

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO  
V OLOMOUCI**

**METABOLICKÉ ZMĚNY U ŽEN SE SYNDROMEM  
POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ**

**DIZERTAČNÍ PRÁCE**

**HANA ŠARAPATKOVÁ**

Školitel: Doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.  
III. interní klinika LF UP a FN Olomouc  
přednosta Prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

Olomouc 2011

# **METABOLICKÉ ZMĚNY U ŽEN SE SYNDROMEM POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ**

**MUDr. Hana Šarapatková**



**Doktorská disertační práce**

**III. interní klinika  
Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci**

**Olomouc 2011**

Šarapatková, H. (2011): Metabolické změny u žen se syndromem polycystických ovaríí. Doktorská disertační práce. Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, 153 s.

Prohlašuji, že jsem svou disertační práci vypracovala samostatně.  
Všechny zdroje informací, ze kterých jsem čerpala, uvádím v seznamu literatury.

V Olomouci 31. března 2011

MUDr. Hana Šarpatková

## Poděkování

Děkuji za vedení práce svému školiteli doc. MUDr. Zdeňku Fryšákovi, CSc. a vedení III. interní kliniky v čele s prof. MUDr. Vlastimilem Ščudlou, CSc. za to, že mi umožnili doktorské studium na tomto pracovišti. Za pomoc při získávání souboru pacientů i cenné rady děkuji své milé přítelkyni MUDr. Yvoně Hrčkové. Dík patří i sestře Pavle Košťálové za provedení antropometrických měření a odběrů vzorků, MUDr. Miladě Popotrandovské a její laboratoři pak za analýzy vzorků. Při zpracovávání výsledků a jejich přípravě pro statistické zpracování mi pomohli Jan a Romana Šarapatkovi.

Za statistické analýzy patří poděkování RNDr. Mileně Krškové. V neposlední řadě děkuji za pomoc při rešerši literatury Mgr. Jarmile Potomkové.

Po celou dobu mého doktorského studia mě významně podporovala celá rodina, ke grafické podobě textu přispěl významně můj manžel. Nezanedbatelná je i podpora všech pracovníků ordinace SALVUS MEDECO, s. r. o..

## ABSTRAKT

Syndrom polycystických vaječnicků (PCOS) je jednou z nejčastějších endokrinopatií u žen ve fertilním věku, její výskyt se uvádí v obecné populaci kolem 6–8 %. Charakteristickými rysy jsou hyperandrogenémie/hyperandrogenismus, oligo/anovulace, přítomnost polycystických ovaríí při současném vyloučení jiných stavů s nadprodukcí androgenů.

Postižené ženy mají častěji než obecná populace řadu dalších změn, které spadají svým charakterem do obrazu metabolického syndromu – a to obezitu, především abdominální, hyperinzulinemii, resp. inzulinovou rezistenci, poruchu glukózové tolerance nebo diabetes mellitus, abnormity lipidového spektra. Se všemi uvedenými patologiemi je spojeno i zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění.

Diagnóza PCOS je pro ženu závažná jak ve fertilním věku (hyperandrogenismus, infertilita), tak později (riziko vzniku diabetu a kardiovaskulárních chorob). Diskutuje se také o chronické estrogenní stimulaci endometria s relativně sníženou hladinou progesteronu jako možném předpokladu zvýšeného rizika karcinomu endometria.

V naší práci jsme se zaměřili především na metabolické změny u žen s PCOS. Metabolická část syndromu je významná z hlediska svého vlivu na celý život ženy, má vztah ke kvalitě života i délce dožití.

Ke sledování této problematiky nás vedl zájem, který je v poslední době metabolickým odchylkám a jejich vztahu k hormonálnímu stavu organismu věnován. Ženy s PCOS jsou v tomto směru zajímavou skupinou. Vzhledem ke své heterogenitě i známému vlivu etnika a zevního prostředí na metabolické parametry jsme zaměřili svou pozornost na situaci v regionu střední Moravy a naše výsledky jsme pak porovnali s údaji v české a světové literatuře.

Celkem jsme sledovali soubor žen průměrného věku 32 let, u nichž byla stanovena diagnóza PCOS s použitím kritérií Rotterdamského konsenzu. U všech vyšetřovaných jsme sledovali antropometrické ukazatele (body mass index – BMI, obvod pasu, poměr pas/boky), parametry lipidového metabolismu (celkový cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridémie), lačnou glykemii, glykovaný hemoglobin a hladiny C peptidu. Uvedené parametry jsme srovnávali se zdravými kontrolami.

Stanovení hormonálních parametrů (folikulostimulační hormon – FSH, luteinizační hormon – LH, estradiol, testosteron celkový a volný, androstendion, dehydroepiandrosteron sulfát – DHEAS) jsme prováděli ve folikulární části cyklu (2.–5. den menstruace) nebo při amenorhei, ženy v době vyšetření minimálně 3 měsíce nebraly hormonální antikoncepci.

K vyloučení jiných stavů spojených s hyperandrogenemií jsme vyšetřovali hladiny prolaktinu, thyroideální funkce (tyreostimulační hormon – TSH, volný tyroxin, autoprotilátky proti tyreoperoxidáze – antiTPO – a thyreoglobulinu – antiTBG) a hladiny 17 hydroxyprogesteronu k vyloučení pozdní manifestace kongenitální adrenální hyperplázie (CAH). U žádné z vyšetřovaných žen nebylo klinické podezření na eventuelní hyperkorticismus, proto v tomto směru vyšetření indikováno nebylo.

V naší práci jsme našli u žen s PCOS průměrný BMI 26,76 kg.m<sup>-2</sup> a průměrný obvod pasu 84,43 cm, u kontrolní skupiny bylo BMI průměrně 24,73 kg.m<sup>-2</sup> a obvod pasu 79,44 cm, rozdíl mezi oběma skupinami nebyly statisticky významné.

Potvrdili jsme v literatuře uváděný rozdíl v BMI i parametrech viscerální obezity mezi americkou a evropskou populací žen s PCOS. Naše výsledky pak byly srovnatelné s nálezy v evropských pracích včetně dat z českých studií.

Lipidové spektrum v obou skupinách žen, stejně jako parametry glycidového metabolismu byly v mezích normy. Skupina žen s PCOS se však od kontrol statisticky významně lišila v hodnotách triglyceridémie, nepotvrdil se rozdíl v HDL cholesterolu, také hodnoty celkového a LDL cholesterolu byly srovnatelné.

Statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami platil pro hodnoty C peptidu, z čehož usuzujeme na hyperinzulinemii žen s PCOS, kterou potřebují k udržení normálních hodnot glykemie.

Z hormonálních parametrů pak podle očekávání měla ženy s PCOS signifikantně vyšší hodnoty LH, celkového a volného testosteronu, androstendionu. Rozdíly v hladinách SHBG ani DHEAS jsme nepotvrdili.

U žen s PCOS jsme prokázali korelace mezi BMI a obvodem pasu a poměrem pas/boky, BMI také koreloval s parametry lipidového metabolismu (celkový cholesterol, LDL, TAG) a metabolismu cukrů (lačná glykemie, C peptid). Stupeň obezity dle BMI neovlivňoval hodnoty HDL cholesterolu.

Obvod pasu jako parametr hodnotící stupeň viscerálního hromadění tuku u žen s PCOS měl vztah k hodnotám LDL, HDL (negativní korelace), TAG, glykemií nalačno, C peptidu a glykovanému hemoglobinu.

U poměru pas/boky byla korelace jen u HDL (negativní vztah), lačné glykemie a C peptidu, celkově tento parametr na rozdíl od obvodu pasu postihl menší procento žen s abdominální obezitou.

Hodnoty HDL cholesterolu tedy statisticky významně korelovaly s obvodem pasu a poměrem pas/boky jako ukazateli stupně abdominální obezity, vztah měl HDL i k hladině lačné glykemie a glykovanému hemoglobinu.

