

A polycystás ovarium szindróma interdiszciplináris, bizonyítékokon alapuló diagnózisának fontossága

Gódegy Sándor dr.* ■ Csenteri Orsolya

Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Debrecen

A polycystás ovarium szindróma a nők leggyakoribb endokrin és anyagcsere-betegsége. A különböző klinikai formában jelentkező betegség kardinális tünetei közé tartoznak a hiperandrogén bőrtünetek és/vagy emelkedett szérumandrogénszintek, oligo- vagy amenorrhoea, anovuláció miatt kialakuló meddőség és esetenként a petefészek polycystás szerkezete. A szindróma prevalenciája, klinikai megjelenése és a társuló betegségek függnek az alkalmazott diagnosztikus technológiák pontosságától, valamint attól, hogy mely kritériumrendszer alkalmazásával történt a diagnózis felállítása. Újabb kutatások szerint a társuló betegségek kockázata főleg azoknál a betegeknek fokozott, akiknél a National Institute of Health által megfogalmazott kritériumok alapján történt a diagnózis. Tekintettel a kórkép komplex megjelenésére és a kritériumrendszerekben jelenleg tapasztalható jelentős eltérésekre, a diagnózis kimondásához interdiszciplináris, bizonyítékon alapuló megközelítés szükséges, amellyel javulna a diagnózis eredményessége, hatékonysága. A dolgozat a rendelkezésre álló legmagasabb bizonyítékok, szisztematikus irodalmi áttekintések és metaanalízisek felhasználásával ismerteti a szindróma diagnosztikai kritériumainak legújabb eredményeit és a kórképhez társuló klinikai és anyagcsere-eltérések diagnosztikájához szükséges bizonyítékokat. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(30), 1175–1188.

Kulcsszavak: polycystás ovarium szindróma, diagnózis, interdiszciplináris, bizonyítékon alapuló orvoslás

Importance of the interdisciplinary, evidence-based diagnosis of polycystic ovary syndrome

Polycystic ovary syndrome is recognized as the most common hormonal and metabolic disorder of women. This heterogeneous endocrinopathy characterized by clinical and/or biochemical hyperandrogenism, oligo- or amenorrhoea, anovulatory infertility, and polycystic ovarian morphology. The prevalence, clinical feature and the risk of co-morbidity vary depending on the accuracy of the diagnosis and the criteria used. Evidence suggests that those women are at high risk who fulfil the criteria based on National Institute of Health. The complex feature of the syndrome and the considerable practice heterogeneity that is present with regards to diagnostic testing of patients who are suspected to have polycystic ovary syndrome require an interdisciplinary, evidence-based diagnostic approach. Such a method can ensure the patient safety and the effectiveness and efficiency of the diagnosis. This paper summarises the highest available evidence provided by well-designed studies, meta-analysis and systematic reviews of the clinical feature and the clinical implications of the diagnostic criteria of polycystic ovary syndrome.

Keywords: polycystic ovary syndrome, diagnosis, interdisciplinary, evidence-based medicine

Gódegy, S., Csenteri, O. [Importance of the interdisciplinary, evidence-based diagnosis of polycystic ovary syndrome]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(30), 1175–1188.

(Beérkezett: 2014. április 7.; elfogadva: 2014. május 15.)

*A szerző a Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Endokrin Munkacsoport tagja

Rövidítések

17-OHP = 17-hidroxiprogesteron; 2TDM = 2-es típusú diabetes mellitus; A = androsztendion; AE = (adverse events) nem kívánt hatás; AN = acanthosis nigricans; AES = Androgen Excess Society; AMH = anti-Müllerian-hormon; AMI = akut myocardialis infarctus; ASRM = American Society for Reproductive Medicine; ATP III = Adult Treatment Panel III; AUC = area under the receiver operating characteristic curve (analysis); BMI = (body mass index) testtömegindex; CBT = (calculated bioavailable testosterone) számított, biológiailag hasznosuló tesztoszteron; CDR = clinical decision rule; CFT = (calculated free testosterone) kalkulált szabad tesztoszteron; CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány, konfidenciaintervallum; CVD = (cardiovascular disease) szív-ér rendszeri betegség; DHEAS = dehidroepiandroszteron-szulfát; EBM = (evidence-based medicine) bizonyítékokon alapuló orvoslás; ESHRE = European Society of Human Reproduction and Embryology; FAI = (free androgen index) szabadandrogén-index; FBG = (fasting blood glucose) éhomi vércukor; FSH = folliculusstimuláló hormon; FT = (free testosterone) szabad tesztoszteron; GDM = gesztációs diabetes mellitus; HDL-C = HDL-koleszterin; HOMA = homeostasis model assessment; HTA = (health technology assessment) egészségügytechnológia-elemzés; IDF = International Diabetes Federation; IFG = (impaired fasting glucose) emelkedett éhomi vércukor; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; IR = inzulinrezisztencia; ISI = insulin sensitivity index; LR = (likelihood ratio) valószínűségi arány; MetS = metabolikus szindróma; NCAH = (nonclassic congenital adrenal hyperplasia) nem klasszikus, késői típusú (late onset) adrenalis hyperplasia; NIC = Neonatológiai Intenzív Centrum; NICHD = National Institute of Child Health and Human Development; NIH = National Institutes of Health; 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 = (polycystic ovary) polycisztás ovarium, policisztás petefészek; PCOS = (polycystic ovary syndrome) polycisztás ovarium szindróma; PIH = (pregnancy-induced hypertension) terhesség indukálta hypertonia; QoL = (quality of life) életminőség; QUICKI = quantitative insulin sensitivity check index; RR = (relative risk, risk ratio) relatív kockázat; SHBG = (sex hormone binding globulin) szexhormonkötő globulin; TT = totál tesztoszteron; WHR = (waist-to-hip ratio) csípő/derék arány; WMD = weighted mean difference

A polycisztás ovarium szindróma (PCOS) előfordulási gyakorisága – epidemiológiai és endokrinológiai tanulmányok szerint – 5–10% közötti, ezért a fertilis korban levő nők leggyakoribb hormonális zavarának tekinthető [1]. Prevalenciája ugyanakkor nagyban függ az alkalmazott diagnosztikus kritériumoktól [2].

A WHO által II. osztályba sorolt normogonadotrop anovulációban szenvedőket vizsgálva, a szindróma gyakorisága 55% volt a NIH 1990-es kritériuma szerint. Ezzel szemben, ha ugyanezen betegeknél a 2003-as Rotterdami kritériumokat alkalmazták, a PCOS-betegek aránya elérte a 91%-ot [3]. Az egységes diagnosztikai elvek fontosságára hívja fel a figyelmet egy 2012-ben publikált keresztmetzeti tanulmány is, amely szerint a diagnosztikus kritériumoktól függően jelentősen külön-

bözik a felismert PCOS-betegek prevalenciája. Attól függően, hogy a NIH, a Rotterdami vagy az AE-PCOS kritériumai szerint történt a diagnózis, 6,1%, 19,9% és 15,3% volt a PCOS-betegek aránya a vizsgált populációban [4].

A kórkép központi tünete a hyperandrogenismus, amelyhez gyakran inzulinrezisztencia (IR) is társul. A hyperandrogenismus és az IR lényeges szerepet játszanak mind a PCOS tüneteinek, mind a PCOS szövődményeinek kialakulásában. A PCOS-ben kialakuló inzulinrezisztencia (IR) prevalenciája elérheti az 50–80%-ot, főleg, ha a szigorúbb NIH-kritériumok alkalmazása alapján történik a kórkép diagnózisa, és a betegek túlsúlyosak vagy kövérek. Nem elhízottaknál és amikor a Rotterdami kritériumok szerint történik a kórkép diagnózisa, a súlyos fokú inzulinrezisztencia ritkábban fordul elő [5].

A PCOS kialakulásában genetikai és életmódbeli tényezőknek is jelentőségük van, de ezeket a géneket az eddigi kutatások pontosan még nem térképezték fel [6, 7, 8].

Jelen közleményben a PCOS-ben kialakuló szövődményeket, a diagnosztikus kritériumok új szempontjait, a diagnosztikus technológiák alkalmazásának előnyeit, korlátait, továbbá a kórkép interdiszciplináris ellátásának fontosságát ismertetjük a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján.

Az 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, továbbá a Clinical Evidence értékeléseit. A PCOS szövődményeivel, diagnosztikájával foglalkozó tanulmányok kiválasztásánál, figyelembe véve a bizonyítékok hierarchiáját, elsősorban a szisztematikus irodalmi áttekintések és a metaanalízisek eredményei, továbbá a PCOS diagnosztikájával foglalkozó EBM-alapú nemzetközi irányelvek és konferenciák ajánlásai kerültek felhasználásra. Olyan esetben, ha PCOS patomechanizmusával, szövődményeivel és diagnosztikai eljárásaira vonatkozóan szisztematikus irodalmi áttekintés vagy metaanalízis nem állt rendelkezésre, a témával kapcsolatos kutatások felhasználásánál a kutatási elrendezés és az alkalmazott statisztikai módszerek megfelelőségét és validitását vettük figyelembe. Az összeállításban továbbá felhasználtuk az EBM alapelveivel és alkalmazásával kapcsolatos releváns publikációkat.

Az interdiszciplináris diagnosztika szükségessége

A PCOS-t 1980 előtt egy olyan nőgyógyászati kórképnek tekintették, amelyet hyperandrogenismus, anovulációval járó meddőség és a petefészek polycisztás elváltozása jellemez. Az 1980-as és az azt követő években végzett kutatások fedezték fel, hogy a kórkép ennél sok-

kal összetettebb, az előbbi tüneteken kívül anyagcsere-zavar és több extragenitális betegség kialakulásának fokozott kockázata is jellemzi.

