

A polycystás ovarium szindróma szövődményeinek prevenciója, kezelése és a kórkép bizonyítékokon alapuló, interdiszciplináris ellátásának fontossága

dr. Gődény Sándor* ■ Csenteri Orsolya Karola

Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Debrecen

A polycystás ovarium szindróma a nők leggyakoribb endokrin és anyagcsere-betegsége. A szindróma gyakran társul elhízással, hyperinsulinaemiával, növeli a cukorbetegség, a lipidanyagcsere-zavarok és a cardiovascularis betegségek kockázatát. Tekintettel a kórkép komplex megjelenésére és a terápiás eljárásokban jelenleg tapasztalható jelentős eltérésekre, a betegek gondozásához, az optimális terápia megválasztásához interdiszciplináris, gyermekgyógyász, belgyógyász, nőgyógyász, endokrinológus, bőrgyógyász, pszichológus és onkológus együttműködése és a rendelkezésre álló legmagasabb bizonyítékokon alapuló preventív és terápiás technológiák alkalmazása szükséges, amely a diagnosztikus eredményeket és a beteg preferenciáit is figyelembe veszi. Ezzel javulna a terápia eredményessége, hatékonysága, a betegek biztonsága, életminősége és várható élettartama. A cikk a rendelkezésre álló legmagasabb bizonyítékok, szisztematikus irodalmi áttekintések és metaanalízisek felhasználásával ismerteti a kórképhez társuló klinikai és anyagcsere-szövődmények megelőzéséhez és terápiájához szükséges bizonyítékokat és a bizonyítékokon alapuló ellátás alapelveit. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(50), 2018–2026.

Kulcsszavak: PCOS, prevenció, terápia, EBM, interdiszciplináris

Prevention and treatment of the complications of polycystic ovarian syndrome – the significance of an evidence-based, interdisciplinary management

Polycystic ovary syndrome is the most common hormonal and metabolic disorder likely to affect women. The syndrome is often associated with obesity, hyperinsulinemia and adversely affects endocrine, metabolic, and cardiovascular health. The complex feature of the syndrome requires an interdisciplinary approach to treatment, where cooperation of paediatrician, internist, gynaecologist, endocrinologist, dermatologist, psychologist and oncologist is essential. The prevention and the treatment should be based on the best available evidence. This should include physical examination, laboratory tests for hormones, serum insulin, glucose, lipids, in addition patient's preferences should be considered, too. To maximise health gain of polycystic ovarian syndrome, adequate, effective, efficient and safe treatment is necessary. This article summarises the highest available evidence provided by meta-analyses and systematic reviews of the prevention of metabolic and cardiovascular complications of the syndrome, and discusses the relevant evidence published in the literature.

Keywords: PCOS, prevention, treatment, EBM, interdisciplinary

Gődény, S., Csenteri, O. K. [Prevention and treatment of the complications of polycystic ovarian syndrome – the significance of an evidence-based, interdisciplinary management]. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(50), 2018–2026.

(Beérkezett: 2015. július 2.; elfogadva: 2015. október 14.)

*A szerző a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika endokrin munkacsoportjának tagja.

Rövidítések

2TDM = 2-es típusú diabetes mellitus; 25(OH)D = 25-hidroxitamin-D; ACE = angiotenzin-konvertáló enzim; AES = Androgen Excess Society; AMI = akut myocardialis infarctus; ARB = angiotenzin-II-receptor-blokkoló; ARR = (absolute risk reduction) abszolút kockázat-csökkenés; BMI = (body mass index) testtömegindex; CC = clomifen-citrát; CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány, konfidenciaintervallum; CVD = (cardiovascular disease) cardiovascularis betegségek; DHEAS = dehidroepiandrosteron-szulfát; EBM = (evidence-based medicine) bizonyítékokon alapuló orvoslás; FDA = (Food and Drug Administration) Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Hatósága; FFA = (free fatty acids) szabad zsírsavak; HDL-C = HDL-koleszterin; HOMA = homeostasis model assessment; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; HTA = (health technology assessment) egészségügytechnológia-elemzés; IFG = (impaired fasting glucose) emelkedett éhomi vércukor; IGR = (impaired glucose regulation) praediabetes (károsodott glukoreguláció); IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; IR = inzulinrezisztencia; ISDS = insulin sensitizing drugs; ISI = insulin sensitivity index; LOD = laparoscopic ovarian „drilling”; MD = (mean difference) átlagok különbsége; NIH = National Institutes of Health; NNH = (number needed to harm) minimálisan szükséges betegszám egy nem kívánt esemény bekövetkeztéhez; NNT = (number needed to treat) minimálisan szükséges betegszám, hogy egy betegnél a kívánt hatást elérjük; OCP = (oral contraceptive pill) hormonális fogamzásgátló tabletta; OGTT = orális glükóztolerancia-teszt; OR = (odds ratio) esélyhányados; p = p-érték (az első fajta hiba – a nullhipotézis hibás elvetése – valószínűségét adja meg); PCO = polycystás ovarium; PCOS = polycystás ovarium szindróma; QUICKI = quantitative insulin sensitivity check index; RAS = renin-angiotenzin rendszer; RR = (relative risk) relatív kockázat; RRR = (relative risk reduction) relatív kockázat-csökkenés; RTC = (randomized controlled trial) randomizált kontrollált tanulmány; SHBG = (sex hormone binding globulin) szexhormonkötő globulin; TC = totál koleszterin; TG = triglicerid; WMD = (weighted mean difference) súlyozott átlag különbsége

A polycystás ovarium szindróma (PCOS) prevalenciája, a vizsgált populációtól és az alkalmazott diagnosztikus kritériumok alkalmazásától függően, 5–10% közötti, ezért a fertilis korban levő nők leggyakoribb endokrin kórképének tekinthető [1].

A szindróma központi tünete az ovarialis eredetű hyperandrogenismus, amelyhez gyakran inzulinrezisztencia (IR) is társul. A PCOS-ben kialakuló IR prevalenciája elérheti az 50–80%-ot, ha a National Institutes of Health (NIH) -kritériumok alkalmazása alapján történik a kórkép diagnózisa és a betegek túlsúlyosak vagy elhízottak [2]. Mind a hyperandrogenismus, mind az inzulinrezisztencia lényeges szerepet játszanak a PCOS szövődményeinek kialakulásában.