K antropometrickým parametrům měla vztah hladina SHBG (korelace s BMI, obvodem pasu, poměrem pas/boky), z metabolických ukazatelů pak statisticky významně korelovala s TAG a C peptidem. I když jsme potvrdili v literatuře uváděnou citlivost tohoto parametru pro hodnocení inzulinorezistence, skupina našich žen se od kontrol v hodnotách SHBG nelišila.

Závěrem můžeme konstatovat, že ve shodě s dostupnými pracemi vykazovaly naše pacientky s PCOS ve třetí dekádě života jen mírně vyšší BMI v pásmu nadváhy a nelišily se v tomto parametru ani v obvodu pasu či poměrem pas/boky od zdravých kontrol.

Prokázali jsme u nich ve srovnání s kontrolami statisticky významně vyšší hodnoty triglyceridů, hodnoty HDL cholesterolu vykazovaly sice trend k nižším hodnotám, statisticky významný rozdíl však nebyl v naší práci prokázán podobně jako je tomu v literatuře.

Významně zvýšené byly u žen s PCOS hodnoty C peptidu, což svědčí pro v literatuře doloženou hyperinzulinemii u těchto žen.

Negativně s rizikovějším metabolickým profilem žen s PCOS statisticky významně korelovaly hladiny SHBG, které se uvádějí jako citlivý a jednoduše stanovitelný ukazatel inzulinorezistence. Korelace jsme prokázali u antropometrických ukazatelů (BMI, obvod pasu, poměr pas/boky), triglyceridémie a C peptidu.

Potvrdilo se také, že rizikovější metabolický profil (vyšší LDL cholesterol, TAG, C peptid, lačná glykemie, glykovaný hemoglobin a nižší HDL cholesterol) je spojený zejména s viscerální obezitou charakterizovanou obvodem pasu bez ohledu

na to, zda jde o ženy s PCOS či kontroly. Tento ukazatel se jevil jako citlivější než poměr pas/boky.

Získané výsledky ukazují, že ženy s PCOS mají oproti zdravým ženám i při srovnatelné hmotnosti a stejném stupni viscerální obezity rizikovější metabolický profil. V souhlasu s literaturou jsme i v naší studii ukázali, že metabolické odchylky nelze u těchto žen vysvětlit jen obezitou, ale uplatňují se i další vlivy, dosud ne zcela objasněné, včetně vlivu hormonálních změn na metabolismus cukrů a tuků.

To vše nás vede k přesvědčení, že tyto ženy vyžadují včasnou diagnostickou i terapeutickou intervenci.

## ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathies among women of reproductive age, appearing in about 6-8 % of the general population. Characteristics of the syndrome are hyperandrogenemia/hyperandrogenism, oligo/anovulation and the presence of polycystic ovaries while other conditions with excessive androgen production are ruled out.

Compared to the rest of the population, women suffering from PCOS have a higher incidence of a range of other changes which, in character, fall within the metabolic syndrome – obesity, especially abdominal, hyperinsulinism or insulin resistance, glucose tolerance disorder or diabetes mellitus, lipid spectrum abnormality. All the aforementioned conditions also carry the increased risk of cardiovascular illness.

Diagnosis of PCOS in women is serious both in reproductive age (hyperandrogenism, infertility) and later (risk of the occurrence of diabetes and cardiovascular illness). There is also debate about chronic oestrogen stimulation of the endometrium with a relatively low level of progesterone as a possible precondition of an increased risk of endometrial cancer.

In our study we have primarily focused on the metabolic changes in women with PCOS. The metabolic aspect of the syndrome is significant in terms of its influence on the woman's entire life, as it relates to the quality and length of life.

Our motivation for studying this issue was the interest that has recently been shown in metabolic abnormalities and their relationship to the hormonal condition of the organism. Women with PCOS are an interesting group in this respect. With regard to its heterogeneity, and the well-known influence of ethnic background and external environment on metabolic parameters, we focused our attention on the situation in the Central Moravia region and we then compared our results with statistics in Czech and world-wide literature.

We studied a group of women with an average age of 32 years, in whom PCOS had been diagnosed using the criteria of the Rotterdam consensus. In all the women studied we monitored the anthropometric indicators (body mass index – BMI, waist measurement, waist/hip ratio), parameters of lipid metabolism (total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridemia), fasting glycaemia, glycated haemoglobin and C peptide level. We compared the aforementioned parameters with a healthy control group.

We set the hormonal parameters (follicle stimulating hormone – FSH, luteinizing hormone – LH, estradiol, overall and free testosterone, androstendion, dehydroepiandrosterone sulphate – DHEAS) in the follicular stage of the cycle (2<sup>nd</sup> – 5<sup>th</sup> day of menstruation) or during amenorrhea, at the time of examination the women had not taken hormonal contraception for at least 3 months.

In order to rule out other conditions related to hyperandrogenemia we investigated prolactin level, thyroid function (thyroid stimulating hormone – TSH, free thyroxine, autoantibodies against thyroperoxidase – anti TPO – and thyroglobulin – anti TBG) and the level 17 of hydroxyprogesterone to rule out congenital adrenal hyperplasia (CAH). None of the women examined showed any clinical suspicion of potential hypercorticism, therefore there was no indication of investigation in this direction.



In our study we found, in women with PCOS, an average BMI of 26.76kg.m<sup>-2</sup> and an average waist measurement of 84.43 cm. In the control group the average BMI was 24.73kg.m<sup>-2</sup> and waist measurement was 79.44 cm. The differences between the two groups were not statistically significant.

We confirmed a difference, which is discussed in literature, in BMI and parameters of visceral obesity, between American and European women with PCOS. Our results were comparable with the findings of European studies, including data from Czech studies.

In both groups of women the lipid spectrum, as well as the parameters of glycid metabolism, was within the norm. However, the group of women with PCOS considerably differed from the control group in level of triglycerides, no difference was confirmed in HDL cholesterol and levels of total and LDL cholesterol were also comparable.

A statistically significant difference between the two groups was found in C peptide level, from which we assume hyperinsulinaemia in women with PCOS, which they require to maintain a normal level of glycaemia.

In terms of hormonal parameters, as expected, the women with PCOS had significantly higher levels of LH, overall and free testosterone and androstenedione. Differences in levels of SHBG and DHEAS were not confirmed.

Among women with PCOS we have proved a correlation between BMI, waist measurement and waist/hip ratio. BMI also correlated with parameters of lipid metabolism (total cholesterol, LDL, TAG) and sugar metabolism (fasting glycaemia, C peptide). The level of obesity according to BMI was not influenced by levels of HDL cholesterol.

Waist measurement, as a parameter for evaluation of the level of visceral accumulation of fat in women with PCOS, was related to levels of LDL, HDL (negative correlation), TAG, fasting glycaemia, C peptide and glycated haemoglobin.

In the waist/hip ratio correlation was only found in HDL (negative relationship), fasting glycaemia and C peptide. Overall, this parameter, unlike waist measurement, affected a smaller percentage of women with abdominal obesity.

Levels of HDL cholesterol statistically significantly correlated with waist measurement and waist/hip ratio as an indicator of level of abdominal obesity, HDL also related to the level of fasting glycaemia and glycated haemoglobin.

Anthropometric parameters were related to the level of SHBG (correlation with BMI, waist measurement, waist/hip ratio), of the metabolic indicators there was statistically significant correlation with TAG and C peptide. Although we confirmed the already documented sensitivity of these parameters for the evaluation of insulin resistance, our group of women did not differ from the control group in level of SHBG.

In conclusion we can state that, in agreement with available studies, our patients with PCOS in their third decade of life showed only slightly higher BMI in the overweight band and were no different to the healthy control group in this parameter, in waist measurement or waist/hip ratio. Compared to the control group we proved a statistically significant higher level of triglyceride in our group of women. Although the level of HDL cholesterol showed a trend towards lower levels, our study did not prove a statistically significant difference as was shown in literature.

In women with PCOS there was a significantly higher level of C peptide, which is proof of the documented hyperinsulinemia in these women.

The level of SHBG, which is stated as a sensitive indicator of insulin resistance, statistically quite negatively correlated with the higher-risk metabolic profile of

women with PCOS. We proved correlation in anthropometric indicators (BMI, waist measurement, waist/hip ratio), triglyceridemia and C peptide.