A PCOS gyakran jár túlsúlyos állapottal, elhízással. Főleg ebben az alcsoportban a kórkép a vércukor- és a lipidmetabolizmus zavarai társul, és későbbi szövőd-ményei lehetnek a 2TDM, cardiovascularis események és daganatok kialakulása.

A kórkép változatos megjelenési formája, életkortól függő sajátosságai és az életszakaszonként eltérő diagnosztikus feladatok a kórkép ellátásának interdiszciplináris szemléletét és a szakmák szoros együttműködését igénylik.

A PCOS-hez társuló tünetek és betegségek

Túlsúlyos állapot és elhízás

A PCOS-ben nő a túlsúlyos állapot (RR: 1,95 [95% CI: 1,52–2,50]), az elhízás (RR: 2,77 [95% CI: 1,88–4,10]), ezen belül az abdominalis elhízás (RR: 1,73 [95% CI: 1,31–2,30]) kialakulásának esélye [9]. A túlsúlyos állapot és az obesitas a PCOS első tünete lehet gyermekkorban. A PCOS-hez társuló gyermek- és serdülőkori elhízás jelentőségét jelzi, hogy az növeli a gyermekkori hypertonia prevalenciáját [10]. Az elhízás (BMI>30), de főleg az abdominalis típusú, amikor a haskörfogat >0,88 cm (ATP III), szignifikánsan növeli mind a reprodukív, mind az anyagcserezavarok kialakulásának esélyét, a nem elhízott PCOS-betegekhez viszonyítva. A túlsúlyos vagy elhízott PCOS-betegekben emelkedik a totál tesztoszteron, a szabadandrogén-index (FAI), az éhomi vércukor és inzulin, a HOMA-index, romlik a lipidprofil.

Az elhízás mértéke ugyanakkor sem a hiperandrogén bőrtünetek gyakoriságát, sem azok súlyosságát nem befolyásolja. Az elhízás jelentőségére hívja fel a figyelmet az a kutatási eredmény, hogy a BMI-vel korrigált PCOS, a 2-es típusú diabetes kivételével, nem bizonyítottan növeli a cardiovascularis vagy a daganatos betegségek kialakulásának kockázatát, illetve az ösztromortalitást [11, 12].

Jelenleg még arra sincs megbízható adat, hogy az elhízott PCOS-betegeknél is érvényes az úgynevezett obesitasparadoxon, amely az elhízás protektív hatását igazolná krónikus cardiovascularis betegségek letalítása szempontjából [13].

Nőgyógyászati-endokrinológiai és szülészeti tünetek, szövőd-mények

A túlzott androgénhatás és a hiperinsulinismus az ovuláció és a menstruáció zavarait, valamint hiperandrogén bőrtüneteket okozhatnak. A betegek többségénél irreguláris ciklust találunk, peteérés esetén is elégtelen a luteális szakasz, mivel a tesztoszteron közvetlenül a sárgatest progeszterontermelését gátolja. Nem ritka az oligo- és amenorrhoea vagy a diszfunkcionális méhvérzés sem, és gyakori panasz a meddőség. A vérzészavar és a hiperinsulinaemia mértéke között szignifikáns kapcsolat igazolható [14]. A hiperandrogén hatás következté-

ben leggyakrabban acné, hirsutismus, ritkábban fokozott hajhullás alakulhat ki.

Szisztematikus irodalmi áttekintés szerint a PCOS növeli a PIH (OR: 3,43 [95% CI: 2,49–4,74]), a gesztációs diabetes (3,43 [95% CI: 2,49–4,74]), a koraszülés (OR: 1,93 [95% CI: 1,45–2,57]), a magzati retardáció (WMD -0,11 g [95% CI: -0,19–0,03]), a császármetszés (OR: 1,74 [95% CI: 1,38–2,11]), továbbá az újszülöttkori komplikációk esélyét, amely miatt több újszülött igényel ellátást Neonatológiai Intenzív Centrumokban (NIC) (OR: 2,32 [95% CI: 1,40–3,85]) [15].

Szénhidrátanyagcsere-zavarok

A 2TDM kialakulását megelőzően a szénhidrátanyagcsere-zavart a glükóztolerancia csökkenése (impaired glucose tolerance – IGT) jelezheti. Ilyenkor a glükóz hatására bekövetkező inzulinválasz – a fennálló inzulinrezisztencia miatt – már nem elegendő a normális határértéket meghaladó vércukorszint emelkedésének kivédésére. Szisztematikus irodalmi áttekintések és metaanalízisek alapján, BMI-től függetlenül, PCOS-ben nő az IGT (OR: 2,54 [95% CI: 1,44–4,47]), később a 2-es típusú diabetes (OR 4,00 [95% CI: 1,97–8,10]) és a MetS (OR: 2,20 [95% CI: 1,36–3,56]) prevalenciája [16].

Lipidanyagcsere-zavarok

A PCOS-ben gyakori a dyslipidaemia. BMI-től függetlenül emelkedik a triglicerid, az LDL-koleszterin és a non-HDL-koleszterin, ezzel szemben csökken a HDL-koleszterin-szint. BMI-re korrigálva az LDL-koleszterin- és a non-HDL-koleszterin-szint magasabb volt PCOS-ben (0,23274 mmol/l [95% CI: 0,15516–0,31032], illetve 0,41376 mmol/l [95% CI: 0,36204–0,49134]). Az LDL-koleszterin- és a non-HDL-koleszterin-szintek közötti különbség nagyobb volt a NIH-kritériumok alkalmazása esetén (0,3879 mmol/l [95% CI: 0,33618–0,43962], illetve 0,54306 mmol/l [95% CI: 0,41376–0,6465]), mint a Rotterdami kritérium szerint meghatározott PCOS-betegek között (0,20688 mmol/l [95% CI: 0,1293–0,31032], illetve 0,43962 mmol/l [95% CI: 0,33618–0,56892]). Néhány tanulmány vizsgálta az ApoA-I- és az ApoC-I-szinteket, és a kardioprotektív ApoA-I-szint csökkenését igazolták [17].

Késői cardiovascularis szövőd-mények

Az eddigi kutatások metaanalízise szerint, amelyben mindhárom kritériumrendszer (NIH, Rotterdami, AES) szerint diagnosztizált betegek szerepeltek, a PCOS-ben kétszeresre nő az artériás betegségek kialakulásának kockázata (CHD vagy stroke RR: 2,02 [95% CI: 1,47–2,76]). BMI-re korrigálva a relatív kockázat valamivel kisebb: 1,55 [95% CI: 1,27–1,89]). Az eltérő módszerek és a vizsgált betegek heterogenitása csökkenti az oki tényezők megértését. PCOS-betegek BMI-től függetlenül fokozott cardiovascularis kockázatát az intima vastagságának mérése, az áramlási, illetve az atherosclerosis kialakulására utaló biomarkerek vizsgálatai is alátámasztják [18, 19].

A kérdés további vizsgálatára hívja fel a figyelmet az a BMI-re korrigált kohorszvizsgálat, amelyben a Rotterdami kritériumok szerint vizsgálták a PCOS hosszú távú hatásait és amely nem szerepelt az előző metaanalízisben. A vizsgálat a kontrollokhoz viszonyítva a magas vérnyomás ($p = 0,008$) és az emelkedett trigliceridszint prevalenciájának növekedését igazolta ($p = 0,012$), de sem az AMI, sem a stroke prevalenciája nem nőtt [20].

Daganatok

A PCOS-ben gyakran kialakuló elhízás, a krónikus anovuláció és az ezzel együtt járó ösztrogéntúlsúly növeli a hormondependens daganatok, elsősorban az endometriumcarcinoma kialakulásának és a petefészkek kialakulásának gyakoriságát (OR: 2,70 [95% CI: 1,00–7,29], illetve OR: 2,52 [95% CI: 1,08–5,89]). Jelenleg még nem egyértelmű, hogy PCOS-ben növekszik-e az emlőcarcinoma kialakulásának kockázata is [21, 22].

Pszichés problémák és az életminőség romlása PCOS-ben

A PCOS-ben gyakrabban fordulnak elő érzelmi problémák, depresszió, nyugtalanság vagy a lelki életminőség (emoQoL) romlása. Az egészségi állapot és a napi tevékenység ellátásának önértékelésére szolgáló SF-36 kérdőív kutatások metaanalízise szerint minden kérdésre kedvezőtlenebb pontszámot adtak a PCOS-betegek [23]. A pszichés problémák és az életminőség romlását vizsgáló kutatások még nem tisztázták egyértelműen az okokat [24, 25].

A kórkép diagnózisa

A PCOS diagnózisának alapkritériumai és azok értékelése

A kórkép összetettsége elengedhetetlenné tette a diagnosztikus kritériumok standardizált meghatározását, amely első alkalommal a NICHD által 1990-ben szerve-

zett és a NIH által szponzorált konszenzuskonferencián történt meg. A kritériumok azonban nem explicit bizonyítékokra, hanem a résztvevők véleményén alapuló szavazás alapján kerültek kialakításra. A NICHD/NIH kritériumok nem tartalmazták az ovarium ultrahangvizsgálatát, tekintettel arra, hogy szabályos menzesz és androgén tünetek nélküli nők között is 20–30%-ban PCOS-szerű petefészkek igazolható [26].