Korábbi közleményeinkben [Gódegy S., Csenter O.: A polycystás ovarium szindróma interdiszciplináris, bizonyítékokon alapuló diagnózisának fontossága. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(30), 1175–1188. és Gódegy S., Csenter

O. K.: A polycystás ovarium szindróma tüneteinek bizonyítékokon alapuló terápiaja. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(45), 1803–1815.] már ismertetésre kerültek a diagnosztikus kritériumok szempontjai, a PCOS-ben kialakuló szövődmények, a kórkép bizonyítékokon alapuló, interdiszciplináris diagnózisának fontossága, és a tünetekre, panaszokra alkalmazható terápiai eljárások.

Jelen cikkben a komplex tünetekkel járó kórkép szövődményeinek megelőzését, továbbá az interdiszciplináris, bizonyítékokon alapuló gondozás és terápia fontosságát foglaljuk össze.

A strukturált irodalomkutatás módszere

Az irodalmi összefoglalóban felhasználtuk a PubMed, a Cochrane Library (CDSR, DARE, HTA), a BioMed Central, a Clinical Key, a POPLINE, a Magyar Orvosi Bibliográfia adatbázisokat, a Clinical Evidence értékeléseit.

Az irodalomkeresésnél használt kifejezések: PCOS, hyperandrogenism, hirsutism, acne, obesity, hyperinsulinaemia, impaired fasting glucose, IFG, impaired glucose tolerance, IGT, body mass index, BMI, weight management, cardiometabolic, cardiovascular risk, infertility, pregnancy, systematic review, meta-analysis, evidence based, interdisciplinary, prevention, therapy, hormonal contraceptives, insulin sensitizers, metformin.

Az összeállításban továbbá felhasználtuk a bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM) és a terápiai technológiák alkalmazásának alapelveivel kapcsolatos publikációkat.

Anyagcserezavarok és cardiovascularis rizikótényezők megelőzése és kezelése*Általános szempontok*

Az anyagcserezavarok és cardiovascularis rizikótényezők megelőzése és kezelése szempontjából különösen fontos, hogy már serdülőkorban felismerjük a kórképet. Az időben történő felismerést, kezelést és gondozást nehezíti, hogy a PCOS tünetei összemosódhatnak az egészséges serdülők fiziológiás állapotával vagy annak variációival. A prevenció, terápia és a gondozás szempontjából lényeges, hogy a diagnózis melyik kritérium alapján történik. A „NIH Office for Disease Prevention-Sponsored Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome” 2012 decemberében áttekintette a PCOS-sel kapcsolatos bizonyítékokat. Ez alapján a jelenleg egy szindrómának tekintett kórképet – attól függően, hogy a petefészkek polycystás szerkezetével (PCO), menstruációs, infertilitási panaszokkal vagy krónikus, hyperandrogenismussal járó anovuláció a vezető tünet – két fő csoportra javasolják osztani. Ennek gondozási és terápiai jelentősége az, hogy a National Institutes of Health (NIH) vagy Androgen Excess Society (AES) diagnosztikus kritériumok alkalmazása esetén na-

gyobb a metabolikus és cardiovascularis kockázat, a metabolikus szindróma (MetS) kialakulásának esélye, mint a Rotterdami kritériumok szerint diagnosztizált betegek-nél [3, 4].

Fontos hangsúlyozni, hogy a NIH- vagy az AES-kritériumok szerint diagnosztizált csoportban a kockázat a nem elhízott PCOS-betegeknél is megnő [5].

A PCOS-hez társuló cardiovascularis-metabolikus kockázat időbeli felismerése, az anyagcserezavarok, a hypertonia szűrése a későbbi életszakaszokban is nélkülözhetetlen a társuló betegségek korai, tercier prevenció-jának érdekében.

Jelenleg a PCOS témájú irányelvek elsősorban a szindróma diagnózisával, terápiájával foglalkoznak és még nem ismertetik részletesen a kialakult kardiometabolikus állapotok kezelését, csak a prevenció-s lehetőségek általános szempontjait tárgyalják [6, 7].

Ezért az erre a kórképre vonatkozó konkrét ajánlások hiányában, a kardiometabolikus állapotok gyógyszeres megelőzésénél és terápiájánál az eddigi, PCOS-re vonatkozó kutatások eredményeit és a nem PCOS-betegekre vonatkozó irányelvekben leírtakat javasolt alkalmazni [8, 9].

A kardiometabolikus szövődmények közül a 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM) kialakulásának kockázata a legnagyobb, ezért ennek szűrése különösen fontos. Már a praediabeteses állapot – károsodott glukoreguláció, emelkedett éhomi vércukor (IFG) és/vagy csökkent glükóztolerancia (IGT), illetve amennyiben az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) első órájában a vércukorszint $>8,61$ mmol/l – fokozott kockázatot jelent nemcsak a 2TDM, hanem a *cardiovascularis betegségek* (CVD) kialakulása szempontjából is [10, 11]. Ezekben az esetekben ugyanazon prevenció-s eljárások alkalmazása szükséges, mint a diabetes szempontjából nagy rizikójú, de nem PCOS-betegeknél [8, 12].

A PCOS gyakran jár a lipidanyagcsere zavaaraival és magas vérnyomással is. Ezért minden, főleg a NIH- vagy az AES-kritériumok szerint diagnosztizált PCOS-betegnél lipidvizsgálat és vérnyomásmérés is szükséges. Ennek eredménye alapján előbb életmód-változtatás javasolt, majd eredménytelenség esetén a dyslipidaemia és a hypertonia kiegészítő farmakoterápiája szükséges.

Életmód-változtatás

Az elhízott PCOS-betegeknél tanácsadás szükséges a testtömeg csökkentése érdekében, amelynek szerves része a csökkentett kalóriabevétel, alacsony glykaemiás indexű, zsírszegény, mediterrán típusú étrend, és a napi sófogyasztás nem lehet több 5 grammnál. A csökkentett alkohol- és kávéfogyasztás is előnyös lehet. A testtömegetől (BMI) függetlenül a heti körülbelül 150 perces fizikai aktivitás is javasolt (number needed to treat – NNT: 4–8) [12].

Az életmódbeli változtatással a betegek 50%-ánál csökkenthető a CVD progressziója [13]. Amennyiben a

rizikótényezők csökkentése 6–12 hónap alatt eredménytelen, kiegészítő farmakoterápia is szükséges. Az életmód-változtatáson kívül, főleg az 50 év feletti elhízott betegek-nél, az előny-kockázat mérlegelését követően, napi 100 mg aszpirinprofilaxis javasolt [14].

Metformin alkalmazása anyagcserezavarok és cardiovascularis rizikótényezők megelőzése érdekében

Mind a rövid, mind a hosszú távú kezeléseknél egyre gyakrabban merül fel a hyperinsulinaemia kezelésének kérdése.

