a hyperandrogenaemiát és a menstruációs zavarokat. Leggyakrabban mellékhatásként *hányingert* okoznak. A betegszám egyelőre kevés ahhoz, hogy meggyőző legyen egy injektabilis készítmény adására PCOS-ben [42]. Tartós hatású GLP-1-receptoragonisták alkalmazása kísérleti állatokban a *medulláris pajzsmirigyrák* kockázatát növelte, fokozva a C-sejtek hiperpláziáját, amit a calcitonin-szint emelkedése követ [43]. Ez humán vizsgálatokban egyelőre nem igazolódott [44], de e körkép fennállta mégis ellenjavallja használatukat. Az acut pancreatitis gyakoribbá válása sem látszik igazoltnak.

A **D-vitamin** szerepe az ovariumfunkció szabályozásában igazolt: a granulosa-sejtek *FSH-érzékenységet* növeli, így az ösztrogén-termelésüket fokozza, és fontos

szerepe van az ovocyta fejlődésében és érésében; ugyanakkor fokozza a *progeszteron termelését és felszabadulását* is [45]. Szerepe lehet még az androgén-ösztrogén egyensúly kialakulásában, a tesztoszteron ösztrogénné alakításában, az aromatáz-génexpressziót és az extracelluláris kalciumegyensúlyt befolyásolva. A D-vitamin-receptor egyes polimorfizmusai insulinrezisztenciával, míg mások magasabb tesztoszteronszinttel társulnak [45].

PCOS-ben D-vitaminhiány van (67-85%-ban mutatható ki alacsony, 50 nmol/L alatti 25-hidroxi-D-vitaminszint [45]) és D-vitamin pótlásával az insulinérzékenység (HOMA-index) javulása mellett nő az adiponectinszint is [46]; ugyanakkor csökken a tesztoszteronszint, javul az ovulációs és fertilitási arány, csökken a kórosan emelkedett AMH-szint [47,48]. D-vitamin pótlása az *oxidatív stresszt* is csökkenti, kedvezően befolyásolja a CRP-értéket PCOS-ben [49]. Metformin, D-vitamin és kalcium együttes alkalmazása szignifikánsan javítja a menstruációs ciklus szabályosságát és fokozza a tüszőérést (Tehrani és mtsai, Rashidi és mtsai, id. [45]). A 3-6 hónapig adott kalcium (napi 1500 mg) és D₃-vitamin-pótlás (hetente vagy kéthetente 20.000-50.000 NE) normalizál(hat)ja a menstruációs ciklusokat, mérsékelheti a hyperandrogén tüneteket és javíthatja a fertilitás esélyeit (de havonta szükséges Ca-szint és Ca-ürítésmérés [45]). A D-vitaminhiány tehát gyakran rontja a PCOS-t, de a biztos oki kapcsolat egyelőre nem bizonyított [50]. A D-vitamin-pótlás ígéretes kiegészítő terápiás lehetőségnek tűnik a PCOS kezelésére és prevenciójára egyaránt, de szükség lenne nagy betegszámú, prospektív, randomizált vizsgálatokra is az eddigi eredmények megerősítésére.

A myoinositol és a D-Chiro-Inositol (DCI), a myoinositol az inositol trifoszfát előanyaga, amely a TSH, az FSH és az insulin funkciójában második messengerként szerepel [51]. Ugyanakkor, egyes insulinhatások az *ovarium* szintjén kis molekulásúlyú *inositolphosphoglycan* (IPG) *mediátorok* révén valósulnak meg. A DCI az IPG-felszabadítással *javítja az insulinérzékenységet*, a myoinositol pedig DCI-vé alakulva teszi ugyanezt. PCOS-ben fokozott az inositol-clearance [51], ami csökkenti a szöveti inositol mennyiségét és ez IR-t okoz. A DCI adása csökkenti a tesztoszteronszintet, javítja az ovulációt és kedvezően befolyásolja a metabolikus paramétereket, így a triglyceridszintet, a HDL-cholesterinszintet és a vérnyomást. Ehhez hasonlóan, PCOS-ben szenvedőknek adott 12 heti *myoinositol*-kezelés csökkenti a hyperinsul-

inaemiát, kedvezően befolyásolja az LH-t, és következményesen javul az ovuláció is [52]. Az ovuláció javítása érdekében alkalmazott myoinositol-tartalmú készítmények összetétele változó: 2 g myoinositol + 200 mcg folsav, vagy ezek mellett tartalmazhatnak még N-acetilciszteint és D₃-vitamint. Ezekből naponta 2x1 tasak tartalmát kell adni, minimum 3 hónapon keresztül. Létezik még 0,6 g myoinositol-tartalmú szer 83 mcg szelénnel (szelénometionin formájában) kombinálva, amelyet főleg autoimmun thyreoiditis és szubklinikus hypothyreosis kezelésére, ill. ezek PCOS-hez társult formái esetén a fertilitás javítására javallnak.