A diagnosztikus kritériumokat az ESHRE és az ASRM által 2003-ban Rotterdamban szervezett konferencián újraértékelték és kiegészítették. A kritériumok kialakítása itt is inkább véleményeken alapult, mintsem bizonyítékokra épülő konszenzuson. A korábbi kritériumokat az ultrahanggal vizsgált PCO kritériumával egészítették ki. Ennek következtében két új fenotípussal bővült a PCOS:

1. Azok a nők, akiknél hyperandrogenismus és PCO igazolható, de normális peteérésük van.
2. Azok a betegek, akiknél ovuláció nem igazolható, a petefészkek polycystás, de hyperandrogenismus nem igazolható [27].

2006-ban az AES szisztematikus irodalmi áttekintések alapján ismét értékelte a PCOS kritériumait. Az AES figyelembe vette mind a korábbi NIH és a 2003-as Rotterdami kritériumokat, majd kiegészítette az azóta megjelent bizonyítékokkal. A legfontosabb következtetés az volt, hogy a kórképben központi szerepe van a hyperandrogenismusnak. Az AES hangsúlyozta, hogy további vizsgálatok szükségesek a kórkép kritériumainak pontosabb meghatározásához [28].

Egyik kritériumrendszer sem tartja az elhízást, az IR-t vagy az emelkedett LH/FSH arányt a PCOS alapvető kritériumának, tekintettel arra, hogy ezek egyéb okok miatt is kialakulhatnak, illetve nem minden PCOS társul elhízással, hyperinsulinaemiával. A polycystás ovarium szindróma diagnosztikai kritériumait az 1. táblázat foglalja össze.

A PCOS diagnózisának vitatott kritériuma az ovarium szerkezetének értékelése. A kórkép névadó tüne-

1. táblázat | A polycystás ovarium szindróma (PCOS) diagnosztikai kritériumai

NICHD (NIH) 1990 (minden kritériumnak teljesülnie kell)	Rotterdam 2003 (két kritériumnak a hátról)	AES 2006
Krónikus anovuláció (rendszeretlen menzesz, olygoamenorrhoea)	Rendszeretlen menzesz, olygoamenorrhoea vagy anovuláció	A hyperandrogenismus klinikai és/vagy biokémiai tünete
ÉS	VAGY	ÉS
A hyperandrogenismus klinikai és biokémiai tünete	A hyperandrogenismus klinikai és/vagy biokémiai tünete	A petefészkek működési zavara, rendszeretlen menzesz, olygoamenorrhoea, anovuláció
	VAGY	VAGY
	Petefészkek polycystás elváltozása (ultrahangvizsgálattal)	A petefészkek polycystás elváltozása (ultrahangvizsgálattal)
Egyéb hyperandrogenismussal járó kórkép kizárása (NCAH, androgént termelő tumor)	Egyéb hyperandrogenismussal járó kórkép kizárása	Egyéb hyperandrogenismussal járó kórkép kizárása

AES = Androgen Excess Society; NCAH = nonclassic congenital adrenal hyperplasia; NICHD = National Institute of Child Health and Human Development; NIH = National Institutes of Health; PCOS = polycystic ovary syndrome.

tenek észlelése, az ultrahanggal felfedezhető polycystás petefészek-szerkezet (PCO), nem azonos a szindrómával (PCOS). Nőgyógyászati ultrahangvizsgálat során az ovariumok polycystás szerkezete nem ritka, populációs vizsgálatok szerint prevalenciája elérheti a 21%-ot [29]. A PCO hátterében a folliculusok inkomplett fejlődése vagy ovulációs zavar állhat; gyakori a pubertás korai vagy középső szakaszában, társulhat táplálkozási zavarokkal, a mellékvese fokozott androgéntermelésével vagy hyperprolactinaemiával [30]. Polycystás jellegű ovarium tehát sokszor észlelhető olyan esetekben is, amikor annak klinikai jelentősége nincs.

A nem megfelelő módszerrel és gyakorlattal végzett ultrahangvizsgálat túldiagnosztizálja a PCOS-t, amely kedvezőtlenül befolyásolja később az orvosi döntéseket és a beteg számára is félrevezető információt jelent.

Újabb kutatások szerint az egészséges és a PCOS-betegek egyértelmű elkülönítésére a 12 folliculus helyett legalább 26 folliculust szükséges igazolni petefészkenként (26>FNPO).

Az új FNPO-kritérium szenzitivitása: 85%, specificitása: 98% [31]. Az új diagnosztikus kritérium azonban csak az új típusú ultrahangkészülékek (transzducer frekvenciája ≥ 8 MHz) esetén alkalmazható. Korábbi készülékekkel a petefészek méretének (ovarium volume) mérése javasolt a klinikai gyakorlatban, és nem az FNPO [32].

A klasszikus diagnosztikai kritériumok előnyeit és hátrányait a 2. táblázat foglalja össze [33].

A kórkép diagnózisa a gyakorlatban

A PCOS elsődleges klinikai képe, a beteg panaszai – és ennek megfelelően a diagnosztikai vizsgálat lépései, majd

a szindróma kezelése – a nők életciklusától függően eltérőek lehetnek.

A kórkép diagnózisának megfelelősége attól is függhet, hogy panaszával a beteg milyen rendelésen és milyen képzettségű orvosnál jelentkezik első alkalommal. A korai és megfelelő diagnózis nemcsak differenciáldiagnosztikai szempontból, hanem a betegek gondozása, az alkalmazott terápiák, prevenciók eljárások miatt is alapvető.

Gyermek- és serdülőkorban az elhízás okainak tisztázása, a hiperandrogén bőrtünetek (acne, hirsutismus), a hyperandrogenaemia és a vérszázavar okainak tisztázása jelentik a diagnosztikai eljárások fő irányát. Az ultrahangvizsgálat technikai és élettani sajátosságok miatt kevésbé kórjelző. Azoknál a serdülőknél, akiknél a PCOS igazolható, komplett anyagcsere-vizsgálat is szükséges, amely a genetikai tényezők miatt kiterjedhet a család többi tagjának a szűrésére is [34].

A fertilis korban lévő nőknél a kórkép vezető panaszai a hyperandrogenismus, a menstruáció rendellenességei és a meddőség [35].

Peri- és menopausában az előzményi adatok (meddőség, vérszázavarok), a hyperandrogenismus, a PCOS anyagcsere-, cardiovascularis szövődményeinek vizsgálata, továbbá a hormondependens daganatok szűrése jelentik a diagnosztika és a szűrés alapelveit. Jelenleg nem rendelkezünk megfelelő bizonyítékkal, hogy ebben az életkorban a petefészek ultrahangvizsgálata mennyire kórjelző [36].

A PCOS főbb klinikai tüneteit és diagnosztikai feladatait életszakaszonként az 1. ábra foglalja össze.

A kivizsgálás az előzményi adatok felvételével és fizikális vizsgálattal kezdődik. A panaszok, illetve a fizikális

2. táblázat | A klasszikus diagnosztikai kritériumok értékelése (forrás: NIH, 2012)

Diagnosztikus kritérium	Előnyök	Hátrányok
Hiperandrogén bőrtünetek	A kritériumot tartalmazza mindhárom kritériumrendszer. A betegek számára fontos klinikai probléma. A felismerése könnyű.	A hiperandrogén tüneteket nehéz objektíven meghatározni, etnikumonként is eltérhetnek. Értékelésére csak szemikvantitatív módszer áll rendelkezésre (Ferriman–Gallwey-score). Acne esetében a súlyossági fok nem arányos az androgén hormonok szintjével. A szöveti androgénérzékenység nem meghatározható.
Hyperandrogenaemia	A kritériumot tartalmazza mindhárom kritériumrendszer. A betegek számára egyértelműbb diagnózist biztosít. Későbbi szövődmények szempontjából kockázati tényező.	Vérvétel szükséges. Több androgén figyelembevétele szükséges. Az androgének értékét a napszak, életkor és a BMI befolyásolja. A normálérték nem meghatározott egy jól kiválasztott kontrollcsoporthoz viszonyítva. A vizsgálat nem standardizált, ezért az értékek eltérőek lehetnek a különböző laborok között.
Petefészek működési zavara (vérszázavar)	A kritériumot tartalmazza mindhárom kritériumrendszer. A betegek számára fontos klinikai probléma.	A normális petefészek-működés individuálisan eltérő lehet. A normális petefészek-működés az életkorral változik. A petefészek-működés objektív tisztázására laboratóriumi vizsgálatok szükségesek.
Petefészek polycystás szerkezete	A klasszikus szindróma része. Fertilitási panaszok esetén meghatározza a terápiát.	Nehéz a standardizált mérés. Élettani sajátosságok az értékelést befolyásolják. Megfelelő gyakorlat és technikai feltétel szükséges. A nem megfelelő értékelés félrevezető lehet, túldiagnosztizálja a kórképet.

Klinikai tünetek	A diagnosztika fő területei	Gyermekkor	Adoleszcens kor	Reproduktív kor	Peri- és postmenopausa
Hiperandrogén bőrtünetek (acne, hirsutismus)	Hyperandrogenaemia okainak vizsgálata, állapot követése		→	→	
Olygomenorrhoea, amenorrhoea	Vérzészavar okainak vizsgálata		→	→	
Obesitas	Elhízás jellegének, okainak vizsgálata, állapot követése	→	→	→	→
Infertilitás	Meddőség okainak vizsgálata			→	
2TDM	Glükózanyagcsere-zavar szűrése, kontrollvizsgálatok		→	→	→
Dyslipidaemia	Lipidanyagcsere-zavarok szűrése, kontrollvizsgálatok		→	→	→
Cardiovascularis betegségek	Cardiovascularis rizikótényezők szűrése, kontrollvizsgálatok			→	→
Depresszió és egyéb lelki zavarok	Lelki panaszok feltárása, panaszok alakulásának követése	→	→	→	→
Daganatok	Daganatok szűrése			→	→

1. ábra | A PCOS klinikai tünetei és a diagnosztika főbb szempontjai életszakaszonként (forrás: NIH)

vizsgálat alapján kerülnek sorra a laboratóriumi vizsgálatok.