A vérzészavarok és a meddőségi panaszok alkalmazásához hasonlóan, a metformin profilaktikus célú alkalmazásánál is több szempontot kell figyelembe venni:

1. A PCOS-betegek között az inzulinrezisztencia prevalenciája különböző lehet, attól függően, hogy melyik diagnosztikus kritérium alapján történik a szindróma diagnózisa. Ha a NIH/AES kritériumok alkalmazása alapján történik a kórkép diagnózisa és a betegek túlsúlyosak vagy elhízottak, az IR aránya elérheti az 50–80%-ot. Nem elhízottaknál és amikor a Rotterdami kritériumok szerint történik a kórkép diagnózisa, a súlyos fokú inzulinrezisztencia gyakorisága kevesebb [2, 15].

2. Napjainkban sincs még egységes nemzetközi gyakorlat, hogy PCOS-ben mikor és milyen módszerrel történjen az IR kiszámítása [16]. Az inzulinrezisztencia és a glükózyanyagcsere állapotának együttes megítélésére az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) javasolt, de a kapott eredmények értékelésére már több számítási módszer (HOMA, ISI, QUICKI) is használható. Leggyakrabban a HOMA inzulinrezisztencia-index (HOMA-IR) kiszámítása javasolt. A HOMA-IR kiszámítása a következő képlettel történik:

$$[0 \cdot \text{INS (mU/l)} \times 0 \cdot \text{VC (mmol/l)}] / 22,5.$$

Amennyiben az érték 4,4-nél magasabb, az IR igazolható [17].

A magyarországi gyakorlatban ugyanakkor az IR meghatározása gyakran csak az éhomi és a terheléses inzulinszintek alapján történik meg. A csak inzulinszintek alapján kimondott IR két szempontból is szakmai problémát jelent:

1. Az éhomi inzulinemelkedés önmagában még nem tekinthető minden esetben kezelést igénylő laboratóriumi eredménynek. A terápiás döntéshez még a vércukor és a lipidanyagcsere vizsgálatára is szükség van.

2. Jelenleg még nincs megbízható kutatási adat arra vonatkozóan, hogy az OGTT során észlelt inzulinszint-emelkedés mértékéből klinikailag szignifikáns következtetést lehetne levonni a prevenció vagy a terápia szempontjából a vércukor ismerete nélkül. Arra vonatkozóan sincs megbízható kutatási adat, amely alapján megadható lenne a 120. percben mért inzulin normáltartománya [18].

3. A petefészek PCO-szerű szerkezete. Fontos hangsúlyozni, hogy a kórkép névadó tünetének észlelése, az ultrahangvizsgálat során észlelt polycystás petefészek szerkezet (PCO) nem azonos a szindrómával (PCOS). Nőgyógyászati ultrahangvizsgálat során nem ritka az ovariumok polycystás szerkezete, amelynek prevalenciája elérheti a 21%-ot [19]. A PCO kialakulásának hátterében centrális eredetű ovulációs zavar is állhat és ezért gyakori a pubertás korai vagy középső szakaszában. Társulhat táplálkozási zavarokkal, a mellékvese fokozott androgén-termelésével vagy hyperprolactinaemiával is [20]. Polycystás jellegű ovarium tehát sokszor észlelhető olyan esetekben is, amikor annak lényegesebb klinikai jelentősége nincs. A nem megfelelő módszerrel és gyakorlattal végzett ultrahangvizsgálat ezért túldiagnosztizálhatja a PCOS-t.

4. Nem minden hyperinsulinaemiás PCOS-betegnél igazolható kóros glükóz- vagy lipidanyagcsere. Ezért önmagában a hyperinsulinaemia, egyéb eltérések (IFG, IGT, metabolikus szindróma, emelkedett totál vagy LDL-koleszterin) hiányában nem jelent indikációt metforminkezelésre [21]. Ennek a figyelembevételéért is fontos klinikai szempontból, mert egyre több magyarországi orvos javasol metformint csak az éhomi vagy a 120 perces inzulin koncentráció alapján.

5. Mind praediabetesben, mind 2TDM-ben, a betegek fenotípusától függően, nagyon eltérő lehet az inzulinelválasztás és inzulinrezisztencia. Ugyanolyan mértékű IR mellett egyes PCOS-betegeknél glükózanyagcsere-zavar még nem mutatható ki, míg másoknál már 2TDM alakult ki. Ezért ezen a területen is szükségesek további vizsgálatok a genetikailag is determinált altípusok meghatározására, annak érdekében, hogy pontosan azonosíthatóak legyenek azok a PCOS-betegek, akiknél a praediabetes kialakulása klinikailag szignifikáns mértékben megelőzhető [22].

6. A metformin alkalmazásánál ugyanakkor azt is figyelembe kell venni, hogy a metforminkezelés javíthatja a metabolikus paramétereket olyan populációban, akiknél magas a 2TDM kialakulásának kockázata. Az eddigi vizsgálatok szerint a 2TDM kialakulásának esélye 40%-kal csökkenthető (OR: 0,6 [CI: 0,5–0,8]), az ARR 6%-kal (CI: 4,0–8,0) 21–22 hónapig tartó metforminkezelés alatt. A hosszú távú hatás értékeléséhez és a profilaktikus alkalmazás kemény végpontjainak pontosabb értékeléséhez azonban ezen a területen is még további vizsgálatok szükségesek [23].

Bromocriptin, cabergolin

A PCOS-hez hyperprolactinaemia is társulhat. A hyperprolactinaemia nemcsak a menstruációt és a peteérés befolyásolja, hanem a szénhidrát- és a lipidanyagcsere is kedvezőtlen hatása van. Mind a bromocriptin, mind a Magyarországon nem forgalmazott cabergolin kedvezően csökkenti a prolaktinszintet és a HOMA-IR-t, de a cabergolin kedvezőbb a többi cardiovascularis rizikófaktor

– IGF-1, FFA, húgysav, hsCRP, homocisztein, fibrinogén, HDL-C, 25(OH)D – szempontjából [24]. A cabergolin nem cukorbeteg elhízottnál csökkenti az inzulin- és a vércukorszintet [25]. Ezért alkalmazásuk PCOS-ben is felmerül, még normoprolactinaemiás esetekben is, ha IGT vagy IFG igazolható, de PCOS-re vonatkozóan megbízható kutatási adatok még ezen a területen sem állnak rendelkezésre. A dopaminagonisták profilaktikus alkalmazására vonatkozó további kutatásokat PCOS-ben az is indokolja, hogy a bromocriptin alkalmazását az FDA már engedélyezte 2TDM kezelésénél [26].