A **resveratrol** az egyik legismertebb antioxidáns flavonoid. Lengyel és kaliforniai kutatók kimutatták [53], hogy sok egyéb előnyös egészségmegőrző és anti-aging hatása mellett, nagy (1,5 g/nap) adagokban csökkenti a szteroidok (így a DHEA, tesztoszteron) szintjét PCOS-ben. Ez egyúttal a testsúly és a fokozott szőrzet csökkentésével, a fertilitás fokozódásával és a cikluszavarok javulásával. A 2 típusú diabetes mellitus kialakulását is mérsékli, csökkenti az insulinrezisztenciát, míg az adiponectin-szintet emeli. Hatását elsősorban SIRT1 (silent mating type information regulation 2 homolog)-enzimmé alakulásával fejtené ki. Főleg a vörös borbán és szőlőben található, de a terápiás adagoknál sokkal kisebb mennyiségben [53]. A vörös bor elterjedt fogyasztásával is magyarázták az ún. francia paradoxont, vagyis azt, hogy a franciák ugyan egészségtelenül étkeznek, sok állati zsíradékot fogyasztanak és dohányoznak, de a resveratrol csökkenti a koleszterinszintet, a magasvérnyomást, a szívinfarktus és az agyi érkatasztrófákat, s így hozzájárul longevitásukhoz.

Az **octreotid** somatostatin-analóg, amely tompítja a GnRH-ra adott LH választ, csökkenti a GH-termelést és jelentősen gátolja az insulinsecretiót is [19]. Mint hyperinsulinaemiát moderáló szer, potenciális terápia PCOS kezelésében [54].

Mint említettük, újabban kimutatták azt is, hogy PCOS-s betegek tápcsatornai **microbiomja** szegényesebb és kevésbé változatos, mint az egészséges nőké, s ez az állapot szoros kapcsolatban, fordított összefüggésben van a hyperandrogenismusukkal (a tesztoszteron-szinttel és a hirsutismussal) [55–57]. Ennek a bélflórának a megváltoztatása diétával, vagy székletátültetéssel újabb potenciális terápiás lehetőség a PCOS kezelésében.

Az insulinrezisztencia csökkentésének egyik lehetősége a **bariátriai sebészet** is. Az obezitás mérséklésével a hyperinsulinismus javul, ami az IR-t csökkenti. Ha már kialakult a DM, vagy hipertónia a PCOS-ben, akkor mér-

sékelt obezitásban is javallt. Ha még nincs szövődmény, akkor vagy az extrém obezitás, vagy a diéta hatástalansága indokolhatja a gyomorszűkítő eljárások valamelyikét [58,59].

A meddőség (anovuláció) kezelése

Amennyiben a páciens nem óhajtja fertilitásának azonnali helyreállítását, de súlyos cikluszavarai vannak (évente kevesebb mint 4 havivérzése van), az endometrialis hyperplasia kivédésére orális antikoncipienst (ez a hyperandrogenismust is csökkentheti), ciklikus vagy folyamatos progesztogén-adagolást, vagy levonorgestrelt felszabadító IUD-t alkalmazhatunk. Kevésbé súlyos eseteket elegendő évente követni [1].

Ha a beteg fertilitásának helyreállítását óhajtja, első lépésben *partnerének* fertilitását kell kivizsgálni, s ha fennáll a férfi tényező zavara, asszisztált reprodukciós módszereket kell alkalmazni. Az in vitro fertilizáció biztosabb GnRH-antagonista alkalmazása mellett, vagy ha csak gonadotropint adnak, akkor a metformin társítása kivédheti a hyperstimulációs szindrómát. Ha viszont csak a nőbetegnél tételezhető fel a meddőség oka és csak enyhe vagy közepes erősségű a cikluszavar, az ovuláció fennálltát jól ki kell vizsgálni az ovulációt indukáló szerek alkalmazása előtt, mert a terhesség bekövetkezhet már a ciklus legfertilisebb napjainak kiválasztásával is [1].