Az anamnézisnek a következőkre kell kiterjednie:

- Egyéni és családi anamnézis felvétele: panaszok kezdete, jellege, táplálkozás, mozgás, gyógyszereszedés.

Fizikális vizsgálat:

- Hiperandrogén bőrtünetek vizsgálata: hirsutismus (Ferriman- és Gallwey-score), acne, alopecia, hypertrichosis kizárása.
- Hyperinsulinismusra utaló bőrtünetek vizsgálata: acanthosis nigricans.
- A testtömegindex (BMI) és a haskörfogat, csípőkörfogat mérése, WHR meghatározása.

Vérnyomás mérése.

Ultrahangvizsgálat.

A hiperandrogén bőrtünetek diagnózisa

Az acne legtöbbször nem igényel endokrin kivizsgálást. Azonban, ha a tünetekhez hirsutismus és/vagy alopecia társul, főleg ha azok virilismus résztünetei, vagy ha a beteg kövér, illetve oligomenorrhoeás, továbbá a késői típusú acne vagy bőrgyógyászati kezelésre nem reagáló formák esetén az androgének szintjét és szükség esetén a fokozott termelődés forrását is vizsgálni kell. A választott módszert mindig a beteg állapota, illetve a rendelkezésre álló lehetőségek döntik el [37, 38].

A hirsutismustól mind diagnosztikus, mind terápiás szempontból lényeges elkülöníteni a hypertrichosist. A hypertrichosis nem nemi jellegű fokozott szőrnövekedés, amelynél általában normális az androgénmetabolizmus, és terápiát sem igényel.

A hirsutismus fokát Ferriman és Gallwey szerint határozhatjuk meg, amely a legelterjedtebb szemikvantitatív módszer. Az eljárás 11 régiót vesz figyelembe a női szőrzet megítélésénél, amelyek közül csak 9 számít a hirsutismus pontozásánál, ugyanis az alkar és a lábszár pontjait a hirsutismus súlyosságának megítélésében nem tartja mérvadónak, mivel nem hormonérzékeny testtájék. Minden régióban 0–4-ig lehet pontozni, a maximális pontszám: 36. Nyolc pont alatt nincs hirsutismus [39].

A PCOS-betegek 22%-ában fokozott hajhullás, esetleg androgén alopecia is kialakulhat. Ez hasonló a férfiaknál kialakuló tünetekhez, de általában nem olyan mértékű. A nőknél a férfiakénál enyhébb kopaszodás és ritkulás – főleg a fejtetőn és oldalt, a halánték két oldalán – jelentkezik, de a hajvesztés szétszórtabb, egyenletesebb és egyszerre nagyobb hajrészt érint, mint a férfiaknál. Bár mely szakrendelésen fokozott hajhullás miatt jelentkező betegnél, a leggyakoribb okokon túl (pszichés tényezők, vashiány, vitaminhiány, gyulladás, allergia, hypothyreosis stb.) gondolni kell hyperandrogenismusra is [40]. Az androgén alopecia kialakulása önmagában nem fokozza az anyagcsere- és cardiovascularis kockázatot [41].

A hyperandrogenismus és a menstruációs zavar laboratóriumi diagnózisa

Tekintettel a hiperandrogén bőrtünetek alacsony diagnosztikus megbízhatóságára, a kórkép diagnózisához legmegbízhatóbb eljárás az androgén hormonok meghatározása.

A laboratóriumi vizsgálatokkal ki kell zárni minden olyan kórképet, amely hyperandrogenismussal, vérzési rendellenességgel, elhízással járhat, beleértve a petefészek és a mellékvese androgén hormont termelő daganatait, congenitalis adrenalis hyperplasiát (CAH), Cushing-szindrómát, hyperprolactinaemiát, acromegaliát és a pajzsmirigy funkciózavarát [42].

Nem szabad elfelejteni, hogy a kórképek egymással kombinálódhatnak.

Amennyiben a beteg raromenorrhoeás, a ciklus 3–5. napján javasolt meghatározni az sTSH, folliculusstimuláló hormon (FSH), a luteinizáló hormon (LH), az ösztadiol (E2), a prolaktin és természetesen az androgén hormonok, a tesztoszteron, az androsztendion, a DHEAS, serdülőkorban a 17-OHP szintjeit is továbbá a SHBG koncentrációját. A vizsgálatokból az alap-LH- és FSH-szintre, az LH/FSH arányra, az ösztrogén- és androgénszintekre kapunk információt, és kizárható a hyperprolactinaemia, a hypothyreosis és a késői típusú congenitalis adrenalis hyperplasia (late onset CAH).

A „sex hormone binding globulin” (SHBG) meghatározásával kiszámítható a „free androgen index” (FAI), amely növeli a vizsgálat szenzitivitását. $FAI = \text{total tesztoszteron (nmol/L)} \times 100 / \text{SHBG (nmol/L)}$. Jó minőségű, megbízható kutatási eredmények alapján, a kalkulált szabadtesztoszteron- és a FAI-meghatározás prediktív értéke a legkedvezőbb [43]. Az értékelésnél lényeges tudni, hogy ösztrogének (hormonális fogamzásgátló tabletta – OCP) emelik az SHBG-szintet, ezért a FAI csak 3 hónappal az OCP abbahagyása után lesz körjelző.

A szabad tesztoszteron aránya (fT, CFT) és a biológiailag hasznosuló tesztoszteron kiszámításához az albumin koncentrációját is meg kell határozni.

A PCOS diagnózisának pontosságát javítja, ha a tesztoszteronnal és SHBG-vel egy időben androsztendion-meghatározás is történik [44]. Az androgének meghatározásának diagnosztikus értékét a 3. táblázat foglalja össze.

Egyes esetekben szükség lehet a petefészek- és mellékvese-funkcióra vonatkozó szuppressziós és/vagy terhelési vizsgálatok elvégzésére is.

Az androgének lebomlását a májműködés befolyásolhatja, ezért – főleg emelkedett androgénszint esetén – a májenzimek meghatározása a későbbiekben szükségessé válhat, de a májfunkciók vizsgálata nem része a rutinkivizsgálásnak.

Amenorrhoea esetén az androgének meghatározhatók bármelyik napon vagy a megvonásos vérzés 3–5. napján. A hormonok napi ingadozása miatt a vizsgálatot célszerű

a reggeli órákban, illetve a napszak azonos időszakában elvégezni [45].

Raromenorrhoea esetén a ciklus 3–5. napján levett folliculusstimuláló hormon (FSH), a luteinizáló hormon (LH), az ösztadiol (E2) meghatározásával tisztázható az alap LH/FSH és E2-szint, illetve az LH/FSH arány. A vizsgálatok a centrális, illetve az ovarialis eredetű vérzészavar tisztázásában adnak útmutatást, továbbá a megvonásos vérzés, illetve meddőségi panasz esetén az ovulációindukció optimális megválasztásához adnak segítséget. Meddőségi panasznál, amennyiben a ciklus nem haladja meg a 35. napot, a várható menzesz előtt 5–7 nappal, ovulációindukció alkalmazása esetén, follikulometriát is figyelembe véve, legtöbbször a ciklus 21–23. napján P-, E2-, prolaktinmeghatározás is szükséges.

A PCOS diagnózisa során alkalmazott egyéb eljárások

Az elhízás diagnózisa

Elhízásnál feltétlenül tisztázandó a családi anamnézis, az életmód, a lelki tényezők, a szedett gyógyszerek és kizárandó a hypothyreosis, a Cushing-szindróma és egyes genetikai eltérések. Az elhízás mértékének jellemzésére használatos egyik eszköz a testtömegindex (body mass index – BMI). Kiszámítása: a testtömeg és a testmagasság négyzetének hányadosa ($BMI = \text{kg/m}^2$).

Lényeges, hogy vannak olyan elhízásra jellemző BMI-vel rendelkező személyek, akiknek a nagy izomtömegük okozza a kóros BMI-t, miközben normális a testzsírtartalmuk és nem emelkedett a cardiovascularis rizikójuk. Fordított eset is lehetséges, amikor normális BMI-vel rendelkező betegnek szaporodik fel az abdominalis zsírszövege. Ebben az esetben a BMI-től függetlenül nő a cardiovascularis kockázat. Ezért lényeges a zsíreloszlás

3. táblázat | Az androgének és az LH/FSH arány diagnosztikus értéke (forrás: Hahn)

Hormonok	Szenzitivitás, %	Specificitás, %	+LR	–LR
Biológiailag hasznosuló T (nmol/L)	75,9	83,3	0,56	0,29
FAI	71,4	85,2	4,82	0,34
fT (pmol/L)	82,0	74,1	3,16	0,24
TT (nmol/L)	72,9	74,1	2,81	0,37
SHBG (nmol/L)	67,7	75,9	2,81	0,43
Androsztendion (nmol/L)	39,8	90,7	4,3	0,86
LH/FSH arány	60,2	68,5	1,91	0,58
DHEAS (mmol/L)	91,0	22,2	1,17	0,41

DHEAS = dehidroepiandroszteron-szulfát; FSH = folliculusstimuláló hormon; FAI = szabadandrogén-index; fT = szabad tesztoszteron; LH = luteinizáló hormon; LR = valószínűségi arány; SHBG = szexhormonkötő globulin; T = tesztoszteron; TT = totál tesztoszteron.