It also proved that higher-risk metabolic profile (higher LDL cholesterol, TAG, C peptide, fasting glycaemia, glycated haemoglobin and lower HDL cholesterol) is especially linked to visceral obesity, characterised by waist measurement, regardless of whether it is in to women with PCOS or the control group. This indicator appeared to be more sensitive than the waist/hip ratio.

The achieved results show that, compared with healthy women of similar weight and same level of visceral obesity, women with PCOS have a higher-risk metabolic profile. In accordance with literature, in our study we also proved that metabolic abnormalities in these women cannot simply be put down to obesity, but are subject to other influences, not yet fully clarified, including the influence of hormonal changes on the metabolism of sugars and fats.

This leads us to the conviction that these women require prompt diagnosis and therapeutic intervention.

# **OBSAH**

<b>Použité zkratky</b>	10
<b>1 Úvod a cíl práce</b>	11
<b>2 Přehled problematiky</b>	17
2.1 Definice	17
2.2 Prevalence PCOS	25
2.3 Etiologie a patogeneze	26
2.4 Klinické projevy PCOS	36
2.5 Metabolický syndrom a PCOS	42
2.6 Kardiovaskulární onemocnění	47
2.7 Syndrom spánkové apnoe (SSA)	48
2.8 Hormonální profil žen s PCOS	49
2.9 Rakovina	51
2.10 Léčba	52
<b>3 Materiál a metody</b>	57
<b>4 Výsledky</b>	62
<b>5 Diskuse</b>	92
<b>6 Závěr</b>	116
<b>Přílohy</b>	119
<b>Literatura</b>	134

## POUŽITÉ ZKRATKY

PCO	polycystická ovaria
PCOS	syndrom polycystických ovarí
HDL	cholesterol <i>high density cholesterol</i>
LDL	cholesterol <i>low density cholesterol</i>
TAG	triglyceridy
DHEA	dehydroepiandrosteron
DM	diabetes mellitus
IR	inzulinorezistence
a-dion	androstendion
SHBG	<i>sex hormone binding globulin</i>
DHEAS	dehydroepiandrosteron sulfát
TSH	tyreostimulační hormon
ft4	volný tyroxin
antiTPO	autoprotilátky proti tyreoperoxidáze
antiTBG	autoprotilátky proti tyreoglobulinu
PRL	prolaktin
17 OH progesteron	17 hydroxyprogesteron
FSH	folikulostimulační hormon
LH	luteinizační hormon
ACTH	adrenokortitropní hormon
GnRH	<i>gonadotropin releasing hormone</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
CAH	kongenitální adrenální hyperplázie
PAI 1	inhibitor aktivátoru plasminogenu typu 1
SSA	syndrom spánkové apnoe
glyHb	glykovaný hemoglobin

# 1 ÚVOD A CÍL PRÁCE

První popis syndromu polycystických vaječníků (PCOS) je spojen s publikací Steina a Leventhala z roku 1935 (Stein, Leventhal 1935). Nález polycystických vaječníků se ale datuje o více jak dvě století dříve (Vallisneri 1721, Chereau 1844).

Panuje všeobecná shoda, že jde o syndrom, který je tvořen souborem příznaků a nelze jej diagnostikovat jediným testem. Jedná se o stav charakterizovaný oligo/amenorheou, zvýšenými hladinami androgenů v krvi, klinickými projevy hyperandrogenismu a nálezem polycystických ovarií na sonografii.

Ženy s tímto syndromem mají vyšší pravděpodobnost infertility, časných potratů, metabolických změn se zvýšeným rizikem poruchy glukózové tolerance a vzniku diabetes mellitus 2. typu, hyperlipidémie, obezity, arteriální hypertenze a s ohledem na kumulaci uvedených rizikových faktorů se předpokládá i možnost vyššího rizika kardiovaskulárních onemocnění. Deficitní produkce progesteronu společně s chronickou estrogenní stimulací je předpokladem pro endometriální hyperplázii a karcinom endometria.

Pro ženu s diagnózou PCOS znamená toto onemocnění v podstatě celoživotní zátěž – v mladším věku možné problémy s fertilitou a projevy hyperandrogenismu (hirsutismus, akne, androgenní alopecie), což obojí přináší potíže zdravotní i psychické, a v pozdějším věku pak především komplikace metabolické součásti syndromu.

Klinické, laboratorní i morfologické projevy (nález polycystických ovarií) jsou u žen s PCOS velmi různorodé a sahají od obrazu obézních žen s výrazným hirsutismem a amenorheou, s vyjádřenými metabolickými příznaky (porucha tolerance glukózy, eventuelně DM, hyperlipidémie) až po štíhlé ženy bez nápadnějšího hirsutismu s oligomenorheou, které přesto spontánně otěhotněly. Lze proto očekávat, že další objevy na úrovni molekulární genetiky a biologie rozdělí PCOS na několik samostatných onemocnění, která se vzájemně budou klinicky podobat, ale budou mít odlišnou etiologii.

Prevalence PCOS v populaci je poměrně vysoká, představuje jedno z nejčastějších endokrinologických onemocnění žen ve fertilním věku a dosahuje podle různých studií a také podle použitých diagnostických kritérií v obecné populaci cca 6–8 % (Knochenhauer et al. 1998, Azziz et al. 2004, Diamanti et al. 1999,

Asuncion et al. 2000, Michelmore et al. 1999). Pokud výskyt srovnáme s jinými častými endokrinopatiemi, můžeme konstatovat, že u žen ve věku 18–45 let se setkáme s diabetes mellitus 2. typu v asi 0,1–1,4 %, onemocnění štítné žlázy činí cca 1,3–5 % (častěji jde o hypotyreózu, jejíž prevalence je cca 3–5 %). Prevalence PCOS je tedy jednoznačně v této věkové kategorii na prvním místě.

Některé skupiny žen vykazují vyšší riziko a mají také vyšší výskyt PCOS (Azziz 2009).

Pro pochopení etiologie a patogeneze onemocnění, hodnocení výsledků terapeutických intervencí a efektivity jednotlivých metod a určení prevalence onemocnění i rizika pacientek je nutná definice, která stanoví kritéria pro zařazení žen pod diagnózu PCOS.

Konsenzus panelu odborníků v Rotterdamu (ESHRE/ASRM 2003, 2004) stanovil jako podmínku pro diagnózu přítomnost dvou znaků ze tří (oligo/anovulace, klinické a/nebo biochemické známky hyperandrogenismu, polycystická ovaria při sonografickém vyšetření). Současně je nutno vyloučit jiné stavy, které vedou k hyperandrogenemii. Jde o definici širší než tomu bylo u kritérií podle NIH (National Institute of Health) z roku 1990. Ta zahrnují hyperandrogenismus nebo hyperandrogenemii a poruchu menstruačního cyklu s vyloučením jiných onemocnění, přítomnost polycystických ovarií při sonografickém vyšetření do této definice nepatří. Jde o diagnózu *per exclusionem* (Zawadski, Dunaif 1992).

V roce 2006 panel expertů AE-PCOS (Androgen Excess and PCOS Society) po rozsáhlé diskuzi a studiu výsledků řady provedených studií doporučil jako kritérium hyperandrogenismus – hirsutismus a/nebo hyperandrogenemii, do ovariální dysfunkce zařadil mimo oligo/anovulaci i polycystická ovaria a také požaduje vyloučení jiných onemocnění spojených s nadprodukcí androgenů (Azziz et al. 2009).

Etiologie PCOS zůstává nejasná, nepochybně je komplexní a poslední dobou se stále více hovoří o významné roli dědičnosti (Kahsar-Miller et al. 2001).

V současnosti se považuje za komplexní genetické onemocnění podobného charakteru jaký se uvádí u kardiovaskulárních chorob, DM 2. typu a metabolického syndromu. Jde o soubor mnohočetných genetických abnormit a faktorů zevního prostředí, jejichž vzájemná interakce vede k rozvoji onemocnění. Za významné se považují změny genů regulujících sekreci a účinek gonadotropinů, sekreci a účinek

inzulinu, regulaci hmotnosti a energetického výdeje a syntézu androgenů a jejich účinek (Azziz 2010).