Morbid elhízás esetén (BMI >40, vagy >35 kg/m² és fennáll elhízással kapcsolatos egyéb betegség is), az életstílus megváltoztatása ellenére elmaradó fogyás esetén **bariátriai sebészet** javasolható. A műtét után 6-12 hónap eltelével javallt csak a terhesség vállalása (a magzat fejlődését ekkor is követni kell, mert fennáll a lemaradás veszélye, a small for gestational age – SGA, kialakulása) [60].

Ha nincsen, vagy kiszámíthatatlan az ovuláció, és nem áll fenn morbid elhízás, **ovulációt indukáló** gyógyszereket alkalmazhatunk: első lépésként **clomiphen citrátot**, melynek bevezetése komoly előrelépést jelentett a PCOS kezelésében. Ez egy stilbenszármazék, *szелеktív* ösztrogénreceptormodulátor. Antiösztrogénként viselkedve, gátolja az endogén ösztrogének negatív feedbackjét a hypothalamo-hypophysealis tengelyen. Így fokozódik az FSH-szekréció és csökken, vagyis normalizálódik az LH. Évtizedek óta bevált ovuláció-indukáló kezelés, *gold standard* a PCOS-s betegek terápiájában. Ezzel kedvező

(70-80%-os) ovulációs rátát érhetünk el, a terhességi ráta azonban sokkal kisebb (30-40%). Ez a jelentős különbség antiösztrogén-hatásának következménye a méhnyálkahártyára (amely nem eléggé vastag és érett a beágyazódásra), s a cervixnyákra (amely nem eléggé penetrábilis a spermiumok számára).

A *clomiphen citrátot* 6-9 hónapon keresztül alkalmazhatjuk. Kezdetben 50 mg/nap adagban adjuk, rendszerint a ciklus 3.-7. napja közt, 5 napon át. Ha nem váltja ki az ovulációt, később megismételhetjük előbb azonos, majd nagyobb adagokkal (2x, majd 3x50 mg/nap), havonta emelve az adagot. Lényeges, hogy olyan adagot használjunk, amely a lehető legkevesebb tüszőt érlel meg ovulációra, lehetőleg csak egyet, elkerülve az ikerterhességeket (ezek kb. 11%-ig fordulnak elő clomiphen-kezelés kapcsán [60]). Ultrahangvizsgálattal követni kell a tüszőérést a ciklus 13. napjáig, s meg kell határozni a méhnyálkahártya-vastagságot, s az ösztradiol-szinteket is. Ha ekkor kettőnél több érő tüsző látszik, a következő hónapban csökkentjük a clomiphen adagját, ha viszont nem látszik érő tüsző, akkor növeljük. Napi 150 mg felett nem valószínű, hogy a clomiphen hatékonyabb lenne, ezért eredménytelenség esetén más módszert kell alkalmazni az ovuláció kiváltására. Ha ovuláció igazolható, a párral tudatni kell az optimális fogamzási napot, vagy megfelelő tüszőérettség esetén LH-készítményt (choriogonadotropin 5000-10000 NE) kell adni, amely 36 óra leforgása után kiváltja az ovulációt. Olykor homolog intrauterin inszeminációval segítjük elő a fogamzást. Ha ovuláció igazolódott, de nem következett be terhesség, akkor azonos adaggal és módszerrel néhány hónapon át folytatandó az ovuláció-indukció a terhesség elérése érdekében, de elkerülve a szuperovulációt. Egyes szerzők szerint a tartós clomiphen-indukció növelheti a később jelentkező petefészek-daganatok valószínűségét, de más adatok ezt nem erősítik meg [4].

Sikertelenség esetén a clomiphen *kombinálható* más kezelésekkel is. Utóbbi időben jó eredményekről számoltak be az insulinrezisztenciát csökkentő *metformin* társítása révén. Hatásmechanizmusát tekintve, a metformin már önmagában is kiválthat ovulációt, csak nem a kezelés első hónapjaiban, hanem féléves-éves használat után. Ha ez nem történik meg, akkor a clomiphentől várható eredmény [4].

Clomiphen helyett, ugyancsak elsővonalbeli kezelésként, vagy clomiphen-rezisztens esetekben második vonalbeli kezelésként, adhatunk **aromatázgátlókat** (pl.

letrozolt, 2,5–5–7,5 mg-os adagokban), melyek csökkentik az ösztrogének képződését androgénekből, s így gátolják az endogén ösztrogének negatív feedbackjét a hypothalamo-hypophysealis tengelyen. A letrozol alkalmazásának az az előnye, hogy az endometrium vastagabbá válik mint clomiphen használatkor (jobb lesz a terhességi arány), a petefészkek stimulációja mérsékeltebb, s így az ikerterhesség valószínűsége kisebb [60]. Erre a célra egyelőre a letrozol nincs bejegyezve, off label alkalmazott [4].