4. táblázat | A túlsúlyos állapot és az elhízás BMI szerinti kategóriái

Testtömegindex (kg/m ²)	Testsúlyosztályozás
25–29,99	Túlsúlyos
30–34,99	I. fokú elhízás
35–39,99	II. fokú elhízás
≥40	III. fokú (súlyos) elhízás

megoszlásának meghatározása, amelyet a haskörfogot mérésével határozhatunk meg [46]. Fontos, hogy helyes magasságban történjen a mérés. A haskörfogatot a legalsó borda és a csípőtányér felső éle közti távolság közepén – gyakorlatilag a köldök fölött egy-két ujjal – kell mérni. Amennyiben a BMI > 25 és/vagy a haskörfogot > 88 cm, cardiovascularis rizikó irányába további vizsgálat javasolt [47]. A túlsúlyos állapot és az elhízás BMI szerinti kategóriáit a 4. táblázat ismerteti.

A hyperinsulinaemia, inzulinrezisztencia diagnózisa

Fizikális vizsgálat során, főleg kifejezett inzulinrezisztencia esetén, acanthosis nigricans (AN) észlelhető, amely olyan bőrelváltozás, amit klinikailag a bőr sötét, barnás-fekete elszíneződése és bársonyosan sima megvastagodása, szövetileg papillomatosis, hyperkeratosis és az epidermis hiperpigmentációja jellemez. Az utóbbi években az AN-t az inzulinrezisztencia fizikális markereként tartják számon, bár szenzitivitása alacsony [48].

A szénhidrát-anyagcsere laboratóriumi vizsgálata

PCOS-betegek szénhidrátanyagcsere-kivizsgálásának első lépése az éhomi vércukor meghatározása. Ennek során igazolható a normális vércukor, az IFG, illetve a diabetes mellitusra utaló vércukorszint. Azoknál a betegeknél javasolt OGTT elvégzése, akiknél az éhomi vércukor 6,1 és 7,0 mmol/l közötti [49]. Jelenlegi adatok nem indokolják, hogy a nem elhízott PCOS-betegeknél rutinszerűen OGTT történjen [50].

Ugyanakkor az AES javaslata szerint minden elhízottnál, amennyiben a vércukor nem haladja meg az IFG felső értékét – OGTT javasolt [51]. A gyakorlati konzekvencia szempontjából elegendő a 0. és a 120. percben végzett vércukorszint-meghatározás, amelyet az IR tisztázása érdekében inzulinmeghatározással javasolt kiegészíteni. Ezekben az esetekben a 120. percben végzett vérvétel a glükózanyagcsere állapotának (normál, IGT, 2TDM) pontosabb meghatározására is alkalmas.

Napjainkban sincs egységes állásfoglalás, hogy PCOS-ben mikor és milyen módszerrel határozzuk meg az IR-t. Ugyanakkor abban egyetértés van, hogy az IR meghatározása nem tartozik a PCOS diagnosztikai kritériumai közé. A gyakorlatban gyakran elegendő az éhomi inzulin meghatározása. Amennyiben az > 20 mU/mL, az IR valószínűsíthető. Az inzulinrezisztencia és a glükózanyagcsere állapotának együttes megítélésére több számítási módszer is használható. Leggyakrabban alkalmazott mód-

szer a HOMA inzulinrezisztencia-index (HOMA-IR) kiszámítása. A HOMA-IR kiszámítása a következő képlettel történik: $[0 \cdot \text{INS} (\text{mU/l}) \times 0 \cdot \text{VC} (\text{mmol/l})] / 22,5$. Amennyiben az érték 4,4-nél magasabb, az IR igazolható [52].

Ennél még egyszerűbb az éhomi inzulin (mU/l) és vércukor (mmol/l) arány kiszámítása, amely a gyakorlatban jól használható indikátor az inzulinrezisztencia kimutatására. Inzulinrezisztencia igazolható, ha az arány > 4,0 (szenzitivitás 95%, specificitás 84%, pozitív prediktív érték 87%, negatív prediktív érték 94%) [53].

A PCOS-betegek inzulinrezisztenciájának értékelése nagymértékben függ attól, hogy az melyik módszerrel és technikával kerül meghatározásra. Jelenleg nincs megbízható adat arra vonatkozóan, hogy az OGTT során észlelt inzulinszint-emelkedés mértékéből klinikailag szignifikáns következtetést lehetne levonni akár a prognózis, akár a prevenció vagy a terápia szempontjából. Ugyancsak nincs egységes, a klinikai gyakorlat számára használható vélemény a 120. percben mért inzulin normáltartományáról [54]. Ez a tény azért fontos, mert egyre több magyarországi orvos is az inzulinemelkedés mértéke alapján javasol betegének metformint.

Az a körülmény, hogy jelenleg még nem egységes módszert használnak az IR meghatározására – az előbbieken kívül például az AUC, az ISI, a QUICKI kiszámítása is használatos –, egy egységes, standardizált módszer kialakítására, bevezetésére és alkalmazására lenne szükség az inzulinrezisztencia objektív meghatározása, az eredmények összehasonlíthatósága és azok klinikai felhasználhatósága érdekében [55].

Figyelembe véve azt, hogy a PCOS növeli az IGT és a 2TDM kialakulásának kockázatát, egyre nő az igény olyan biomarkerek meghatározására is, amelyeknek jelentős prediktív értéke van az IGT/2TDM kialakulása szempontjából. Ezek alkalmazásával csökkenteni lehetne a PCOS anyagcserehatásainak következtében kialakuló halálozást. Az eddigi kutatások és azok értékelése szerint, amelyben Cochrane irodalmi áttekintések is szerepeltek, kilenc biomarker alkalmazása jöhet szóba [56].

A lipidanyagcsere laboratóriumi diagnózisa

PCOS-ben – főleg, ha a diagnózis a NIH-kritérium alkalmazása szerint történt és a beteg túlsúlyos vagy elhízott – már az első vizsgálat során is javasolt a koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin és a trigliceridek meghatározása, és a későbbiekben is rendszeres lipidvizsgálat szükséges a cardiovascularis szövődmények megelőzése érdekében.

A metabolikus szindróma (MetS), globális kardio-metabolikus rizikó meghatározása PCOS-ben

A MetS kialakulására elsősorban a NIH diagnosztikus kritériumai alapján meghatározott, elhízott PCOS-betegnél számíthatunk. Epidemiológiai tanulmányok metaanalízise szerint MetS-ben emelkedett mind a TT, mind az fT, amely alátámasztja a hyperandrogenismus jelentő-

ségét a későbbi anyagcsere- és cardiovascularis szövődmények kialakulása szempontjából [57].

A metabolikus szindróma meghatározására a WHO, az ATP III és az IDF alakított ki kritériumrendszert. Az ATP III 2001-ben megfogalmazott ajánlását az European Society of Cardiology és a European Society of Hypertension egyaránt elfogadta.

A magyar Kardiológiai Szakmai Kollégium is – a kockázatbecslés és lipid vonatkozásában – az amerikai National Cholesterol Education Programban is szereplő ATP III ajánlásait követi. Az ATP III meghatározása szerint a metabolikus szindróma diagnózisához legalább három kritérium teljesülése szükséges az alábbi ötből:

- abdominalis elhízás,
 - derékkörfogat: >88 cm (férfiaknál: >102 cm);
- hypertriglyceridaemia,
 - triglycerid: $\geq 1,7$ mmol/l;
- csökkent HDL-koleszterin-szint,
 - HDL-koleszterin: <1,3 mmol/l (férfiaknál: <1,04 mmol/l);
- magas vérnyomás,
 - RR: $\geq 130/85$ Hgmm);
- emelkedett éhomi vércukorszint,
 - vércukor: $\geq 6,1$ mmol/l.

Az IDF ajánlásában alapkritérium az abdominális elhízás. A kóros haskörfogaton kívül az ATP III kritériumaiból még kettőnek kell teljesülnie, azzal a különbséggel, hogy az emelkedett éhomi vércukorszintet $\geq 5,6$ mmol/l-nél határozták meg.

Az utóbbi években lezajló szakmai viták megkérdőjelezték a tünetegyüttes önálló diagnózisként való szerepeltetésének jogosságát és egyre inkább a cardiovascularis kockázat meghatározásának részeként használják. A szív- és érrendszeri kockázat becslésére ugyanis az összes ismert rizikófaktort is figyelembe kell venni (Reynolds Score) és ez alapján szükséges a megfelelő kockázati csoportba sorolni a beteget [58]. A kockázat annál nagyobb, minél több azonosítható a PCOS-betegnél. A rizikófaktorok összességét globális kardiometabolikus kockázatnak nevezzük. Ebből a megközelítésből nagy kockázatúnak tekintendő a PCOS-beteg, ha legalább három hagyományos kockázat (dohányzás, hasi elhízás, hipertónia, hypercholesterinaemia és/vagy magas LDL-C, alacsony HDL-C) azonosítható, és legalább egy jelen van az egyéb, az úgynevezett „residualis kockázat” csoportjába tartozó tényezők közül.

A globális cardiovascularis kockázat kérdéseivel a V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (2011. november 25.) foglalkozott. Főbb megállapításai a *Metabolizmus* 2012-ben megjelent supplementumában került ismertetésre.

Egyéb, új diagnosztikai lehetőségek

Az eddigi kutatások metaanalízise szerint olygomenorrhoeás és hiperandrogén tünetek esetén az anti-Müllerian-hormon (AMH) meghatározása kiegészítő diagnosztikus teszként használható a PCOS pontosabb diagnózi-

sára. Az AMH-meghatározás PCOS-re vonatkozó szenzitivitása: 79,4%, specificitása: 82,8% [59].