Otázka vztahu jednotlivých složek metabolického syndromu a PCOS je v literatuře široce diskutována. Již Stein a Leventhal ve své práci popsali obézní hirsutické ženy s polycystickými vaječníky.

U žen s PCOS se nápadně často vyskytují abnormality, které nacházíme u metabolického syndromu. Ten v populaci představuje často se vyskytující onemocnění, které vede ke zvýšení rizika kardiovaskulárních chorob (NCEP 2002). Zahrnuje viscerální obezitu, hypertenzi, dyslipidémii, inzulinovou rezistenci a poruchu tolerance glukózy. Řada prací dokládá, že výskyt metabolického syndromu u žen s PCOS je vyšší než u kontrolní populace (Ford et al. 2004, Apridonidze et al. 2005, Dokras et al. 2005, Ehrmann et al. 2006).

Součástí metabolického syndromu jsou abnormality lipidového profilu. Podle některých studií mají ženy s PCOS snížené hodnoty HDL cholesterolu a zvýšenou triglyceridémii (Conway et al. 1992), nachází se i zvýšené hodnoty LDL cholesterolu (Lo et al. 2006, Talbott et al. 1998, Legro et al. 2001). V některých studiích bylo abnormní lipidové spektrum nalezeno ve vysokém procentu (Legro 2003). Všechny studie však jednoznačný rizikový lipidový profil neprokázaly, a to zejména u HDL cholesterolu, který dokonce v některých pracech byl vyšší u žen s PCOS ve srovnání s kontrolami a byl hodnocen jako ochranný faktor z hlediska kardiovaskulárních onemocnění (Legro 2001).

Řada publikací nachází zvýšení rizika diabetes mellitus (DM) 2. typu u žen s PCOS a to i u jejich prvostupňových příbuzných (Ehrmann et al. 1995, Ehrmann et al. 1999, Colilla et al. 2001, Ehrmann et al. 2005). Četnost DM 2. typu se liší podle diagnostického testu (Legro et al. 1999). Většina studií upřednostňuje provedení orálního glukózového tolerančního testu oproti stanovení lačné glykemie, která se jeví z hlediska časně diagnostiky nepřínosná. Výskyt poruchy metabolismu glukózy a rozvoj diabetu v průběhu let u pacientek s PCOS je rozebírán v řadě prací (Legro et al. 1999, Ehrmann et al. 1999).

Jedním z výrazných patogenetických momentů spojujících PCOS a metabolický syndrom je inzulinorezistence a hyperinzulinemie.

Zvýšené hodnoty inzulinu při glukózovém tolerančním testu u žen s PCOS byly popsány již před 30ti lety (Burghen et al. 1980). Od té doby byla provedena řada prací, které u žen s PCOS našly častý výskyt inzulinové rezistence a

hyperinzulinemie (Carmina et al. 1992, Legro et al. 1998, DeUgarte et al. 2005). I když byla IR nalezena až u 64 % žen s PCOS (DeUgarte et al. 2005), nejde o obecný průvodní nález u všech dotčených žen. Některé studie nacházejí IR i u štíhlých žen s PCOS (Dunaif et al. 1989, Mather et al. 2000), jiné abnormní účinek inzulinu u normosteniček s PCOS neprokázaly (Šindelka et al. 2002). U žen s inzulinorezistencí jsou dokumentovány výraznější klinické projevy.

Uvedené změny v metabolismu cukrů a tuků jsou často spojeny s obezitou. Mnoho studií popisuje vyšší prevalenci obezity u žen s PCOS oproti kontrolám (Korhonen et al. 2001, Alvarez – Blasco et al. 2006).

I kdy se tíže obezity u žen s PCOS během let zvyšuje, jde o jev, odrážející stav v celé populaci a byl nalezen jen nevýznamný nárůst prevalence PCOS s narůstající obezitou populace (Yildiz et al. 2008). To také podporuje současný názor, že obezita sama není příčinou PCOS (Korhonen et al. 2001).

Obezita ovšem zhoršuje rysy PCOS. Variabilita prevalence obezity u žen s PCOS je velká (Asuncion et al. 2000, Shi et al. 2007, Carmina et al. 2003).

Celkově se předpokládá, že asi 40–60 % žen s PCOS je obézních nebo má nadváhu (Balen et al. 1995, Kiddy et al. 1990, Goldzieher et al. 1963). Jde především o abdominální obezitu (Yildirim et al. 2003) zhoršující inzulinovou rezistenci.

Výrazné rozdíly v BMI u žen s PCOS jsou patrné při srovnávání studií z USA a Evropy. Stejně tak je patrný rozdíl ve výskytu metabolického syndromu.

Skupinu žen s PCOS charakterizuje celá řada hormonálních změn. Jde o zvýšené hladiny androgenů, zejména testosteronu, ale také androstendionu a DHEA resp. DHEAS, změny v hladinách gonadotropinů (folikulostimulační hormon – FSH, luteinizační hormon – LH) a další.

Ženy s PCOS mají oproti kontrolám zvýšené hodnoty celkového testosteronu, volného testosteronu ev. indexu volného testosteronu (Miller et al. 2004, Vermeulen et al. 1999).

Testosteron je nejvýznamnějším androgenem, v cirkulaci je především vázán na SHBG a další bílkoviny (např. albumin). Jen volná frakce testosteronu je schopna účinku v tkáních. Měření volného testosteronu je citlivější, ale zatíženo možnými chybami v laboratorním provedení. S dostatečnou přesností je lze nahradit výpočtem



indexu volného testosteronu za použití výsledku stanovení celkového testosteronu a SHBG (Escobar – Morreale et al. 1998).

Sledování hladin androstendionu (a-dion) bylo doposud věnováno méně pozornosti. Podle literatury i tento hormon, produkovaný nadledvinou i ovarii, může vést k diagnostice PCOS jako jediná abnormalita androgenů (Knochenhauer et al. 1998).

Dehydroepiandrosteron (DHEA) a jeho sulfát (DHEAS) představuje adrenální androgen. Jde o marker nadprodukce androgenů v nadledvinách. I když u PCOS jde zejména o nadprodukcí androgenů ovariálních, bylo opakovaně prokázáno, že u části žen s PCOS (až v 50 %) lze nalézt zvýšené hodnoty i tohoto steroidu (Carmina et al. 1986).

Pozornost je věnována i vazebné bílkovině – sex hormone binding globulin (SHBG). Ukazuje se být zajímavým markerem inzulínové rezistence (Pugeat et al. 1996), má vztah k hmotnosti a jejím změnám (Kiddy et al. 1992, Nicolas et al. 1993, Hamilton et al. 1993). U žen s PCOS jsou hodnoty SHBG sniženy, což přispívá k vyšším hladinám volného testosteronu se všemi důsledky.

Z hlediska nutnosti vyloučit jiná onemocnění spojená s nadprodukcí androgenů a oligo/amenorheou se provádí vyšetření thyroideální funkce a prolaktinémie. Mírné zvýšení hladin prolaktinu se může u žen s PCOS vyskytnout, její význam však není zcela jasný. Vysoké hodnoty prolaktinémie je nutno objasnit příslušnými vyšetřovacími metodami, do obrazu PCOS nepatří.

Vhodné je vyloučit také nejčastější neklasickou kongenitální adrenální hyperplázii, a to inkompletní deficit 21 hydroxylázy manifestující se v dospělosti, provedením odběru 17OH progesteronu séra bazálně, eventuálně v případě nejednoznačného výsledku po stimulaci ACTH.

Další testy se indikují při klinickém podezření (např. vyšetření kortizolu moče jako citlivého indikátoru hyperkorticizmu).

Přes všechny dosud provedené studie stále není dobře objasněna patogeneze PCOS. Výzkum se zaměřuje nejen na genetické studie, ale také na sledování faktorů zevního prostředí. Cílem je nalézt nové léčebné metody a možný způsob prevence toho onemocnění.