Második vonalbeli kezelésként, clomiphen-rezisztens esetekben alkalmazhatunk **gonadotropinokat** is, így human menopausalis gonadotropint (*hMG*), recombináns *FSH*-t kis adagokban (50-75 NE/nap), vagy kombináltan *hMG/hCG*-t.

A *gonadotropinok* alkalmazásának előnyei: sikeres ovuláció-indukció, a terhességi ráta a laparoscópos „drilling” (l. a továbbiakban) eredményével megegyezik, ezzel szemben nincs adhesiós veszélye. Hátrányai: magas a spontán abortusok száma, fennáll az ovariumok hyperstimulációjának lehetősége (ez különben – mint láttuk – a clomiphen túladagolása során is bekövetkezhet), s így gyakori a multiplex terhesség, monitorizálást igényel és drága.

A *hagyományos krónikus alacsony dózisu stimulációval* (melyet emelkedő, ún. „*step-up*” adagolásban alkalmaznak) 50-75 NE/nap *FSH*-t adnak 10-14 napon keresztül, s ha ez idő alatt a tüsző nem érik meg kellően az ovulációra, akkor kell emelni a napi dózist, hetente 25-37,5 NE-gel. A tüszők növekedésének kezdeti kritériuma, hogy legalább a 10 mm-t meghaladják.

A másik, veszélyesebb, módszer, a „*step-down*”. Ilyenkor nagy (150 NE/nap) *FSH*-adagokkal kezdünk, 3-4 napon át adva, s ha már látszik a tüsző érése, akkor csökkentjük 50-75 NE/nap-ra, amíg eljutunk az érett tüszőig. Ez a módszer gyakorlott orvos számára való.

Az ovulációt kiváltó *hCG-készítményt* (5000 NE) csak akkor tanácsos beadni, ha egy kellő nagyságú (legalább 17 mm-es), érett tüsző van. Nem célszerű beadni, ha 3 vagy több, 14 mm-nél nagyobb tüsző ért meg, mert fennáll a hyperstimuláció és ikerterhesség veszélye. A hyperstimuláció akkor következik be, ha több tüsző érik meg 16-20 mm-re, s mégis beadják a *hCG*-t, vagy sikeressé válik a terhesség [4]. 10-nél több tüsző és 3000 pg/mL feletti ösztradiolszintnél már evidens a *hyperstimulációs szindróma* bekövetkezésének veszélye.

Maga a *hyperstimulációs szindróma* az ovuláció után 5-6 nappal kezd kialakulni alhasi panaszokkal, fokozott vízretencióval (melyet ascites, hydrothorax kísér), haemo-

koncentrációval, oliguriával, fokozott véralvadékonysággal. A beteg intenzív megfigyelésre és kezelésre sürgősségi beutalást igényel. Követni kell a folyadékháztartást (szükség esetén az ascites lecsapolása, infúziók adása jöhet szóba, de diureticumok adása tilos), és antikoaguláns-kezelést kell bevezetni. Cabergolin (Dostinex^R), és aspirin adagolása jótékony lehet. Ritkán, extrém méretű cysták esetén, sebészi kezelés is szóba jön [4].

Tiszta (azaz magasan tisztított – „highly purified”), vagy *recombinans FSH-készítményeket* kis dózisokban alkalmazva, az eredmények ugyancsak javíthatók és a hyperstimuláció gyakorlatilag elkerülhető.

A gonadotropinokhoz társíthatunk **GnRH-analógokat** is, így GnRH-agonistákat, de újabban főleg GnRH-antagonistákat, a korai LH-csúcs kivédésére (mely rontja a sikeres tüszőérést és csökkenti a terhességi rátát), ill. az LH fokozott és tartós szekréciójának megszüntetésére (mely korai abortust eredményezhet). Tartósabb adásuk után azonban ún. escape jelenség, vagy rebound-hatás következhet be, amely az LH emelkedésében nyilvánul meg. Feltételezett oka a hipofízis érzékenységeinek fokozódása a GnRH iránt.

Clomiphen citrátot alkalmazva első vonalbeli kezelésként és gonadotropinokat második vonalként, 75-80%-os az élveszületés az egymagzatos terhességekből [60].