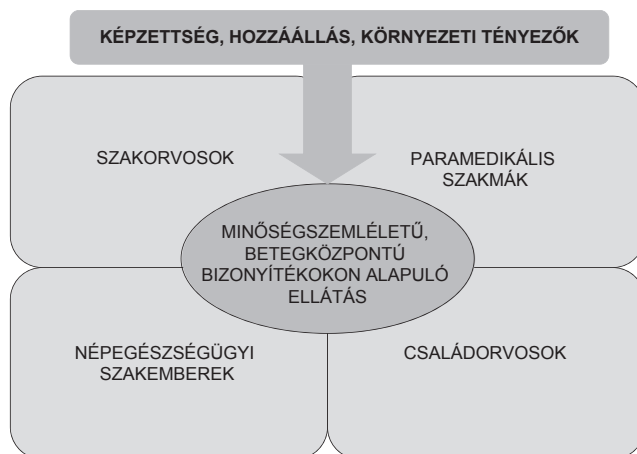
A PCOS interdiszciplináris, bizonyítékokon alapuló diagnózisának fontossága

A PCOS-sel járó, életkoronként eltérő panaszok, a kórkép komplex tünetegyüttese miatt a betegség interdiszciplináris ellátásához, bizonyítékokon alapuló, egységes elveken megvalósuló diagnózisához szükséges a szakmák együttműködése, függetlenül attól, hogy a beteg első alkalommal melyik orvost keresi meg panaszaiával.

Az elsődleges panaszok alapján a PCOS-betegek az alapellátásban, gyermekgyógyászoknál, bőrgyógyászoknál, nőgyógyászoknál, endokrinológusoknál egyaránt jelentkezhetnek. A betegség korai felismerése kiemelt jelentőségű az időben elkezdett, megfelelő kezelés és gondozás miatt. A kórkép eredményes ellátása és gondozása érdekében dietetikus, gyógytornász, pszichológus, illetve a későbbi szövődmények kialakulása miatt diabetológus, kardiológus és onkológus bevonása is szükségessé válhat (2. ábra). A PCOS szövődményei miatt lényeges a beteg kardiometabolikus kockázatának meghatározása. Ha a gyakorló orvos PCOS-betegnél egyet is észlel a kockázati tényezők közül, haladéktalanul keresse a többit is, annak érdekében, hogy a szakma éppen érvényes szabályai szerint minél hamarabb el tudja kezdeni a megfelelő megelőző és/vagy gyógyítótevékenységet [60].

A klasszikus kritériumokat figyelembe véve, a betegek a következő négy fő fenotípusba oszthatók.

- Androgéntúlsúly (hiperandrogén börtünetek és/vagy hyperandrogenaemia)+menstruációs zavarok.
- Androgéntúlsúly (hiperandrogén börtünetek és/vagy hyperandrogenaemia)+PCO.
- Menstruációs zavarok+PCO.
- Androgéntúlsúly (hiperandrogén börtünetek és/vagy hyperandrogenaemia)+menstruációs zavarok+PCO.



2. ábra | Az interdiszciplináris diagnózis komponensei

5. táblázat | A polycystás ovarium szindróma (PCOS) lehetséges klinikai formái a diagnosztikai kritériumok alapján

Diagnosztikus kritérium	Tünetek, eredmények	NIH 1990	Rotterdam 2003	AE-PCOS 2006
Androgéntúlsúly	Hyperandrogenaemia (laboratóriumi vizsgálat alapján)	+ - +	+ - + + - + -	+ - +
	Hyperandrogenismus (klinikai tünetek alapján)	+ + -	+ + - + + - -	+ + -
Ovuláció zavara	Raroamenorrhoea, anovuláció	+ + +	+ + + - - - +	-/+ -/+ -/+
Petefészek polycystás szerkezete	Polycystás petefészek (PCO)	Nem kritérium igen/nem	- - - + + + +	+/- +/- +/-

A klinikai kép tehát még az alap diagnosztikus kritériumok alapján is változó lehet. A diagnózist ugyanakkor nehezítheti a hiperandrogén bőrtünetek, a menstruációs zavar sokszínűsége, a kórképhez társuló túlsúlyos állapot, elhízás és az anyagcserezavarok különböző mértéke.

A polycystás ovarium szindróma (PCOS) lehetséges klinikai formáit a diagnosztikai kritériumok alapján részletesebben az 5. táblázat ismerteti.

Irodalmi adatok alapján jelenleg nagy a variabilitás a PCOS diagnosztikájában, mind gyerek-, mind felnőttkorban [61]. Ezért lényeges a kórkép egységes alapelveken történő kivizsgálása, az alkalmazott diagnosztikus eljárások bizonyítékokon alapuló kiválasztása.

Különösen fontos már a serdülőkorban kialakuló kórkép minél hamarabbi felismerése, annak érdekében, hogy az anyagcserezavarok kockázata miatt ez a populáció időben megkapja a megfelelő kezelést és gondozást, illetve javítsuk a fertilitás esélyét [62]. Az időben történő felismerést, kezelést és gondozást nehezíti, hogy a tünetek összemosódhatnak az egészséges serdülők fiziológias állapotával vagy annak variációival. Tekintettel arra, hogy a PCOS diagnózisának eddigi kritériumai nem bizonyítékok szisztematikus értékelésén alapulnak, folyamatosan szükség van a PCOS kritériumainak bizonyítékokon alapuló felülvizsgálatára és explicit meghatározására.

A „NIH Office for Disease Prevention-Sponsored Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome” ezt felismerve 2012 decemberében áttekintette a PCOS-sel kapcsolatos bizonyítékokat. Ez alapján azt javasolta, hogy a jelenleg egy szindrómának tekintett kórképet – attól függően, hogy a tünetek és panaszok közül a menstruációs, infertilitási vagy az anyagcserezavar a domináns – két fő csoportra kell bontani. Az előbbi csoportnál a PCOS elnevezés maradhatna, de azoknál a fenotípusoknál, ahol PCO nem igazolható, a hyperandrogenaemia és az anyagcserezavarok a vezető tünetek, új elnevezés szükséges, amelyet a kórképben kialakuló szövődmények tesznek indokoltá [63].

A PCOS diagnosztikus kritériumainak, szövődményeinek bizonyítékokon alapuló értékelésével egy időben szükséges a szindróma bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM) alapú ellátása is, tehát az, hogy a bizonyítékok alkalmazásra is kerüljenek a betegség diagnózisa során.

Az EBM és a betegközpontú ellátás alapelveit egy korábbi cikkben már összefoglaltuk [64]. Ennek fontossága miatt azonban néhány szempontot ismét hangsúlyozni szükséges.

A gyakorló orvos munkája során a beteg egyéni egészségi állapotának megfelelően kell, hogy meghozza döntéseit. E döntési folyamat része az adott egészségügyi probléma és annak valamennyi megoldási lehetőségének mérlegelése, a lehetőségek kimeneti eredményének („outcome”) valószínűségi becslése és a beteg preferenciáinak figyelembevétele. A megoldás kulcsa, hogy az orvosok számára folyamatosan biztosítsuk a jó döntésekhez szükséges információkat és megtanítsuk őket ezeknek az információknak a megfelelő felhasználására.

Az orvosi ellátás minőségét két fő komponens határozza meg [65, 66]:

1. Az ellátás szakmai része, ami a korszerű bizonyítékok individuális alkalmazását (EBM) jelenti a döntések során.

A bizonyítékok alkalmazásának alapelvei [67]:

Első princípium:

- Az egyik bizonyíték erősebb lehet a másiknál.
- A bizonyítékok között hierarchia van.
- A legerősebb bizonyítékot kell használni.

Második princípium:

A bizonyíték önmagában sohasem elég, azt kombinálni kell a klinikai megítéléssel és az aktuális beteg vizsgálati adataival.

A bizonyítékok alkalmazása során nemcsak a bizonyítékok hierarchiáját, hanem az eredmények (végpontok) hierarchiáját is figyelembe kell venni. Ezért, amennyiben a beteg számára fontos – a végső eredményre (kemény végpontra) vonatkozó – kvantitatív epidemiológiai vizsgálat áll rendelkezésre, ezek gyakorlati alkalmazása jelent prioritást az úgynevezett köztes eredmény (például a prognózisra nem utaló laboratóriumi eredmények) helyett. A beteg számára fontos bizonyíték, amely a végső eredményre (kemény végpont) vonatkozik például a gyógyulás, túlélés, a halál, az életminőség javulása. Elsősorban

6. táblázat | A bizonyítékok szintjei (forrás: Oxford Centre for Evidence-based Medicine, 2009 (<http://www.cebm.net/?o=1025>))