Gyógynövények

Randomizált kontrollált tanulmányokat (RTC) végeztek arra vonatkozóan is, hogy egyes gyógynövények (*Vitex agnus-castus*, *Cimicifuga racemosa*, *Tribulus terrestris*, *Glycyrrhiza* spp., *Paeonia lactiflora* és *Cinnamomum cassia*) kedvezőek lehetnek a PCOS-ben kialakuló hormonális és anyagcsere-rendellenességek kezelésére. Ennek ellenére jelenleg még nem rendelkezünk ezek hatékonyságára és eredményességére vonatkozó megbízható bizonyítékokkal, bár alkalmazásuk biztonságos [27, 28].

D₃-vitamin

A D₃-vitaminnal kapcsolatban több tanulmány jelent meg, amelyek a profilaktikus alkalmazás hatását vizsgálták a cardiovascularis kockázat csökkentésére. Ezeknek a tanulmányoknak a szisztematikus értékelése nem igazolt egyértelmű előnyös hatást, tehát további vizsgálatokra van szükség [29]. PCOS-ben alkalmazva nem csökkenti az IR-t, ezért alkalmazása, a jelenlegi kutatások alapján, felesleges [30].

A kialakult szövődmények kezelése

A már kialakult 2TDM terápiájának alapelvei megegyeznek a nem PCOS-es betegek kezelésével.

A PCOS-hez társult dyslipidaemia terápiás alapelvei szintén megegyeznek a nem PCOS-es betegek kezelésével [31]. Ugyanakkor a statinok kedvezően hathatnak a PCOS-betegek hormonális állapotára is. A lipidprofil javulásán kívül csökkentik a totáltesztoszteron-szintet is (MD: -0,90 [95% CI: -1,18–0,62], p<0,00001) [32, 33].

A hypertoniakezelésnél előnyben részesítendőek az anyagcsere szempontjából semleges renin-angiotenzin rendszert (RAS) gátlók, a kalciumcsatorna-blokkolók és az indapamid hatóanyagot tartalmazó vízajtók alkalmazása. Lényeges tudni, hogy hypertóniában az angiotenzin-II-receptor-blokkolók (ARB) és az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlók (ACE-gátlók) egymással helyettesíthetők, de egyszerre nem adhatók [34].

A diabeteses PCOS-betegnél a hipertonia megfelelő kezelése a macro- és a microvascularis szövődmények csökkenését eredményezi. A European Society of Hypertension (ESH) és a European Society of Cardiology irányelve alapján az elérendő vérnyomáscélérték <140/85 Hgmm [9].

A PCOS-betegeknél kialakuló korai, szubklinikus atherosclerosis még reverzibilis lehet a nem gyógyszeres (életmód-változtatás) és a gyógyszeres (metformin, thiazolidinediones, spironolacton és statinok) kezelések alkalmazásával. Azonban jelenleg még nem rendelkezünk megbízható adatokkal a kemény klinikai végpontokra vonatkozóan. Ennek tisztázására további, nagy esetszámú, jól kivitelezett prospektív vizsgálatok szükségesek [35].

A PCOS-re is érvényes általános életmódbeli javaslatokat, a lipidanyagcsere-zavarok, a hipertonia és az elhízás kockázati besorolását, a kívánatos célértékeket, továbbá a kardioprotektív, preventív terápiát a VI. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásai foglalják össze a gyakorló orvos számára könnyen felhasználható formában [36].

Onkológiai gondozás

RTC-k metaanalízise és szisztematikus értékelése alapján a PCOS szignifikánsan növeli az endometriumcarcinoma kockázatát (OR: 2,79 [95% CI: 1,31–5,95], $p < 0,008$) normális testtömeg esetén is, ugyanakkor az emlő- és a petefészekrák kockázatának növekedése még nem egyértelmű [37].

A kutatási eredmények alapján ezért elsősorban az endometriumcarcinoma szűrése és ellátása jelenti a PCOS-betegek onkológiai gondozásának, kezelésének prioritását, ugyanakkor az emlő- és a petefészekrák fokozott kockázatára is gondolni szükséges.

Mind állatokon, mind emberen végzett eddigi vizsgálatok szerint a metformin csökkenti az endometriumhyperplasia kialakulását. Ez alapján PCOS-betegeknél is felmerül ilyen irányú profilaktikus alkalmazása [38].

Bizonyítékokon alapuló interdiszciplináris prevenció, terápia és gondozás fontossága

Egyre több adat támasztja alá, hogy a kórkép kialakulásában genetikai tényezők is szerepet játszanak [39]. Az amenorrhoea, a teljesfolliculus-szám, BMI, SHBG, DHEAS és az inzulin variabilitásainál, a túlzott androgénhatás anyagcsere-következményeinél, különösen az inzulinszintek variabilitása genetikai tényezőkkel magyarázhatók [40, 41]. A genomika fejlődése várhatóan az eddigiekhez viszonyítva individuálisabb preventív, terápiás és gondozási klinikai gyakorlat kialakítását teszik lehetővé.

Addig azonban különösen fontos, hogy a klinikai epidemiológiai kutatások adatai alapján az EBM alap-

elveit felhasználó interdiszciplináris kezelés, gondozás megvalósuljon, amelyben a háziorvos, a bőrgyógyász, a gyermekgyógyász, a belgyógyász, a nőgyógyász és az endokrinológus együttműködése nélkülözhetetlen. Alapvetően fontos továbbá a lehetséges komplikációk prevenciója a szakmai szempontból legmegfelelőbb eljárások alkalmazásával, figyelembe véve a betegek preferenciáit is. A korszerű prevenció és terápia során alapvető szempont, hogy az alkalmazott egészségügyi technológia a legnagyobb egészségnyereséggel járjon, miközben a lehetséges mellékhatások esélye alacsony legyen.

A bizonyítékokon alapuló ellátás fontossága

A bizonyítékokon alapuló orvoslás alapelveit előző cikkünk foglalta össze [Gödény S., Csenter O.: A polycystás ovarium szindróma interdiszciplináris, bizonyítékokon alapuló diagnózisának fontossága. Orv. Hetil., 2014, 155(30), 1175–1188.] Az EBM alapelvei a terápiás eljárások alkalmazásánál megegyeznek a diagnosztikus alapelvekkel. A PCOS EBM-alapú ellátásának megvalósítása érdekében fontos, hogy az orvosok szisztematikusan öt kérdést tisztázzanak [42]:

1. Milyen betegség állhat a klinikai panaszok, a tünetek hátterében, milyen vizsgálatokat kell elvégezni a pontos diagnózishoz, és a vizsgálati leletek alapján valóban PCOS igazolható?