Ha 25 éves kor alatti nőknél az előzetesen 6 (ill. 25 év felett 12) alkalommal kiváltott gyógyszeres ovuláció nem eredményezett terhességet, feltehető, hogy nem az anovuláció az infertilitás oka, és asszisztált reprodukciót (rendszerint szervezeten kívüli mesterséges megtermékenyítést, **in vitro fertilizációt – IVF-t**) kell alkalmazni [60]. Az eljárás során clomiphen citrátot, vagy gonadotropint és GnRH-analógokat (főleg antagonistákat) adnak. Ezeknél a betegeknek különösen fokozott a hyperstimuláció veszélye, amit el kell kerülni, különben az embrió beültetését követő napokban hyperstimulációs szindróma léphet fel. Mivel túlsúlyosaknál és elhízottaknál csak nagyobb gonadotropin-adagokkal váltható ki az ovuláció, náluk sokkal nagyobb a hyperstimuláció veszélye [60]. Úgy látszik, hogy az IVF hatékonysága megegyezik a tubaelzáródásos betegeknek elért eredményekkel. Éretlen ovocyták *in vitro* akár meg is érlelhetők.

Metformin kezelés társítása javítja az *in vitro* fertilizáció esélyeit [61] és csökkenti a hyperstimulációs szindróma veszélyét GnRH-agonista alkalmazása esetén [60]. Az ovuláció-indukciót követő ICSI (intracytoplasmatic sperm injection) standard protokolljának része a myoinositol és folsav adagolása [52].

Clomiphen-resistens esetekben ovuláció-indukciót **laparoszkópos**, ún. „drilling” módszerrel is végezhetünk. Ennek feltétele, hogy a beteg PRL-szintje, endometrium-biopsiája, uterus-üre normális, tubái átjárhatók legyenek. Ugyanakkor a partner spermalelete is normális kell legyen, s a páciens bele kell egyezzen a műtétbe. Műtéti technikája abból áll, hogy electrocoagulációval vagy laeserrel (**laparoszkópos electrocoagulatio** – ez adja a legjobb eredményeket, vagy **laeseres coagulatio**) 4 körülírt pontot égetnek a petefészek *stromájába*, azaz a felszíntől 2-4mm-es mélységben, az androgénszekréció csökkentésére. A petefészek felületét kímélni kell, mert ott helyezkednek el a primordialis tüszők. A beavatkozás után már 48 óra múlva csökken az LH-, a tesztoszteron- és az androsztendionszint, s emelkedik az FSH.

Egy ilyen kezelés több ciklust eredményez, melyek során csak egyetlen tüsző érik meg, s így nem fokozódik a multiplex terhességek száma és hyperstimulációs szindrómától sem kell tartani. Kisebb az abortusok valószínűsége is, és olcsóbb, mint a gonadotropinkezelés. Hátrányai: az altatás rizikója, a műtéti kockázat (sérülhetnek a hasüregi szervek, illetve komolyabb roncsolás után ovariumatrophia léphet fel). Előfordulhat suprainfectio, gyulladás vagy tályog keletkezésével (ezért szükséges antibiotikum-profilaxis). Ha a sebészi kezelés (drilling) eredménytelen, 3-6 hónappal utána próbálkozhatunk clomiphennel, vagy gonadotrop-hormonokkal ovulációt kiváltani – vagyis *kombinálható konzervatív kezeléssel* is.

Így, egy vizsgálat szerint, globálisan véve, az ovuláció ugyanolyan arányban jelentkezett mint gyógyszeres kezelés után (kb. 67%-os ovulációs ráta) és ugyanilyen volt a terhességi ráta is [60]. Jelenleg a *laparoszkópos műtét kockázata minimális*, összenövés és *korai climax* csak ritkán jelentkezik.

A laparoszkópos ovarium drillingtől elsősorban a sovány, és legalább 3 éve meddő PCOS-s nőknél várható siker [4].

Több szerző véleménye szerint, sebészi beavatkozásokhoz csak akkor folyamodunk, ha a konzervatív lehetőségek minden formáját kimerítettük.

Hyperprolactinaemiában *bromocriptint* (rendszerint 2,5 mg-ot naponta, több hónapon keresztül) vagy cabergolint adhatunk, pl. clomiphen-rezisztencia esetén [62,63].

Hypothyreosis esetén (főleg enyhe formáiban jelentkezhet PCOS-hez hasonló állapot) *pajzsmirigyhormonokat* adagolunk. Néha – az *adrenalis androgének* szuppressiója érdekében – *corticotherapiát* is alkalmazhatunk

(prednison 5 mg, vagy még inkább DXM 0,5 mg este), de ezt a kezelést sokan túlhaladottnak tartják.