Bizonyíték szintje	Diagnózis	Differenciáldiagnózis, tünetek prevalenciája
1a	Homogén diagnosztikai tanulmányok rendszerezett irodalmi áttekintése, metaanalízise; vagy meghatározott tesztkörülmények között validált diagnosztikai irányelv, illetve egyéb jó minőségű döntést támogató rendszerek (CDR)	Homogén prospektív kohorsz tanulmányok rendszerezett irodalmi áttekintése
1b	Validált kohorsz tanulmány jó referenciastandarddal vagy jó minőségű döntést támogató rendszer (CDR), amelyet egy klinikai központban teszteltek. Az indexteszt független, „vak” összehasonlítása a referenciateszttel, ahol az indextesztet és a referenciastandardot minden vizsgált egyeden és a betegek megfelelő spektrumában végezték el	Jó minőségű, a differenciáldiagnosztikai kérdés tisztázásához elegendő időtartamú (akut eset 1–6 hónap, krónikus 1–5 év) prospektív kohorsz tanulmányok, követési arány >80%-nál
1c	Magas specificitású és szenzitivitású diagnosztikus eljárás során nyert eredmény	Mindenki vagy senki esetsorozat-vizsgálat
2a	Homogén diagnosztikai tanulmányok (>2 szintű) rendszerezett irodalmi áttekintése	2b vagy jobb minőségű tanulmányok rendszerezett irodalmi áttekintése
2b	Jó minőségű kohorsz tanulmányok, amelyeknél valamelyik tényező teljesült: – az indexteszt független, „vak”, objektív összehasonlítása a referenciateszttel, – nem konsekutív betegpopuláción és/vagy szűk betegspektrumon végzett vizsgálat, amelyben az indextesztet és a referenciastandardot minden vizsgált egyed esetében elvégezték, – meghatározott tesztkörülmények között nem validált diagnosztikai irányelv	Retrospektív kohorsz tanulmányok vagy rossz minőségű követés
2c		Ökológiai tanulmányok
3a	Homogén eset-kontroll tanulmányok (3b vagy jobb minőségű) rendszerezett irodalmi áttekintése	3b vagy jobb minőségű tanulmányok rendszerezett irodalmi áttekintése
3b	Olyan tanulmány, amely során a betegek megfelelő spektrumának független, „vak”, objektív összehasonlítása megtörtént, de a referenciastandardot nem végezték el valamennyi vizsgált egyeden	Nem prospektív kohorsz tanulmány vagy nagyon kis létszámú minta
4	Eset-kontroll vizsgálat, ha bármelyik alábbi feltétel teljesül: – a referenciastandard nem volt objektív, független, és összehasonlítása az indexteszttel nem „vakon” történt, – a pozitív és negatív teszteredményeket eltérő referenciastandarddal verifikálták; – a tanulmányt a betegek nem megfelelő spektrumában végezték	Esetsorozat vagy ezt helyettesítő referenciastandard
5	Szakértői vélemény, amelyet nem támasztanak alá szisztematikusan és kritikusan értékelt adatok; klinikai gyakorlat számára, az alap kutatások eredményeiből klinikai vizsgálatok nélkül levont következtetések	Szakértői vélemény, amelyet nem támasztanak alá szisztematikusan és kritikusan értékelt adatok; vagy élettani, vagy laboratóriumi kutatásra alapozódnak

ezt a bizonyítékot szükséges adaptálni a beteg aktuális helyzetének megfelelően.

A diagnosztikus tesztek bizonyítékokon alapuló alkalmazásánál, főleg egy új eljárás esetében, amikor annak alkalmazása még nemzetközileg nem elfogadott, ismerünk kell a következőket is [68]:

- Történt-e független, vak összehasonlítás valamilyen referenciastandarddal?
- A diagnosztikus próbát a megfelelő betegen értékelték, tehát olyanokon, akiknél az majd a mindennapi gyakorlatban is történni fog?
- A referenciastandardot a diagnosztikai eredménytől függetlenül alkalmazták?

2. Az orvosi tevékenység minőségének másik komponense a betegellátás folyamatának és az azt támogató struktúrájának a minősége, amely interdiszciplináris együttműködést, csapatmunkát, a betegutak optimalizálását és minőségfejlesztő módszerek alkalmazását igényli.

Ez a két komponens összhangban áll azzal az alapelvvel, amely a mindennapi gyakorlat minőségét tömören ösz-

szefoglalja: „*Jó dolgokat jól csinálni.*” Jelen esetben a „*jó dolgokat*” a bizonyítékra épülő diagnosztikus tesztek alkalmazását jelenti a PCOS diagnosztikája során, a „*jól csinálni*” pedig a PCOS-betegek diagnosztikus folyamatának minőségét jelenti.

Az EBM a klinikai döntések meghozatalának hasznos módszere, amelyet már több informatikai rendszer is támogat [69].

Gyakorlati alkalmazásával javítható az adott beteg ellátásának eredményessége, csökkenthető az alkalmazott diagnosztikus vagy terápiás beavatkozások kockázata [70]. Fontos ismerni az alkalmazott diagnosztikus teszt megbízhatóságát, szenzitivitását (érzékenységet), specificitását (fajlagosságát) (lásd a 3. táblázatot), illetve a pozitív és a negatív prediktív értékét. Tehát azt, hogy ha az adott teszt pozitív, mennyi annak az esélye, hogy a vizsgált egyén beteg, illetve, ha a teszt negatív, akkor mennyi annak az esélye, hogy a vizsgált egyén egészséges, illetve a feltételezett betegség kizárható.

Az új diagnosztikus tesztek csak megbízható kutatások alapján vezethetők be a gyakorlatba. A PCOS diagnosztikája területén is további bizonyítékok szükségesek

annak érdekében, hogy pontosítsuk az alkalmazott tesztek validitását, és a klinikai gyakorlatban történő eredményesebb és hatékonyabb felhasználásukat. Ehhez jól megtervezett klinikai epidemiológiai vizsgálatok, a diagnosztikus egészségügyi technológiák értékelése (HTA), illetve a gyakorló orvosok részéről ezek figyelembevétele szükséges. Egy diagnosztikus eljárás bevezetésénél és alkalmazásánál figyelembe kell venni, hogy az adott diagnosztikus vizsgálatra vonatkozó kutatás mennyire valid, milyen a vizsgálati elrendezése, azaz milyen szintű bizonyíték áll rendelkezésre.

A diagnosztikus tesztekre vonatkozó bizonyítékok szintjeit a 6. táblázat foglalja össze. A bizonyítékok szintje eltér a klasszikus, terápiás beavatkozásoknál meghatározott beosztástól [71].

Sajnálatos, hogy az EBM módszertanával kapcsolatos oktatás még nem terjedt el az egyetemi képzés során. Nem ismert az oktatás optimális és legeredményesebb módszertana sem, részben ezzel magyarázható, hogy az EBM alapelvei és módszertana legtöbbször még a mai napig sem épült be az általános orvosi gondolkodásba, gyakorlatba, így a PCOS diagnosztikai folyamataiba sem [72]. Az EBM gyakorlati megvalósulását három tényező gátolja: a tudás hiánya, a szemlélet hiánya és külső tényezők [73].

A PCOS-betegek diagnosztikai folyamatánál lényeges a betegek tájékoztatása, különösen a vércukor és a lipidek meghatározása esetén. A PCOS laboratóriumi vizsgálataiban többek között figyelembe kell venni a hormonok napi ingadozását, amely főleg határértékek esetén jelent értékelési nehézséget. A női nemi hormonoknál lényeges annak rögzítése is, hogy az utolsó menzeszt követően hányadik napon történik a vérvétel.

Egyre több adat bizonyítja azt is, hogy a minőségszemléletű bizonyítékokon alapuló diagnosztika alkalmazása költséghatékony is lehet, elkerüli a felesleges és párhuzamosan végzett vizsgálatokat, segít a megfelelő terápiás eljárások kiválasztásában, ezáltal eredményesebbé, hatékonyabbá teszi a betegek ellátását, gondozását és javítja a betegek biztonságát.

A laboratóriumi vizsgálatok során is szükséges a minőségbiztosítás, amellyel a preanalitikai hibák – elsősorban a betegek előkészítésének, a mintagyűjtésnek a hibái –, illetve az analitikai és a posztanalitikai hibák megelőzhetőek [74].

Nem szabad elfelejtenünk arról sem, hogy a PCOS-beteg diagnosztikai eredményei alapján sem csak egy tünetet vagy laboratóriumi eredményt kezelünk, hanem az egész embert.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: G. S.: Irodalmi adatok keresése és kritikus értékelése, „A kórkép diagnózisa” és „A PCOS interdiszciplináris bizonyítékokon alapuló diagnózisának

fontossága” című fejezet összeállítása; Cs. O.: Irodalmi adatok keresése és kritikus értékelése, „A PCOS-hez társuló tünetek és betegségek” című fejezet összeállítása. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Sirmans, S. M., Pate, K. A.: Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Epidemiol.*, 2014, 6, 1–13.
- [2] March, W. A., Moore, V. M., Willson, K. J., et al.: The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum. Reprod.*, 2010, 25(2), 544–551.
- [3] Broekmans, F. J., Knauff, E. A., Valkenburg, O., et al.: PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*, 2006, 113(10), 1210–1217.
- [4] Yildiz, B. O., Bozdag, G., Yapici, Z., et al.: Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum. Reprod.*, 2012, 27(10), 3067–3073.
- [5] Moran, L., Teede, H.: Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update*, 2009, 15(4), 477–488.
- [6] Kosova, G., Urbanek, M.: Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2013, 373(1–2), 29–38.
- [7] Wojcickowski, P., Lipowska, A., Rys, P., et al.: Impact of FTO genotypes on BMI and weight in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2012, 55(10), 2636–2645.
- [8] Lakkakula, B. V., Thangavelu, M., Godla, U. R.: Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2013, 30(7), 883–895.
- [9] 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.
- [10] Pećin, I., Samovojška, R., Heinrich, B., et al.: Hypertension, overweight and obesity in adolescents: the CRO-KOP study. *Coll. Antropol.*, 2013, 37(3), 761–764.
- [11] Morgan, C. L., Jenkins-Jones, S., Currie, C. J., et al.: Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97(9), 3251–3260.
- [12] Lim, S. S., Norman, R. J., Davies, M. J., et al.: The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.*, 2013, 14(2), 95–109.
- [13] Bastien, M., Poirier, P., Lemieux, I., et al.: Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2014, 56(4), 369–381.
- [14] Brower, M., Brennan, K., Pall, M., et al.: The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98(12), E1967–E1971.
- [15] Qin, J. Z., Pang, L. H., Li, M. J., et al.: Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2013, 11, 56.
- [16] Moran, L. J., Miso, 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.