2. A PCOS altípusának, prognózisának, lefolyásának meghatározása.

3. A beteg vezető panaszának meghatározása.

4. A beteg bevonásával dönteni kell a különböző kezelési alternatívák között.

5. A beteg számára legmegfelelőbb terápia kiválasztása után a javaslatok meghozatala, illetve a szükséges gyógyszeres vagy műtéti kezelés végrehajtása.

Az EBM gyakorlati alkalmazásának kritikus része a megtalált adatok kritikus elemzése az adatok validitása és annak klinikai alkalmazhatósága szerint [43].

A megtalált kutatási adat validitásának megítélését segíti, ha ismerjük a terápiás eljárásokra vonatkozó bizonyítékok szintjeit [44] (1. táblázat).

A kutatási adatok kritikus értékelésének fontossága

A PCOS-ben alkalmazható terápiás technológiák EBM-alapú alkalmazásához nélkülözhetetlen az az ismeret, amely alapján kiválasztjuk a legmegbízhatóbb profilaktikus vagy terápiás eljárást, amely nem mindig könnyű feladat.

Még a randomizált kontrollált tanulmányok (RCT) eredményei is félrevezetőek lehetnek a várható egészségnyereség és a kockázat arányának mérlegelésénél. Az RTC eredménye egy idealizált beteganyagra vonatkozik, szemben a napi gyakorlat során ellátásra kerülő betegekkel. Ezzel magyarázható, hogy egy, a kísérleti (ideális)

1. táblázat | A bizonyítékok szintjei prevenció vagy terápiás eljárások esetén
(Forrás: Centre for Evidence-based Medicine, Oxford)

Bizonyíték szintje	Terápia, prevenció
1a	Randomizált kontrollált tanulmányok rendszerezett irodalmi áttekintése (homogén*)
1b	Jó minőségű randomizált kontrollált tanulmány (szűk konfidenciaintervallum**)
1c	Mindenki vagy senki***
2a	Homogén kohorsz tanulmányok rendszerezett irodalmi áttekintése
2b	Kohorsz tanulmány vagy kifogásolható minőségű RCT (például követési arány <80%)
2c	„Outcome” kutatások és ökológiai tanulmányok
3a	Homogén eset-kontroll tanulmányok rendszerezett irodalmi áttekintése
3b	Eset-kontroll tanulmány
4	Esetsorozat-vizsgálatok és rossz minőségű eset-kontroll és kohorsz tanulmányok****
5	Szakértői vélemény, amelyet nem támasztanak alá szisztematikusan és kritikusan értékelt adatok; klinikai gyakorlat számára, az alap kutatások eredményeiből klinikai vizsgálatok nélkül levont következtetések

*Az egyes vizsgálatok eredménye között nincs számos ellentétes eredményre, konklúzióra jutott vizsgálat, nincsenek lényeges ellentmondások. Nem minden statisztikailag igazolt heterogenitás ad okot aggodalomra, és nem minden óvatosságra intő heterogenitás statisztikailag szignifikáns.

**A tanulmány más részén található, hogy a konfidenciaintervallum alapján hogyan osztályozták a tanulmányokat.

***Ha az orvosi technológia létezése előtt minden beteg belehalt a betegségbe, de most páran túléltek valamennyi idővel, vagy a korábbi technológia esetén néhányan meghaltak, de jelenleg senki sem.

****A gyenge minőségű kohorszvizsgálat/eset-kontroll tanulmányon azt értjük, amelyik esetében a kontrollcsoport bizonytalanul van meghatározva, és/vagy az expozíciót nem egyformán mérte a kontroll- és az exponált csoportban, és/vagy a zavaró hatásokat nem szűrte ki kellő mértékben és/vagy nem tudta kellő ideig követni a betegeket.

körülmények között hatásos, illetve hatásosnak leírt terápiás eljárás kevésbé eredményes a napi gyakorlat során.

A metaanalízisek vagy a szisztematikusan irodalmi értékelések is hordozhatnak buktatókat. Ennek az a magyarázata, hogy a szaklapok sokkal inkább közölnek pozitív, mint negatív eredménnyel záruló tanulmányokat. A negatív, nem szignifikáns eredménnyel járó tanulmányok gyakran nem kerülnek közlésre és a „szürke irodalom” részét képezik. Előfordulhat az is, hogy csak jelentős időeltolódás után válnak ismertté. Mindkét publikációs hiba meghamisíthatja a rendszerezett irodalmi áttekintések vagy metaanalízisek végeredményét is [45]. A szürke irodalom feltárására és hatásának tisztázására 2013-ban OPEN projekt (<http://www.open-project.eu>) keretében tanulmányt végeztek [46].

A metaanalíziseknél az is lényeges, hogy a vizsgált populációk között sem epidemiológiai, sem klinikai szempontból ne legyen igazolható heterogenitás. Ez feltétele

annak, hogy a matematikai analízis alapján megbízható gyakorlati következtetéseket tudjunk levonni.

A PCOS-betegeknél alkalmazott terápiás eljárásokat vizsgáló klinikai epidemiológiai kutatások eredményeinek szignifikanciáját, hasonlóan a többi betegség megelőzését, kezelését vizsgáló kutatásokhoz, két szinten lehet értékelni [47]:

- matematikai szignifikancia,
- klinikai szignifikancia.

Matematikai szignifikancia

Még a megfelelően kiválasztott statisztika elvégzésénél is előfordulhat olyan matematikailag szignifikáns eredmény (például p-érték, konfidenciaintervallum), ami tévesen kedvező következtetésre ad alapot a PCOS terápiájánál, annak ellenére, hogy a vizsgált kezelésnek jelentős klinikai eredménye nincs. Ezért a statisztikai szignifikancia mellett a klinikai szignifikanciát is figyelembe kell venni, amikor döntünk a legmegfelelőbb terápiáról.

Klinikai szignifikancia

A klinikai szignifikancia azt fejezi ki, hogy a statisztikailag szignifikánsnak talált kutatási eredmény milyen mértékben tekinthető klinikailag is jelentősnek vagy fontosnak.

Klinikailag számottevő változásról akkor beszélünk, ha a változás nagysága, azon felül, hogy az eredmény a kontrollcsoporthoz képest statisztikailag szignifikáns volt, klinikailag is jelentős (fontos). Vagyis a PCOS-beteg számára észlelhető és lényegesnek ítélt egészségnyereséget okoz az új beavatkozás, a jelenlegi rutinterápiához vagy placebohoz képest.