A meddőség kezelése döntő módon *szülészet-nőgyógyászati* probléma. A PCOS-s betegeket fel kell világosítani arról, hogy a terhességi komplikációk (a terhességi diabetes, pre-eclampsia és magasvérnyomás) náluk gyakoribbak, s az elhízás ezek valószínűségét és általában a terhességi szövődmények esélyét még fokozza. Ugyanakkor azt is tudatosítanunk kell, hogy a koraszülés, a gyermek fejlődésének elmaradása (small for gestational age – SGA) és későbbi anyagcserezavarok fellépte is gyakoribb [60].

Kozmetikai kezelés

Szőkítés hydrogenperoxyddal: vékony szőrszálak esetén hatékony, bőrirritatio gyakori.

Borotválás: nem gyorsítja a szőrnövekedést; nem rontja a gyógyszeres kezelés hatékonyságát; javítja az electrolysis hatásait, olcsó, egyszerű, biztonságos, de erős szőrzet esetén borostás marad az arc.

A *szőrszálak kitépdesése*: enyhe hirsutismus esetén lehet hatékony; időigényes, folliculitisek, hegesedés, a bőr megvastagodása jelentkezhethet. Egyenértékű a gyantázással, de csak kevés és finom szőrzet eltávolítására alkalmas.

Kémiai depilálás: szőrtelenítő krém feloldja a szőrszálat (kémiai borotválkozás), kevésbé marad borosta, de gyakori a bőrirritatio.

Electrolysis: végleges szőrtelenítés, de nem mindig hatékony. Jól kiegészíti a gyógyszeres kezelést.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy **differenciált kezelést** kell biztosítanunk, fenotípusonként, sőt egyénreszabottan, a hormonális és metabolikus státushoz igazodva.

Irodalom

- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2018. p. 270–84.
- Nybacka Å, Hellström PM, Hirschberg AL. Increased fibre and reduced trans fatty acid intake are primary predictors of metabolic improvement in overweight polycystic ovary syndrome—Substudy of randomized trial between diet, exercise and diet plus exercise for weight control. Clinical Endocrinology. Blackwell Publishing Ltd; 2017;87:680–8.

3. Borsos A, Jakab A. Polycysticus ovarium szindróma. In: Leővey A, Nagy VE, Paragh Gy RK, editors. Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. Medicina, Budapest; 2011. p. 388–92.
4. Gimes G, Konc J, Lakatos P, Mezősi E, Speer G, Szabolcs I, et al. A PCOS kezelése. In: Lakatos P, Speer G, editors. Policisztás ovarium szindróma. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2009. p. 76–104.
5. Kun IZ, Kun I, Kun IZJ. Metabolikus szindróma, diabetes mellitus és a rosszindulatú daganatok. Orvostudományi Értesítő. 2015;88:7–18.
6. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 8];27:13–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23384742>
7. Harmanci A, Cinar N, Bayraktar M, Yildiz BO. Oral contraceptive plus antiandrogen therapy and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. Clinical Endocrinology [Internet]. Wiley/Blackwell (10.1111); 2013 [cited 2018 Apr 8];78:120–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2265.2012.04466.x>
8. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 8];98:4565–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151290>
9. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ (Clinical research ed.) [Internet]. British Medical Journal Publishing Group; 2015 [cited 2018 Apr 9];350:h2135. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013557>
10. Bitzer J, Römer T, Lopes da Silva Filho A. The use of cyproterone acetate/ethinyl estradiol in hyperandrogenic skin symptoms – a review. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 9];22:172–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28447864>
11. Kim J-Y, Kim Y-S. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis related to oral contraceptive use. Obstetrics & gynecology science [Internet]. Korean Society of Obstetrics and Gynecology; 2013 [cited 2018 Apr 9]; 56:273–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24328015>
12. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: Nested case-control study based on UK General Practice Research Database. Bmj. 2011;342.
13. 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. Endocrine Practice [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 2];21:1291–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509855>
14. Tabák R, Kemény L. A PCOS szövődményei. Bőrgyógyászati szövődmények. In: Lakatos P, Speer G, editors. Policisztás ovarium szindróma. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2009. p. 132–7.
15. Ndefo UA, Eaton A, Green MR. Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management [Internet]. MediMedia, USA; 2013 [cited 2018 Apr 9];38:336–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23946629>
16. Okamura Y, Saito F, Takaishi K, Motohara T, Honda R, Ohba T, et al. Polycystic ovary syndrome: early diagnosis and intervention are necessary for fertility preservation in young women with endometrial cancer under 35 years of age. Reproductive Medicine and Biology [Internet]. 2017 [cited 2018 Mar 3];16:67–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29259453>
17. 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 [Internet]. 2006 [cited 2018 Apr 9];91:4237–45. Available from: <http://www.ae-society.org/pdf/guidelines/Criteria.pdf>
18. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. Oxford University Press; 2018 [cited 2018 Apr 9];103:1233–57. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/103/4/1233/4924418>
19. Kun IZ, Szántó Z. Neuroendocrinologia. Kolozsvár: Erdélyi Múzeum-Egyesület Kiadó, Kolozsvár; 2012. p.428
20. Gerő L. Metforminkezelés - régi és új szempontok a mindennapi orvosi gyakorlatban. Diabetologia Hungarica. 2012;XX:264–71.
21. Winkler G. Metformin - Újabb adatok egy megbízható és hatékony „rég”i” vércukorcsökkentő készítményről. Orvosi Hetilap. 2016;157:882–91.
22. Kun IZ, Szántó Z. Mi változott a metabolikus szindróma értelmezésében, diagnózisában és kórtanában az utóbbi huszonöt évben? Orvostudományi Értesítő. 2013;88:53–68.
23. 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. European Journal of Endocrinology. 2014;171:P1–29.
24. Anabtawi A, Miles JM. Metformin: non-glycemic effects and potential novel indications. Endocrine Practice [Internet]. American Association of Clinical Endocrinologists; 2016 [cited 2018 Apr 10];EP151145.RAR. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP151145.RAR>
25. Yang P-K, Hsu C-Y, Chen M-J, Lai M-Y, Li Z-R, Chen C-H, et al. The Efficacy of 24-Month Metformin for Improving Menses, Hormones, and Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. Oxford University Press; 2018 [cited 2020 Mar 7];103:890–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/103/3/890/4794879>
26. Renato P. Metformin in women with PCOS, Pros. Endocrine [Internet]. 2014 [cited 2014 Jun 20]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913417>