**Cílem naší práce** bylo přispět ke studiu metabolických abnormit žen s PCOS. Chtěli jsme ověřit přítomnost nadváhy resp. obezity ve skupině žen s PCOS, zjistit, zda se jejich BMI i stupeň abdominální obezity liší od zdravých kontrol. Chtěli jsme také srovnat BMI našich pacientek s literárními údaji z USA a Evropy a porovnat naše výsledky se sledováním v České republice. K určení podílu abdominální obezity jsme stanovovali mimo BMI i obvod pasu a poměr pas/boky.

Zajímalo nás také, zda naše skupina žen s PCOS se bude od kontrol lišit v parametrech lipidového metabolismu (celkový cholesterol, HDL, LDL, TAG), sledovali jsme i vybrané parametry metabolismu cukrů (lačná glykemie, C peptid, glykovaný hemoglobin).

Chtěli jsme ověřit literární údaje o častějším výskytu abnormit v lipidovém a glycidovém spektru u žen s PCOS a nalézt vztah mezi těmito parametry, abdominální obezitou a hormonálním profilem. Zajímal nás také SHBG jako parametr podle literatury korelující s inzulínorezistencí a metabolickými ukazateli.

Dalším cílem naší práce bylo zjistit, jaký vztah mají hladiny testosteronu a dalších androgenů sledované skupiny k lipidovému profilu a ukazatelům metabolismu cukrů.

S literaturou jsme chtěli také srovnat údaj o zvýšených hladinách DHEAS jako především adrenálního androgenu u žen s PCOS.

S ohledem na to, že v písemnictví se zatím příliš velké pozornosti nedostalo sledování hladin androstendionu u žen s PCOS, věnovali jsme se i této problematice, a to jak z pohledu rozdílů hodnot androstendionu mezi PCOS a zdravými, tak i z pohledu vztahu tohoto hormonu k lipidovému spektru a parametrům glycidového metabolismu, k BMI a stupni abdominální obezity.

Celkem jsme při použití kritérií podle Rotterdamského konsenzu získali soubor 72 žen s PCOS. Ty jsme pak srovnali s kontrolním souborem 43 zdravých žen, které neměly poruchy menstruačního cyklu, infertilitu ani hirsutismus. Naše výsledky jsme pak konfrontovali s dostupnou literaturou.

## 2 PŘEHLED PROBLEMATIKY

Polycystické vaječníky byly popsány již před více jak dvěma stoletími (Vallisneri 1721, Chereau 1844). Významným mezníkem však byla až práce Steina a Leventhala z roku 1935. Tito autoři si všimli asociace obezity, hirsutismu a velkých polycystických ovaríí celkem u 10ti žen (Stein, Leventhal 1935).

I když od této publikace uplynulo 75 let, zůstává stále řada otázek týkajících se etiologie a patogeneze tohoto onemocnění.

Podle současných poznatků se považuje za jisté, že nejde vlastně o jedno onemocnění, ale o syndrom, který je charakterizován řadou hormonálních i metabolických odchylek. Nelze tedy stanovit diagnózu provedením jednoho specifického testu či vyšetření.

Poznatky provedených studií také vedly k rozpoznání genetického pozadí syndromu – celkově se nyní PCOS považuje za komplexní geneticky podmíněné onemocnění podobného charakteru jaký se uvádí u kardiovaskulárních chorob, DM 2. typu a metabolického syndromu.

Jde o soubor mnohočetných genetických abnormit a faktorů zevního prostředí, jejichž vzájemná interakce vede k rozvoji onemocnění.

### 2.1 Definice

Pro pochopení etiologie a patogeneze onemocnění, hodnocení výsledků terapeutických intervencí a efektivity jednotlivých metod, určení prevalence onemocnění i rizika pacientek je nutná definice, která stanoví kritéria pro zařazení žen pod diagnózu PCOS (Azziz 2008).

Skupina žen s PCOS je velmi různorodá, pestrý klinický obraz odpovídá různorodosti fenotypů a pohybuje se od obézních nápadně hirsutických žen s amenorheou a metabolickými komplikacemi (porucha glukózové tolerance až DM) až po štíhlé ženy, bez hirsutismu, s oligomenorheou nebo pravidelným menstruačním cyklem, které spontánně otěhotní.

Právě pestrost klinického obrazu, laboratorní diagnostika a v posledních desetiletích i možnost morfologického neinvazivního vyšetření (vaginální sonografie) vyžadovala sjednocení kritérií pro diagnózu.

Podle konsenzu panelu odborníků v Rotterdamu (ESHRE/ASRM 2003, 2004) je pro diagnózu požadována přítomnost dvou znaků ze tří uvedených:

- a) oligo/anovulace,
- b) klinické a/nebo biochemické známky hyperandrogenismu,
- c) polycystická ovaria při sonografickém vyšetření.

Současně je nutno vyloučit jiné stavy, které vedou k hyperandrogenemii. Jde o širokou definici, která zahrnuje velké procento žen spíše s mírnějšími projevy onemocnění.

Naproti tomu předchozí kritéria podle NIH (National Institute of Health) z roku 1990 zahrnovala hyperandrogenismus nebo hyperandrogenemii a poruchu menstruačního cyklu (oligo/amenorheu) s vyloučením jiných onemocnění. Nález polycystických vaječnicků do diagnostických kritérií definice NIH nebyl zavzat.

Diskuze týkající se definice pokračovaly, důraz v diagnostice PCOS se kladl podle doporučení společnosti AES – Androgen Excess Society zejména na hyperandrogenemii (Azziz et al. 2006).

Panel expertů AE-PCOS (Androgen Excess and PCOS Society) po rozsáhlé diskuzi a studiu výsledků řady provedených studií doporučuje splnění všech následujících diagnostických kritérií (Azziz et al. 2009):

- 1 hyperandrogenismus – hirsutismus a/nebo hyperandrogenemie,
- 2 ovariaální dysfunkce – oligo/anovulace a/nebo polycystická ovaria,
- 3 vyloučení jiných onemocnění spojených s nadprodukcí androgenů.

Tato definice staví průkaz polycystických vaječnicků na úroveň poruch ve smyslu oligo/anovulace.

Stavy spojené s hyperandrogenemií, které je nutno vyloučit při diagnóze PCOS (podle doporučení AE-PCOS Society 2009), zahrnují:

- A) kongenitální adrenální hyperplázie (CAH),
- B) nádory s produkcí androgenů (ovariální, nadledvinové),
- C) užívání androgenů nebo anabolik, léky,
- D) hyperprolaktinemie,
- E) tyroideální dysfunkce,
- F) Cushingův syndrom,
- G) HAIR-AN syndrom,
- H) idiopatický hirsutismus.

### **A) Kongenitální adrenální hyperplázie (CAH)**

Kongenitální adrenální hyperplázie (CAH) zahrnuje skupinu autosomálně recesivních onemocnění, při nichž je porušena syntéza kortizolu v nadledvinách v důsledku snížené aktivity enzymů, které se účastní biosyntézy tohoto hormonu z cholesterolu.

Jde o mutace genů kódujících enzymy účastnící se steroidogeneze. Negativní zpětnou vazbou se zvyšuje hladina ACTH a tím dochází ke zvýšení sekrece produktů steroidogeneze před enzymatickým blokem a současně ke zvýšení produkce androgenů z hromadících se prekursorů.

Klinické projevy závisí mimo věk, kdy se porucha manifestuje, i na enzymu, který má sníženou funkci a samozřejmě na stupni jeho poškození mutací. V dospělosti se setkáváme s tzv. neklasickými formami CAH, které charakterizuje menší míra poškození enzymatické výbavy s jen částečně sníženou syntézou kortizolu, a proto nedochází k typickému obrazu onemocnění v dětském věku (virilizace, solná porucha při současné poruše syntézy mineralokortikoidů). V klinických projevech se neklasické (late onset – pozdně manifestované) CAH podobají PCOS – v době adolescence se objevují poruchy menstruačního cyklu a hirsutismus.