A klinikailag szignifikáns eredményt több paraméterrel lehet értékelni. Az egyik gyakran használt paraméter az RRR, ami egy meghatározott esemény (betegség, szövődmény) százalékbán megadott gyakoriságának csökkenését adja meg a kezelt csoportban, a kontrollcsoportbeli gyakorisághoz képest. Önmagában az RRR értéke félrevezető lehet, ezért mindaddig nem értelmezhető, amíg nem ismert, hogy milyen arányban fordul elő a vizsgált esemény a kezeletlen betegeknél, azaz mi a be nem avatkozás kockázata.

Az abszolútkockázat-csökkenés (ARR) egy meghatározott esemény (például PCOS-ben kialakuló szövődmény) gyakoriságának különbsége a kezelt és a kontrollcsoport között. Ellentétben a relatív kockázat-csökkenéssel, az ARR képes jelezni a jelentős és a jelentéktelen mértékű változások közötti különbséget. Például, ha a kontrollcsoportban a mortalitás 12%, a kezelt PCOS-csoportban pedig 9%, akkor a relatív kockázat 9/12 vagy 75%, amely 25%-os RRR-nek felel meg, ugyanakkor az ARR csak 3%.

A klinikailag számottevő változás, kockázat közérthető kifejezésére vezették be a number needed to treat

(NNT) és a number needed to harm (NNH) kifejezéseket.

Az NNT-érték, ami az ARR reciproka, azt fejezi ki, hogy a kontrollhoz képest átlagosan hány beteget kell kezelni egy meghatározott ideig ahhoz, hogy egy bizonyos nemkívánatos eseményt elkerülhessünk (például halálesetet, szövődményt stb.) vagy egy betegnél a kedvező hatást elérjük. Minél kisebb az NNT, annál eredményesebb a kezelés. A gyakorlat számára alkalmazása azért előnyös, mert a kezelendő betegek száma a csoport nagyságának ismerete nélkül is pontosan jelzi a kontrollcsoporthoz viszonyított kezelési eredmény várható gyakoriságát. További előny, hogy a kezelendő betegek száma szoros kapcsolatban van a kontrollkezelésben észlelt kimenetel gyakoriságával is. Az NNT önmagában nem adja meg azt az időt, ameddig kezelni szükséges a kedvező eredményig, ezért a megfelelő értelmezéséhez mindig szükséges a terápiás időtartam megadása is. Természetesen nem mondja meg azt sem, hogy a kezelték közül ki lesz az az egy, aki elkerüli a nem kívánt eseményt (például szívinfarktus). Ennek ellenére az NNT a betegek számára is közérthető módon fejezi ki a kezelés klinikailag is lényeges hatásosságát. A kutatások túlnyomó többsége, sajnos, még jelenleg sem adja meg a vizsgált eljárás NNT-értékét, hanem leggyakrabban az esélyhányados (OR) számolják ki. Az esélyhányados és a placebo vagy hagyományos (alternatív) kezelés során kialakuló esemény gyakoriságának ismeretében – patient expected event rate (PEER)/control event rate (CER) – az NNT értéke az interneten is elérhető kalkulátorral kiszámítható [48].

Az NNH azt fejezi ki, hogy a kontrollcsoporthoz viszonyítva hány beteget kell egy meghatározott ideig kezelni ahhoz, hogy az adott betegek közül egynél az adott mellékhatás biztosan bekövetkezzen [49].

A PCOS-ben alkalmazható terápiák értékelésénél és alkalmazásánál másik lényeges szempont, hogy az alkalmazott terápiás technológia hatásosságát, illetve eredményességét milyen szempontból vizsgálták. A vizsgált változók két fő csoportra oszthatók:

- intermedier eredmény (például inzulinszint),
- kemény végpont (például szülés, AMI).

Az intermedier eredményt könnyebb mérni, de a rossz kiválasztott intermedier eredménynél előfordulhat, hogy abból nem lehet következtetni a végső eredményre (például halálzásra). Figyelembe véve az intermedier és a végső eredmény (kemény végpont, outcome) közötti nem egyértelmű kapcsolatra, a PCOS korszerű terápiájánál és gondozásánál is törekedni kell a végső eredményeket bemutató kutatások megkeresésére és azok eredményeinek gyakorlati alkalmazására [50, 51].

Az interdiszciplináris ellátás jelentősége

Tekintettel arra, hogy a PCOS-betegek életkoruktól és vezető panaszuktól függően más és más rendeléseket keresnek meg, szükséges, hogy a különböző szakmák kö-

zösen és egységes elvek, a legkorszerűbb és a legmegbízhatóbb bizonyítékok alapján kezeljék, gondozzák a betegeket, azaz a bizonyítékokon alapuló interdiszciplináris ellátás a gyakorlatban is megvalósuljon.

A betegek ellátása függ az életkortól, a vezető panaszoktól, a fizikális és a laboratóriumi vizsgálatok eredményeitől. Magába foglalja a betegek felvilágosítását, a diabetes, a cardiovascularis rizikótényezők szűrését és azok terápiáját, életmódbeli tanácsadást [52]. Mind a testtömeg csökkentésére, mind a dohányzás megszüntetésére irányuló törekvéseink eredménytelenek lesznek, ha a betegek nincsenek tisztában a PCOS hosszú távú következményeivel.

Minden orvosnak a szakmájának legkorszerűbb ismereteivel kell rendelkeznie ahhoz, hogy képes legyen kiválasztani és alkalmazni a legmegfelelőbb eljárást. Tisztában kell lennie saját szakmai kompetenciájának határaival annak eldöntésére, hogy saját maga végezze-e PCOS-betegének a kezelést vagy inkább az adott probléma megoldásában jártasabb specialistaéhoz küldje tovább.

Az alapellátás orvosainak, beleértve az iskola-egészségügyi szolgálat orvosait is, ismerniük szükséges a PCOS alaptüneteit, hogy az életkornak és a panaszok jellegének legmegfelelőbb szakemberhez küldjék betegeiket.

A nőgyógyásznak ismernie kell a fellépő anyagcsere-problémákat, a bőrgyógyásznak ne csak a bőrpanaszokra koncentráljon, a belgyógyász-endokrinológus ismerje a nőgyógyászati és szülészeti szövődményeket is!

A menstruációs, illetve a meddőségi panaszokat nem számítva, a betegeket gyakran csak a fokozott szőrnövekedés vagy az acné érdeklí, főleg ezekkel kapcsolatban kérnek és kapnak tanácsokat, terápiát. Ezeket a rövid távú tanácsokat ki kell egészíteni a késői szövődmények kialakulásával és azok megelőzésével kapcsolatos tájékoztatással is. Ezeknél a betegeknél különösen fontos a nőgyógyász, az endokrinológus és a bőrgyógyász együttműködése, a lokális és/vagy a szisztémás kezelés megfelelő módjának meghatározása érdekében, hogy a beteg komplex kezelése hosszú távon is sikeres legyen.