27. Yang P-K, Hsu C-Y, Chen M-J, Lai M-Y, Li Z-R, Chen C-H, et al. The efficacy of 24-month metformin for improving men- ses, hormone and metabolic profiles in polycystic ovary synd- rome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. Oxford University Press; 2018 [cited 2018 Apr 8];103:890–9. Available from: <http://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/jc.2017-01739/4794879>
28. Xu W, Deng Y-Y, Yang L, Zhao S, Liu J, Zhao Z, et al. Metformin ameliorates the proinflammatory state in patients with carotid artery atherosclerosis through sirtuin 1 induc- tion. *Translational Research* [Internet]. Mosby; 2015 [cited 2018 Apr 10];166:451–8. Available from: <https://www.science- direct.com/science/article/pii/S1931524415002078>
29. Zhou Z, Tang Y, Jin X, Chen C, Lu Y, Liu L, et al. Metformin Inhibits Advanced Glycation End Products-Induced Inflammatory Response in Murine Macrophages Partly through AMPK Activation and RAGE/NFκB Pathway Suppression. *Journal of diabetes research* [Internet]. Hindawi Limited; 2016 [cited 2018 Apr 10];2016:4847812. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27761470>
30. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 10];108:426–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865539>
31. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron CB, Stanifer JW, Mock CK, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166:191–200.
32. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, Salvesen Ø, Roelants M, Carlsen SM, et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. Oxford University Press; 2018 [cited 2018 Apr 10];103:1612–21. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/103/4/1612/4912386>
33. Zhang Z-J, Li S. The prognostic value of metformin for can- cer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 8];16:707–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460896>
34. Shafiee MN, Khan G, Ariffin R, Abu J, Chapman C, Deen S, et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ova- rian syndrome (PCOS) women: Could metformin help? *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2014 [cited 2018 Mar 3];132:248–53. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825813012778>
35. Shao R, Li X, Feng Y, Lin J-F, Billig H. Direct effects of met- formin in the endometrium: a hypothetical mechanism for the treatment of women with PCOS and endometrial carci- noma. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* [Internet]. 2014;33:41. Available from: <http://www.pubmed- central.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4036091&tool=pm- centrez&rendertype=abstract>
36. Schuler KM, Rambally BS, Difurio MJ, Sampey BP, Gehrig PA, Makowski L, et al. Antiproliferative and metabolic effects of metformin in a preoperative window clinical trial for endo- metrial cancer. *Cancer Medicine*. 2015;4:161–73.
37. Pierotti M, Berrino F, Gariboldi M, Melani C, Mogavero A, Negri T, et al. Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: metformin, an old drug with multi-fac- ted effects. *Oncogene* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012;32:1475–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ onc.2012.181>
38. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperan- drogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycys- tic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [Internet]. 2004 [cited 2018 Apr 10];89:3835–40. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-look- kup/doi/10.1210/jc.2003-031737>
39. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabo- lism* [Internet]. 2005 [cited 2018 Apr 10];90:60–5. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/ doi/10.1210/jc.2004-1376>
40. Rautio K, Tapanainen JS, Ruokonen A, Morin-Papunen LC. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in overwe- ight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *Human reproduction (Oxford, England)* [Internet]. 2006 [cited 2018 Apr 10];21:1400–7. Available from: <http:// academic.oup.com/humrep/article/21/6/1400/724195/ Endocrine-and-metabolic-effects-of-rosiglitazone>
41. Zhang Y-Y, Hou L-Q, Zhao T-Y. Effects of Acarbose on Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-analysis. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* [Internet]. © Georg Thieme Verlag KG; 2014 [cited 2018 Apr 10];122:373–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/ DOI?10.1055/s-0034-1375676>
42. Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Review of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 10];10:401–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/28276778>
43. Chiu W-Y, Shih S-R, Tseng C-H. A Review on the Association between Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Thyroid Cancer. *Experimental Diabetes Research* [Internet]. Hindawi; 2012 [cited 2018 Apr 10];2012:1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/924168/>
44. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T, Daniels GH. GLP-1 and Calcitonin Concentration in Humans: Lack of Evidence of Calcitonin Release from Sequential Screening in over 5000 Subjects with Type 2 Diabetes or Nondiabetic Obese Subjects Treated with the Human GLP-1 Analog, Liraglutide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. Oxford University Press; 2011 [cited 2018 Apr 10];96:853–60. Available from: <https://academic.oup.com/ jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2010-2318>
45. Balogh S. A D-vitamin-anyagcsere és a policisztás ovárium szindróma. *Orvostovábbképző Szemle*. 2013;1–6.
46. Seyyed Abootorabi M, Ayremlou P, Behrooz-Lak T, Nourisaeidlou S. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a rando- mized placebo-controlled trial. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 10];1–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.201 7.1418311>

47. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 10];102:460-468.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933120>
48. Gupta T, Rawat M, Gupta N, Arora S. Study of Effect of Vitamin D Supplementation on the Clinical, Hormonal and Metabolic Profile of the PCOS Women. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 10];67:349-55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867886>
49. Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani K, Tabrizi R, Kolahdooz F, Heydari S, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress Among Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hormone and Metabolic Research* [Internet]. 2018 [cited 2018 Apr 10];50:271-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29475212>
50. Trummer C, Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Münzker J, Pieber TR, et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *European Journal of Nutrition* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2019;58:2019-28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1760-8>
51. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reproductive BioMedicine Online* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;33:770-80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.08.024>
52. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Chiu TT. Contribution of myo-inositol to reproduction. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;147:120-3.
53. Banaszewska B, Wrotyńska-Barczyńska J, Spaczynski RZ, Pawelczyk L, Duleba AJ. Effects of resveratrol on polycystic ovary syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101:4322-8.
54. Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. [cited 2018 Apr 10];154:763-75. Available from: <http://www.eje-online.org/content/154/6/763.full.pdf>
55. Saydam B, Yildiz B. Gut-Brain Axis and Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome. *Current Pharmaceutical Design* [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 9];22:5572-87. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=22&issue=36&spage=5572>
56. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, Pawelczyk L, Duleba AJ, Kelley ST, et al. Gut Microbial Diversity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Correlates With Hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2018 [cited 2018 Apr 8];103:1502-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370410>
57. Liu R, Zhang C, Shi Y, Zhang F, Li L, Wang X, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with Clinical Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in microbiology* [Internet]. Frontiers Media SA; 2017 [cited 2018 Apr 9];8:324. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28293234>
58. Malik SM, Traub ML. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients. *World Journal of Diabetes* [Internet]. 2012;3:71-9. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=22532886&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.4239/wjd.v3.i4.71>
59. Corcelles R, Daigle CR, Schauer PR. Metabolic effects of bariatric surgery. *European Journal of Endocrinology*. 2016;174:R19-28.
60. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction Update*. 2016;22:687-708.
61. Palomba S, Falbo a, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* [Internet]. 2013 [cited 2014 Jun 20];120:267-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194199>
62. Parsanezhad ME, Alborzi S, Jahromi BN. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of bromocriptine in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal prolactin level. *International journal of fertility and women's medicine* [Internet]. [cited 2020 Mar 8];47:272-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12570169>
63. Effect of Bromocriptine on Insulin Resistance in Polycystic Ovarian Syndrome - A Pilot Study - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02133755>