- [17] Wild, R. A., Rizzo, M., Clifton, S., et al.: Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.*, 2011, 95(3), 1073–1079.e11.
- [18] De Groot, P. C., Dekkers, O. M., Romijn, J. A., et al.: PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 2011, 17(4), 495–500.
- [19] Meyer, M. L., Malek, A. M., Wild, R. A., et al.: Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 2012, 18(2), 112–126.
- [20] Schmidt, J., Landin-Wilhelmsen, K., Brännström, M., et al.: Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, 96(12), 3794–3803.
- [21] Chittenden, B. G., Fullerton, G., Maheshwari, A., et al.: Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod. Biomed. Online*, 2009, 19(3), 398–405.
- [22] Dumesic, D. A., Lobo, R. A.: Cancer risk and PCOS. *Steroids*, 2013, 78(8), 782–785.
- [23] Li, Y., Li, Y., Yu Ng, E. H., et al.: Polycystic ovary syndrome is associated with negatively variable impacts on domains of health-related quality of life: evidence from a meta-analysis. *Fertil. Steril.*, 2011, 96(2), 452–458.
- [24] Dokras, A., Clifton, S., Futterweit, W., et al.: Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.*, 2012, 97(1), 225–230.e2.
- [25] Veltman-Verhulst, S. M., Boivin, J., Eijkemans, M. J., et al.: Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum. Reprod. Update*, 2012, 18(6), 638–651.
- [26] Zawadzki, J. K., Dunaif, A.: Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif, A., Givens, J. R., Haseltine, F. P., Merriam, G. E. (eds.): *Polycystic ovary syndrome (current issues in endocrinology and metabolism)*. Blackwell Scientific Inc., Boston, 1992, 377–384.
- [27] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2004, 81(1), 19–25.
- [28] Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., et al.: The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil. Steril.*, 2009, 91(2), 456–488.
- [29] 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.
- [30] Işık, 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.
- [31] Lujan, M. E., Jarrett, B. Y., Brooks, E. D., et al.: Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum. Reprod.*, 2013, 28(5), 1361–1368.
- [32] Dewailly, D., Lujan, M. E., Carmina, E., et al.: Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum. Reprod. Update*, 2014, 20(3), 334–352.
- [33] National Institute of Health: Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome, December 3–5, 2012. Maryland
- [34] Roe, A. H., Dokras, A.: The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Rev. Obstet. Gynecol.*, 2011, 4(2), 45–51.
- [35] Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., et al.: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91(11), 4237–4245.
- [36] 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.
- [37] Escobar-Morreale, H. F., Carmina, E., Dewailly, D., et al.: Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum. Reprod. Update*, 2012, 18(2), 146–170.
- [38] Unlubizarci, K., Kaltsas, G., Kelestimur, F.: Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2012, 42(1), 86–94.
- [39] Ferriman, D., Gallwey, J. D.: Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1961, 21(11), 1440–1447.
- [40] Lowenstein, E. J.: Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol. Ther.*, 2006, 19(4), 210–223.
- [41] Quinn, M., Shinkai, K., Pasch, L., et al.: Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. *Fertil. Steril.*, 2014, 101(4), 1129–1134.
- [42] Teede, H. J., Misso, M. L., Deeks, A. A., et al.: Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med. J. Aust.*, 2011, 195(6), S65–S112.
- [43] Hahn, S., Kuehnel, W., Tan, S., et al.: Diagnostic value of calculated testosterone indices in the assessment of polycystic ovary syndrome. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 45(2), 202–207.
- [44] O'Reilly, M. W., Taylor, A. E., Crabtree, N. J., et al.: Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, 99(3), 1027–1036.
- [45] Ostrowska, Z., Zwirska-Korczala, K., Pardela, M., et al.: Circadian variations of androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone in obese women with menstrual disturbances. *Endocr. Regul.*, 1998, 32(4), 169–176.
- [46] NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publication, 2000. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_c.pdf
- [47] Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., et al.: 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 2014, 129(25 Suppl. 2), S102–S138. (Published online November 12, 2013.)
- [48] Dong, Z., Huang, J., Huang, L., et al.: Associations of acanthosis nigricans with metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome women with normal body mass index. *J. Dermatol.*, 2013, 40(3), 188–192.
- [49] Veltman-Verhulst, S. M., Goverde, A. J., van Haefst, T. W., et al.: Fasting glucose measurement as a potential first step screening for glucose metabolism abnormalities in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 2013, 28(8), 2228–2234.
- [50] Stovall, D. W., Bailey, A. P., Pastore, L. M.: Assessment of insulin resistance and impaired glucose tolerance in lean women with polycystic ovary syndrome. *J. Womens Health (Larchmt.)*, 2011, 20(1), 37–43.
- [51] Salley K. E., Wickham, E. P., Cheang, K. I., et al.: Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92(12), 4546–4556.
- [52] 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 Feb 13. [Epub ahead of print]
- [53] *Legro, R., Finegood, D., Dunaif, A.*: A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83(8), 2694–2698.
- [54] *Tranb, M. L.*: Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *World J. Diabetes*, 2011, 2(3), 33–40.
- [55] *Nawrocka-Rutkowska, J., Cieciewicz, S., Marciniak, A., et al.*: Insulin resistance assessment in patients with polycystic ovary syndrome using different diagnostic criteria – impact of metformin treatment. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2013, 20(3), 528–532.
- [56] *Galazis, N., Iacovou, C., Haoula, Z., et al.*: Metabolomic biomarkers of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus with a potential for risk stratification in women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2012, 160(2), 121–130.
- [57] *Brand, J. S., van der Tweel, I., Grobbee, D. E., et al.*: Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int. J. Epidemiol.*, 2011, 40(1), 189–207.
- [58] *Ridker, P. M., Buring, J. E., Rifai, N., et al.*: Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*, 2007, 297(6), 611–619.
- [59] *Iliodromiti, S., Kelsey, T. W., Anderson, R. A., et al.*: Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98(8), 3332–3340.
- [60] *Cobin, R. H.*: Cardiovascular and metabolic risks associated with PCOS. *Intern. Emerg. Med.*, 2013, 8(Suppl. 1), S61–S64.
- [61] *Bonny, A. E., Appelbaum, H., Connor, E. L., et al.*: Clinical variability in approaches to polycystic ovary syndrome. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 2012, 25(4), 259–261.
- [62] *Roe, A. H., Prochaska, E., Smith, M., et al.*: Using the Androgen Excess-PCOS society criteria to diagnose polycystic ovary syndrome and the risk of metabolic syndrome in adolescents. *J. Pediatr.*, 2013, 162(5), 937–941.
- [63] *Dunaif, A., Fauser, B. C.*: Renaming PCOS – a two-state solution. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98(11), 4325–4328.
- [64] *Gődény, S.*: Quality assurance and quality improvement in medical practice – Part 2. Evidence-based medicine. [Minőségbiztosítás és minőségfejlesztés az orvosi gyakorlatban – 2. rész. Bizonyítékokon alapuló orvoslás.] *Orv. Hetil.*, 2012, 153(4), 137–143. [Hungarian]
- [65] *Gray, J. A.*: Making decisions about health services. In: Gray, J. A.: Evidence-based healthcare. How to make health policy and management decisions. Churchill Livingstone, 1998.
- [66] *Batalden, P. B., Stoltz, P. K.*: A framework for the continual improvement of health care: building and applying professional and improvement knowledge to test changes in daily work. *Jt. Comm. J. Qual. Improv.*, 1993, 19(10), 424–452.
- [67] *Guyatt, G. H., Haynes, R. B., Jaeschke, R. Z., et al., for the Evidence-Based Medicine Working Group*: Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. *JAMA*, 2000, 284(10), 1290–1296.
- [68] *Sackett, D. L., Straus, S. E., Richardson, W. S., et al.*: Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone, London, 1999.
- [69] *Windish, D.*: EBM apps that help you search for answers to your clinical questions. *Evid. Based Med.*, 2014, 19(3), 85–87.
- [70] *Gross, R.*: Decisions and evidence in medical practice: Applying evidence-based medicine to clinical decision making. Mosby, Inc., St. Louis, 2001.
- [71] *Bereczki, D., Mogyorósy, Zs.*: Research and critical review of the literature. In: Gődény, S. (ed.): Improvement of clinical effectiveness in healthcare. [Irodalomkutatás, az irodalom kritikus elemzése. In: Gődény, S. (szerk.): A klinikai hatékonyság fejlesztése az egészségügyben.] Pro Die Kiadó, Budapest, 2007, 284–336. [Hungarian]
- [72] *Ilic, D., Maloney, S.*: Methods of teaching medical trainees evidence-based medicine: a systematic review. *Med. Educ.*, 2014, 48(2), 124–135.
- [73] *Zwolsman, S. E., van Dijk, N., Te Pas, E., et al.*: Barriers to the use of evidence-based medicine: knowledge and skills, attitude, and external factors. *Perspect. Med. Educ.*, 2013, 2(1), 4–13.
- [74] *Plebani, M.*: Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing. *Clin. Biochem. Rev.*, 2012, 33(3), 85–88.

(Gődény Sándor dr.,
 Debrecen, Kassai u. 26., 4028
 e-mail: godeny.sandordr@chello.hu)