A hiperandrogén börtünetek, illetve a menstruációs zavarok kezelésének mérlegelésénél fontos szempont az életkor, a terhesség igénye. A helytelenül megválasztott kezelés nem vagy csak részben befolyásolja a petefészkek működését és az anyagcserehatásokat, sőt előfordulhat, hogy még súlyosbítja is az állapotot.

Az OAC-kezelés a leggyakrabban alkalmazott terápiás eljárás. Felírásuk előtt szükséges figyelembe venni az egyéni kockázatot, beleértve az életkort, a dohányzást, az elhízást, a glükózanyagcsere zavarát, a hipertóniát, a dyslipidaemiát, a thrombophiliát, továbbá VTE-t a családi vagy az egyéni anamnézisben. Fontos hangsúlyozni, hogy a PCO-szerű petefészkek önmagában még nem jelent indikációt alkalmazásukra, ugyanis serdülőkorban centrális eredetű vérzészavar is okozhat hasonló petefészkek-szerkezetet. Ebben az esetben az OCP indokolatlan alkalmazása gátolhatja a hypothalamus-ovarium tengely érést.

Az antiandrogén hatású spironolacton és a finasterid alkalmazása esetén a beteg tájékoztatása és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI, korábbi OGYI) engedélye szükséges – ugyanis mindkét készítmény a hirsutismus kezelése szempontjából off-label készítmény. Az antiandrogéneket OCP-vel vagy ciproteron-acetátot tartalmazó készítményekkel kombináltan javasolt alkalmazni, amely során csökken az áttöréssel járó vérzés esélye és javul az eredményesség.

Meddőségi panaszok esetén, figyelembe véve a legfrissebb, magas validitású bizonyítékokat, jelenleg még mindig a clomifen-citrát (CC) kezelés javasolható első vonalbeli terápiának. CC-rezisztens, IR-esetekben – költséghatékonysági szempontok miatt – kiegészítő MET-kezelés javasolt, még a gonadotropin- vagy a LOD-kezelés elkezdése előtt.

A javasolt terápiánál a betegek anyagi lehetőségeit és szociális helyzetét is mérlegelni szükséges. Meddőség esetén főleg a gonadotropinok alkalmazása a beteg számára nagyobb költséget jelent, időigényes. Az alternatív sebészeti beavatkozások indikációjánál, a műtét eredményességén kívül, ezt is szükséges figyelembe venni.

Fontos kiemelni, hogy a hyperinsulinaemia miatt egyre gyakrabban alkalmazott metformin – bár egyes területeken kedvező terápiás hatása van PCOS-betegeknél – mind külföldön, mind Magyarországon még mindig az off-label kategóriába tartozik, tehát hivatalosan csak a 2-es típusú diabetesben használható. Ez azt jelenti, hogy PCOS-ben a metformin alkalmazása előtt is az OGYÉI engedélyt kell kérni. Szakmailag nem indokolt a metformin alkalmazásának kérése, ha az éhomi HOMA-IR nem emelkedett, IGT kizárható, a BMI normális kategóriában van. A metformin alkalmazása meddőség esetén sem indokolt, ha IR miatt kialakuló clostilbegtrezisztencia nem igazolható.

Minden orvosnak tisztában kell lennie azzal, hogy a gyógyszerek nem hivatalos indikációban történő alkalmazása, a hatályos jogszabálynak megfelelően, emberen történő kísérletnek minősül, még akkor is, ha az alkalmazott készítmény egyes előnyeit kutatások már igazolták. Ezért az off-label alkalmazásra vonatkozó szabályok betartása, a betegek tájékoztatása, az előny-kockázatok bizonyítékokon alapuló mérlegelése betegbiztonsági szempontból különösen fontos.

Ismételten szükséges hangsúlyozni, hogy a legjobb együttműködés sem elég, ha a PCOS-betegek kezelésével, gondozásával kapcsolatos klinikai döntések nem bizonyítékokon alapulnak, és a bizonyítékokon alapuló ellátás (EBM) sem elég, ha az nem a szakmák együttműködésével valósul meg. Csak így biztosítható a PCOS-betegek magas színvonalú, biztonságos ellátása és érhető el a betegek legnagyobb egészségnyeresége.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: G. S.: Az irodalmi adatok keresése, az irodalom kritikus értékelése, a cikk összeállítása. Cs. O. K.: Az irodalmi adatok keresése, az irodalom kritikus értékelése.

A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] *Sirmans, S. M., Pate, K. A.*: Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Epidemiol.*, 2014, 6, 1–13.
- [2] *Moran, L., Teede, H.*: Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update*, 2009, 15(4), 477–488.
- [3] *Dunaif, A., Fauser, B. C.*: Renaming PCOS – a two-state solution. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98(11), 4325–4328.
- [4] *Moran, L. J., Misso, M. L., Wild, R. A., et al.*: Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 2010, 16(4), 347–363.
- [5] *Macut, D., Bačević, M., Božić-Antić, I., et al.*: Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: interrelationship of dyslipidemia and arterial blood pressure. *Int. J. Endocrinol.*, 2015, 2015, 812610. [Epub 2015 Mar 24.] <http://dx.doi.org/10.1155/2015/812610>
- [6] *Conway, G., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., et al.*: The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.*, 2014, 171(4), P1–P29.
- [7] *Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., et al.*: Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98(12), 4565–4592.
- [8] *Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al.*: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012, 55(6), 1577–1596.
- [9] *Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., et al.*: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 2013, 31(7), 1281–1357.
- [10] *Bianchi, C., Miccoli, R., Trombetta, M., et al.*: Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired β -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98(5), 2100–2105.
- [11] *Sesti, G., Fiorentino, T. V., Succurro, E., et al.*: Elevated 1-h postload plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance are associated with unfavorable inflammatory profile. *Acta Diabetol.*, 2014, 51(6), 927–932.
- [12] *Gruber, A., Nasser, K., Smith, R., et al.*: Diabetes prevention: is there more to it than lifestyle changes? *Int. J. Clin. Pract.*, 2006, 60(5), 590–594.
- [13] *Rydén, L., Grant, P. J., Anker, S. D., et al.*: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.*, 2013, 34(39), 3035–3087.