Nejčastější formou je deficit 21 hydroxylázy. Je známo přes 40 mutací genu pro tento enzym (21-OH CYP21).

Diagnostika tohoto typu deficitu spočívá v průkazu vysokých hladin 17 OH progesteronu jako prekursoru před enzymatickým blokem, a to bazálně nebo po stimulaci ACTH, která se provádí při hraničních hodnotách 17OH progesteronu.

Další možnou genetickou mutací je snížená aktivita enzymu 3beta HSD a mutace genu pro 11 beta hydroxylázu.

Prevalence neklasické CAH, zejména deficitu 21 hydroxylázy, je ve skupině žen s hyperandrogenemií cca 1-2 % resp. 4-6 %, liší se podle etnika i použitých diagnostických kritérií (Azziz et al. 1994, Speiser et al. 1985, Wilson et al. 2007).

Neklasická CAH může provázet PCOS, tato dvě onemocnění se nevylučují.

## **B) Nádory s produkcí androgenů (ovariální, nadledvinové)**

Nádory ovaria nebo nadledviny mohou vzácně imitovat hyperandrogenismus a poruchy menstruačního cyklu a mohly by tak napodobovat PCOS. Varující je rychlý rozvoj příznaků s rychle se rozvíjející virilizací až maskulinizací. Nádory nadledviny s nadprodukcí androgenů jsou vzácnější než ovariální.

Nejčastějším nádorem vaječníku produkujícím androgeny a vedoucím k virilizaci je arhenoblastom, tvoří však méně než 0,5 % všech solidních ovariálních tumorů. Zcela vzácně se lze setkat s hyperandrogenemií na podkladě adenomu nebo karcinomu nadledviny.

Významné pro diagnózu se uvádějí výrazně zvýšené hodnoty testosteronu v případě ovaria, nicméně cca pětina patientek tento nález nemá (Meldrum in Cibula, Živný 2000). Podobně u nadledvinových tumorů by logicky měly být vysoké hladiny DHEAS, což neplatí dle studií až u poloviny nemocných (Waggoner in Cibula, Živný 2000).

Diagnóza nádorů nadledvin a ovaria s nadprodukcí androgenů je klinická, uplatňují se zobrazovací metody. Biochemická vyšetření hormonálních hladin jsou jen pomocná.

## **C) Užívání androgenů nebo anabolik, léky**

V úvahu připadá i nadužívání anabolických steroidů u některých žen (sportovkyně, fit centra), hirsutismus však mohou způsobovat i některé léky – např. azathioprim, kortikoidy, cyklosporin, diazoxid aj.. Androgenní aktivitu má i řada gestagenů svým účinkem na hladinu SHBG, gestageny mají schopnost vazby na androgenní receptor a mohou tak zhoršovat kožní příznaky. Vnímavost k těmto

androgenním účinkům je individuální. K objasnění těchto případů vede cílená anamnéza.

#### **D) Hyperprolaktinemie**

Hyperprolaktinemie patří k nejčastějším příčinám amenorhey a infertility – nachází se až u 30 % žen se sekundární amenorheou. Může být provázená galaktorheou.

Mimo adenomy hypofýzy s nadprodukcí PRL existuje řada stavů, které vedou k sekundární hyperprolaktinemii a konečně existují i hyperprolaktinemie idiopatické, při nichž se v současnosti dostupnými vyšetřovacími metodami příčinu hyperprolaktinemie nepodaří odhalit.

U žen s PCOS mohou být v různé míře pozorovány mírné abnormality prolaktinemie. Významné hyperprolaktinemie u populace žen s hyperandrogenemií byly přítomny ve velmi nízkém procentu (pod 1 %).

I přesto se jeví screeningové vyšetření prolaktinemie pro svou relativní finanční nenáročnost za vhodné i u žen, které nemají klinickou symptomatologii (např. galaktorheou).

Hyperprolaktinemie se nemusí galaktorheou projevovat, event. bolesti hlavy nebo poruchy vizu jsou pozdním příznakem nádoru hypofýzy, u žen ve fertlím věku jsou časně přítomny poruchy menstruačního cyklu, které vedou k diagnóze ještě před vývinem mechanického syndromu.

Hyperprolaktinemie může vést sama o sobě k sekundárnímu zvýšení produkce androgenů (Higuchi et al. 1984, Schiebinger et al. 1986).

#### **E) Tyroideální dysfunkce**

Onemocnění štítné žlázy mají významný vztah k reprodukci (Redmond 2004, Lazarus 2005, Zamrazil 2000, 2004), a to nejen k úspěšnému otěhotnění, ale i k dalšímu průběhu gravidity. Jak hypotyreózu, tak i hypertyreózu může provázet zvýšená hladina LH.

Na hypotyreózu jako jednu ze sekundárních příčin je dobré myslet i v případě nálezů hyperprolaktinemie, která obvykle nebývá vysoká.

Projevem thyreopatií mohou být poruchy ovulačního cyklu event. amenorhea.

Zejména u infertility při prakticky pravidelném menstruačním cyklu je možno nejednou diagnostikovat subklinické formy thyreopatie, nejčastěji subklinickou hypotyreózu.

Některé práce popisují relativně nízký výskyt onemocnění štítné žlázy u žen s hirsutismem (Ferriman, Purdie 1983). K poměrně nízké prevalenci 0,46–7,3 % došli i další autoři (Rallison et al. 1991, Bjoro et al. 2000).

Existuje i studie, která našla vyšší prevalenci pozitivních autoprotilátek proti thyreoperoxidáze a proti thyreoglobulinu u žen s PCOS (Janssen et al. 2004) a diskutuje se vztah mezi PCOS a autoimunitními onemocněními.

I když se výskyt thyreopatií u žen s PCOS podle většiny literárních údajů jeví jako nízký, doporučuje se vyšetření s tímto zaměřením provádět. S ohledem na jen velmi nenápadné příznaky subklinických forem u mladých osob (např. jen infertilita u žen) považujeme vyloučení thyreopatie za vhodné, a to i s ohledem na event. následnou léčbu žen s PCOS, které si přejí graviditu (včetně umělého oplodnění) a u nichž je tedy dostatečné zásobení tkání thyroideálními hormony nezbytné.

## **F) Hyperkorticismus**

Hyperkortisimus může být centrální (ACTH dependentní) při adenomu hypofýzy nebo vzácněji může být způsoben ektopickou nadprodukcí ACTH (např. tumory plic aj.) nebo může být na ACTH nezávislý při adenomu nadledviny.

V případech rychlého váhového přírůstku s centrálním typem obezity, s poruchami menstruačního cyklu, při projevech hyperandrogenismu, hypertenzi, poruše tolerance glukózy a při přítomnosti dalších známek (svalová slabost, ztenčená kůže, strie, měsícovitý obličej aj.) je vhodné diferencially diagnosticky na Cushingův syndrom či chorobu myslet. Doporučuje se provedení odběru moče za 24 hodin na kortizol jako dostatečně citlivý test na hyperkorticismus, doplnit lze diurnální křivku kortizolu a dexametazonový test.

Prevalence Cushingova syndromu u žen s hyperandrogenemií je ale velmi nízká pod 1 % (Carmina et al. 2006, Azziz et al. 2004), proto se rutinní screening nedoporučuje. Cílené vyšetření se provádí při klinickém podezření.



## G) HAIR-AN syndrom

Inzulinová rezistence je spojena s celou řadou klinických jednotek vrozených i získaných, jejichž výsledkem může být acanthosis nigricans, ovariální hyperandrogenismus a ovulační dysfunkce.

Jako acanthosis nigricans se označují okrsky ztlustělé hyperpigmentované kůže nejčastěji na zadní straně krku, v axilách a v okolí vulvy.

Hyperandrogenismus s inzulinovou rezistencí typu C (patrná acanthosis, hyperandrogenismus, inzulinová rezistence, obezita a nepřítomnost poruchy inzulinového receptoru) se někdy označuje jako HAIR-AN syndrom – (Hyperandrogenic-insulin resistant-acanthosis nigricans), často je přítomná lipodystrofie. Týká se podle literatury asi 3 % žen s hyperandrogenismem (Azziz et al. 2004).

Doporučení pro diagnózu HAIR-AN syndromu nejsou dosud jednoznačně stanovená, podezřelé jsou extrémně vysoké hladiny inzulinu nalačno a postprandiálně, řada pacientek pak má DM 2. typu.

## H) Idiopatický hirsutismus

Idiopatický hirsutismus je stav, který je charakterizován přítomností zvýšeného ochlupení při současně pravidelných ovulačních cyklech bez hyperandrogenemie.

V populaci je přítomen cca v 5–7 % a jde o diagnózu *per exclusionem*. Podobným způsobem ovšem docházíme i k diagnóze PCOS. Také se ukázalo, že velká část žen s idiopatickým hirsutismem, možná všechny, má výrazné zvýšení aktivity 5alfa reduktázy ve vlasovém folikulu, což pak vede k hirsutismu i při normálních hladinách androgenů (Gompel et al. 1986).

Podle použité definice pro diagnózu PCOS můžeme nalézt různá fenotypická vyjádření syndromu a také různou prevalenci – nejméně pacientek najdeme při použití kritérií NIH z 1990, největší počet pak při použití Rotterdamských kritérií. Kritéria AE-PCOS zúžila počet možných fenotypů o ženy s oligo/anovulací a polycystickými vaječníky, které neměly hirsutismus ani hyperandrogenemii (Tab. 1).

Tab. 1 Možné fenotypy PCOS na základě přítomnosti (+) nebo nepřítomnosti (-) hyperandrogenemie, hirsutismu, oligo/anovulace a polycystických ovaríí (podle Azziz 2009)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
<b>Hyperandrogenismus</b>	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
<b>Hirsutismus</b>	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
<b>Oligo/anovulace</b>	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
<b>PCO</b>	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
<b>NIH 1990</b>	√	√	√	√	√											
<b>Rotterdam 2003</b>	√	√	√	√	√	√	√	√	√							
<b>AE-PCOS 2006</b>	√	√	√	√	√	√	√	√								

+ znak přítomen      - znak nepřítomen      √ přítomnost kombinace znaků

Podle stanoviska panelu expertů AE-PCOS Society je vhodné používat definici PCOS podle účelu výzkumu a očekávaných výstupů sledování. Pro genetické studie je např. vhodné použít užší definici dle NIH, event. tuto ještě zúžit tak, aby bylo možné maximálním způsobem vytvořit relativně homogenní populaci a určit genetické pozadí tohoto komplexního syndromu (Azziz 2008, Azziz 2009).

Naopak pro účely sledování hyperandrogenemie a metabolických odchylek je vhodnější širší definice podle Rotterdamského konsenzu.

Lze očekávat, že se v blízké budoucnosti nespokojíme se stávajícími definicemi onemocnění založenými na podkladě popisu jednotlivých symptomů, klinického obrazu a výsledku laboratorních a zobrazovacích metod.

Objasnění patofyziologie onemocnění na molekulární úrovni a nalezení jeho genetického podkladu může vést k přesnější definici a rozdělení pacientek s podobným fenotypem, ale odlišným molekulárně genetickým pozadím na další nozologické jednotky.

## 2.2 Prevalence PCOS

PCOS patří mezi nejčastější endokrinologická onemocnění žen ve fertilním věku (Carmina, Lobo 1999). Manifestovat se může již v období menarche, často pak po pubertě jako výsledek dalších faktorů např. váhového přírůstku. S ohledem na v současnosti u nás široce užívanou hormonální antikoncepci k vyšetření pacientky dochází často až po 25. roce věku v období plánování gravidity.

Prevalence onemocnění závisí na kritériích použitých pro diagnózu – při použití definice dle NIH z roku 1990 je výskyt onemocnění nižší – cca 6–8 %, někdy se udává až 10 %. Tato četnost byla nalezena u populace v USA (Knochenhauer et al. 1998, Azziz et al. 2004), Řecku (Diamanti-Kandarakis et al. 1999), Španělsku (Asuncion et al. 2000) a ve Spojeném království (Michelmore et al. 1999).

Rozdílná prevalence mezi populacemi odráží vliv řady faktorů na fenotyp – rasy, etnického původu a faktorů zevního prostředí včetně způsobu života.

Pokud použijeme Rotterdamská kritéria, bude prevalence vyšší – podle práce Broekmanse bylo klasifikováno jako PCOS 55 % žen souboru normogonadotropních žen s poruchou ovulace při použití kritérií NIH, při použití Rotterdamských kritérií to bylo 91 % žen stejného souboru (Broekmans et al. 2006).

Do heterogenní skupiny žen s PCOS podle Rotterdamských kritérií se zařadily i ženy bez hyperandrogenismu s polycystickými vaječníky a oligo/amenorheou. Tyto pacientky se lišily svým méně závažným metabolickým profilem od žen klasifikovaných jako PCOS podle NIH (Broekmans et al. 2006). Bylo mezi nimi méně pacientek obézních, s inzulinorezistencí a méně hyperglykemií, což odpovídá širší definici syndromu, zahrnující i méně závažné formy onemocnění.

Pokud budeme hledat populaci rizikovou, u které lze očekávat vyšší výskyt PCOS, pak to bude u žen:

- s polycystickými vaječníky a infertilitou (Kousta et al. 1999, Allen et al. 1997),
- s obezitou a/nebo inzulinovou rezistencí (Korhonen et al. 2001, Alvarez-Blasco et al. 2006), zejména s obezitou viscerálního (abdominálního) typu),
- s DM 1. nebo 2. typu,

- s anamnézou předčasného pubarche jako výsledku časně sekrece adrenálních steroidů (Ibanez et al. 2000),
- prvostupňově příbuzných s ženami s PCOS (Legro et al. 1998, Kahsar-Miller et al. 2001),
- užívajících antiepileptika (valproát) – může jít o přímou souvislost s léčbou (Joffe et al. 2001, Mikkonen et al. 2004) nebo o potenciaci syntézy androgenů vlivem valproátu (Popovic, Spremovic 1995, Nelson-DeGrave et al. 2004).

## 2.3 Etiologie a patogeneze

Vývoj názorů na etiologii a patogenezu onemocnění se odvíjel od možností vědeckých metod. Nejprve to byly názory vycházející z morfologických nálezů (popis sklerocystických ovarií, mikrocyst, dystrofických změn, ztlustěné tunica albuginea) (Forgue, Massabuau 1910, Hughesdon 1982) až po zjištění, která umožnil rozvoj laboratorních metod, především radioimunoesejí, které umožnily stanovování steroidních hormonů a spolu s metodami vyšetřování gonadotropinů se tak došlo k poznání, že anatomické změny jsou způsobeny změnami endokrinními a že je možno léčbou dosáhnout ovulace.

Obecně se uznává, že hlavním zdrojem androgenů u PCOS je ovarium, i když u řady žen je přítomná i adrenální nadprodukce androgenů (Kumar et al. 2005).

Při pátrání po etiologii a patogenezi onemocnění se pozornost postupně soustřeďovala na hypotalamo-hypofyzární systém, ovarium a řízení jeho hormonální sekrece, podíl nadledvin při nadprodukci androgenů, inzulin a jeho účinek a vliv na ovarium a konečně na genetický podklad patofyziologických změn, které se u žen s PCOS nalézají.

Nezanedbatelný se jeví i vliv zevního prostředí na rozvoj vrozených mechanismů, které pak vedou k manifestaci onemocnění.

### 2.3.1 Porucha sekrece gonadotropinů

V řadě studií byly nalezeny u žen s PCOS změny v sekreci gonadotropinů, a to zejména LH. Již v 1958 McArthur našel u žen s PCOS zvýšené koncentrace LH v moči.

Později se prokázalo, že nemocné s PCOS mají často zvýšené sérové koncentrace LH (Rebar et al. 1976, Balen 1993) a mají také zvýšenou frekvenci sekrečních pulzů a jejich amplitudu (Waldstreicher et al 1988). To vede k relativní převaze LH nad FSH.