- [14] Vandvik, P. O., Lincoff, A. M., Gore, J. M., et al.: Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012, 141(2 Suppl.), e637S–e668S.
- [15] Lim, S. S., Davies, M. J., Norman, R. J., et al.: Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update, 2012, 18(6), 618–637.
- [16] Traub, M. L.: Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. World J. Diabetes, 2011, 2(3), 33–40.
- [17] Alebić, M. Š., Bulum, T., Stojanović, N., et al.: Definition of insulin resistance using the homeostasis model assessment (HOMA-IR) in IVF patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) according to the Rotterdam criteria. Endocrine, 2014, 47(2), 625–630.
- [18] Hücking, K., Watanabe, R. M., Stefanovski, D., et al.: OGTT-derived measures of insulin sensitivity are confounded by factors other than insulin sensitivity itself. Obesity, 2008, 16(8), 1938–1945.
- [19] Farquhar, C. M., Birdsall, M. A., Manning, P., et al.: The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol., 1994, 34(1), 67–72.
- [20] İşik, A. Z., Gülekli, B., Zorlu, C. G., et al.: Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinaemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. Gynecol. Obstet. Invest., 1997, 43(3), 183–185.
- [21] Marshall, J. C., Dunaif, A.: Should all women with PCOS be treated for insulin resistance? Fertil. Steril., 2012, 97(1), 18–22.
- [22] Wagner, R., Häring, H. U., Fritsche, A.: Phänotypen des prädiabetes und des typ-2-diabetes. Dtsch. Med. Wochenschr., 2014, 139(21), 1109–1113.
- [23] Salpeter, S. R., Buckley, N. S., Kahn, J. A., et al.: Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. Am. J. Med., 2008, 121(2), 149–157.e2
- [24] Krysiak, R., Okopien, B.: Different effects of cabergoline and bromocriptine on metabolic and cardiovascular risk factors in patients with elevated prolactin levels. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 2015, 116(3), 251–256.
- [25] Gibson, C. D., Karmally, W., McMahon, D. J., et al.: Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults. Diabetes Obes. Metab., 2012, 14(4), 335–340.
- [26] Shivaprasad, C., Kalra, S.: Bromocriptine in type 2 diabetes mellitus. Indian J. Endocr. Metab., 2011, 15(Suppl. 1), S17–S24.
- [27] Arentz, S., Abbott, J. A., Smith, C. A., et al.: Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. BMC Complement. Altern. Med., 2014, 14(1), 511.
- [28] Ried, K.: Chinese herbal medicine for female infertility: An updated meta-analysis. Complement. Ther. Med., 2015, 23(1), 116–128.
- [29] Bjelakovic, G., Gluud, L. L., Nikolova, D., et al.: Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst. Rev., 2014, (1), CD007470.
- [30] Ardabili, H. R., Gargari, B. P., Farzadi, L.: Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. Nutr. Res., 2012, 32(3), 195–201.
- [31] Kim, J. J., Choi, Y. M.: Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. Obstet. Gynecol. Sci., 2013, 56(3), 137–142.
- [32] Gao, L., Zhao, F. L., Li, S. C.: Statin is a reasonable treatment option for patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2012, 120(6), 367–375.
- [33] Raval, A. D., Hunter, T., Stuckey, B., et al.: Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. Cochrane Database Syst. Rev., 2011, (10), CD008565.
- [34] European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): PRAC recommends against combined use of medicines affecting the renin-angiotensin (RAS) system. EMA/196502/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/04/WC500165197.pdf
- [35] Bajuk Studen, K., Jensterle Sever, M., Pfeifer, M.: Cardiovascular risk and subclinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. In: Macut, D., Pfeifer, M., Yildiz, B. O., et al. (eds.): Polycystic ovary syndrome. Novel insights into causes and therapy. Front. Horm. Res. Basel, Karger, 2013, 40, 64–82.
- [36] Recommendations of the VI. Hungarian Cardiovascular Consensus Conference. [VIth Magyar Kardiológusok Konszenzus Konferencia ajánlása.] Metabolizmus, 2015, 13(1). [Hungarian]
- [37] Barry, J. A., Azizia, M. M., Hardiman, P. J.: Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update, 2014, 20(5), 748–758.
- [38] Shafiee, M. N., Khan, G., Ariffin, R., et al.: Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: could metformin help? Gynecol. Oncol., 2014 132(1), 248–253.
- [39] Calogero, A. E., Calabrò, V., Catanuso, M., et al.: Understanding polycystic ovarian syndrome pathogenesis: an updated of its genetic aspects. J. Endocrinol. Invest., 2011, 34(8), 630–644.
- [40] Dowling, A. R., Nedorezov, L. B., Qiu, X., et al.: Genetic factors modulate the impact of pubertal androgen excess on insulin sensitivity and fertility. PLoS ONE, 2013, 8(11), e79849.
- [41] Louwers, Y. V., Lao, O., Fauser, B. C., et al.: The impact of self-reported ethnicity versus genetic ancestry on phenotypic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS). J. Clin. Endocrinol. Metab., 2014, 99(10), E2107–E2116.
- [42] Grobbee, D. E., Miettinen, O. S.: Clinical epidemiology. Introduction to the discipline. Neth. J. Med., 1995, 47(1), 2–5.
- [43] Straus, S. E., Sackett, D. L.: Using research findings in clinical practice. BMJ, 1998, 317(7154), 339–342.
- [44] Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Centre for Evidence-based Medicine, 2015.
- [45] Song, F., Parekh, S., Hooper, L., et al.: Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. Health Technol. Assess., 2010, 14(8), iii, ix–xi, 1–193.
- [46] Schmucker, C., Bluemle, A., Briel, M., et al.: A protocol for a systematic review on the impact of unpublished studies and studies published in the gray literature in meta-analyses. Syst. Rev., 2013, 2, 24.
- [47] Sweeney, K. G., MacAuley, D., Gray, D. P.: Personal significance: the third dimension Lancet, 1998, 351(9096), 134–136.
- [48] Centre for evidence-based medicine. Toronto. <http://ktclearinghouse.ca/cebmlpractise/ca/calculators/ortonnt>
- [49] Bereczki, D., Moggyorósy, Zs.: Critical appraisal of the literature. In: Gódy, S. (ed.): Improvement of clinical effectiveness in health-care. [Irodalomkutatás, az irodalom kritikus elemzése. In: Gódy, S. (szerk.): A klinikai hatékonyság fejlesztése az egészségügyben.] Pro Die Kiadó, Budapest, 2007. [Hungarian]
- [50] Greenhalgh, T.: How to read a paper: papers that report drug trials. BMJ, 1997, 315(7106), 480–483.
- [51] Grimes, D. A., Schulz, K. F.: Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health. Obstet. Gynecol., 2005, 105(5 Pt 1), 1114–1118.
- [52] Kidson, W.: Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. Med. J. Aust., 1998, 169(10), 537–540.

(Gódy Sándor dr.,
Debrecen, Kassai u. 26., 4028
e-mail: godeny.sandor@sph.unideb.hu)