Pod vlivem LH se tvoří androgeny v thékálních buňkách ovaria cestou cytochromu P-450c17. Tento enzym vykazuje aktivitu 17alfa hydroxylázy a 17,20 lyázy – obojí je nezbytné pro vznik androstendionu. Androgenní steroidy se pak konvertují 17beta hydroxysteroiddehydrogenázou za vzniku testosteronu nebo jsou aromatizovány na estron. Thékální buňky žen s PCOS mají větší schopnost tvořit z androgenních prekursorů testosteron než u zdravých žen (Nelson et al. 1999, Nelson et al. 2001).

FSH reguluje aktivitu aromatázy v granulózových buňkách a tím určuje množství estrogenu, který se vytvoří z androgenních prekursorů. Při relativní převaze koncentrace LH nad FSH dochází pak k preferenční tvorbě androgenů.

Ukázalo se také, že hodnoty LH se liší podle BMI (Taylor et al. 1997). Svou roli hraje i inzulin, který mimo svůj účinek na zvýšenou tvorbu androgenů v ovariích a nadledvinách stimuluje uvolňování LH (Dunaif 1997).

Snížení LH u obézních žen s PCOS ve srovnání se štíhlými a skutečnost, že ženy s PCOS měly vyšší hodnoty androgenů než ženy s normálními vaječníky, a to při stejných hodnotách LH (Adams et al. 2004) vedlo k poznání, že zvýšené hodnoty LH nejsou samy o sobě zodpovědné za hyperandrogenemii nebo polycystická ovaria a přes řadu studií, které našly patologii v gonadotropinech, nejde o univerzální mechanismus u žen s PCOS, jenž by sám o sobě byl odpovědný za etiologii i patogenezu onemocnění.

### 2.3.2 Hypotalamický gonadotropin uvolňující hormon

Sekrece a uvolňování gonadotropinů je řízeno negativní zpětnou vazbou hypotalamickým gonadotropin uvolňujícím hormonem (GnRH – gonadotropin releasing hormone).

Frekvence vylučování tohoto hormonu z části ovlivňuje poměr mezi LH a FSH. Četnější pulsy GnRH vedou k převaze syntézy LH proti FSH a naopak (Marshall, Kelch 1986, Haisenleder et al. 1991). Není při tom jasné, zda u žen s PCOS popisovaná zvýšená frekvence a amplituda pulsů LH je způsobena abnormitou přímo v sekreci GnRH, nebo zda jde o vliv nízké progesteronemie při anovulačních cyklech. Zvyšování hladin progesteronu v luteální fázi cyklu vede u zdravých žen ke zpomalování frekvence vylučování GnRH (Chhabra et al. 2005).

Ženy s PCOS nevykazují toto zpomalování vlivem progesteronemie, z části se může jednat o poruchu citlivosti hypotalamu na progesteron, která může souviset se zvýšenými hladinami androgenů. Citlivost hypotalamu lze obnovit použitím blokátoru androgenního receptoru flutamidu (Eagleson et al. 2000).

Peripubertální hyperandrogenemie může způsobovat přetrvávající rychlé pulsy GnRH vlivem poruchy zpětné vazby. Tyto abnormality v sekreci GnRH vedoucí ke změněné sekreci gonadotropinů, zvýšeným hladinám androgenů a poruše ovulace mohou podporovat vývoj směrem k PCOS v dospělosti (Blank et al. 2006).

Bylo také prokázáno, že ženy s PCOS mají zvýšenou citlivost hypofýzy na působení GnRH.

### 2.3.3 Porucha ovariální a adrenální steroidogeneze

Za primární zdroj nadprodukce androgenů se považuje u žen s PCOS ovarium.

Úlohu abnormní steroidogeneze přímo na úrovni ovaria podporují některé studie, které *in vitro* prokázaly zvýšenou produkci androgenů thekálními buňkami žen s PCOS (Nelson et al. 1999).

Byly provedeny studie, které dokumentovaly u žen s PCOS schopnost granulózových buněk ovaria odpovědět normálním vzestupem tvorby estradiolu při stimulaci FSH, což by mohlo být vysvětlováno blokádou účinku FSH na úrovni vaječníku (Matalliotakis et al. 2006).

Byla také prokázána abnormní odpověď ovarií na stimulaci gonadotropiny (Ehrmann et al. 1995, McCartney et al. 2004).

Je však známo, že skoro u poloviny žen lze prokázat také zvýšenou sekreci androgenů v nadledvinách (Hoffman et al. 1984), při katetrizaci ovariálních a adrenálních cév byla zvýšená syntéza androgenů v nadledvinách popsána u 12–42 procent žen s PCOS (Kirchner et al. 1971).

Byla rovněž dokumentována zvýšená odpověď nadledvin u žen s PCOS po stimulaci ACTH (Azziz et al. 1995).

Mechanismy objasňující poruchu steroidogeneze v nadledvinách nejsou objasněny – zvažovala se změna aktivity cytochromu P450c17alfa a jeho vliv na 17-hydroxylázu a 17,20-lyázu. Práce Azzize však tuto hypotézu nepotvrdila (Azziz et al. 1993, 1995).

Další možností je vliv ovariálních androgenů event. dalších působků na steroidogenezi v nadledvinách (Gonzales et al. 1996).

Jiné studie ale naopak žádný významnější vztah mezi adrenální a ovariální steroidogenezi nepotvrdily.

#### **2.3.4 Inzulin a inzulinová rezistence**

Pozornost se již od objevu periferní inzulinové rezistence a hyperinzulinémie v 70. letech 20. století (Burghen et al. 1980) soustředí na inzulin – jeho sekreci a účinek. Zvýšené hodnoty inzulinu při glukózovém tolerančním testu u žen s PCOS byly popsány již před 30ti lety (Burghen et al. 1980).

Od té doby se celá řada studií problémem inzulinorezistence zabývala a spolu s kompenzatorní hyperinzulinémií ji prokázala ve vysokém procentu u žen s PCOS (Carmina et al. 1992, Dunaif 1997, Legro et al. 1998), a to i bez přítomnosti obezity (Dunaif et al. 1989, DeUgarte et al. 2005).

Inzulin hraje v patogenezi PCOS přímou úlohu svým synergickým účinkem s LH, kdy zvyšuje syntézu androgenů v thékálních buňkách ovaria (Nestler et al. 1998). Tohoto děje se účastní celá řada autokrinních, parakrinních i endokrinních faktorů. Navíc inzulin působí na uvolňování LH v hypofýze.

Inzulin také podporuje syntézu androgenů v nadledvinách, zvyšuje jejich citlivost k účinku ACTH a zvyšuje i citlivost hypofýzy na GnRH.

Nepřímo inzulin působí svým efektem na hladinu SHBG – inhibuje jaterní syntézu této vazebné bílkoviny, čímž se snižuje možnost vazby androgenů, zejména testosteronu. Tím se dostane větší množství testosteronu do cirkulace ve své volné

a tedy biologicky účinné podobě. Navíc testosteron na sekreci SHBG v játrech působí inhibičně (na rozdíl od účinku estrogenů).

Tyto děje vedou u žen s PCOS k vyšším hladinám volného testosteronu, zatímco celkový testosteron nemusí být zvýšen vůbec nebo jen při horní hranici normy.

Stále není jasná molekulární příčina inzulinorezistence u žen s PCOS. Zřejmě jde o poruchu funkce na úrovni postreceptorové. U části žen s PCOS se *in vitro* našla zvýšená serinová fosforylace inzulinového receptoru, jde tedy o patologii prokazatelnou mimo hormonální vlivy organismu.

Podobný defekt serinové fosforylace nebyl nalezen u diabetes mellitus 2. typu a je tedy možné, že ženy s PCOS mají zvláštní druh IR.

Navíc by defekt v serinové fosforylaci mohl představovat spojovací článek mezi IR a hyperandrogenismem. Serinová fosforylace zvyšuje lyázovou aktivitu enzymu P450c17, který má význam pro regulaci adrenální i ovariální produkce androgenů (Stárka et al. 2003, Čermáková et al. 2003).

Uvedenými mechanismy se pak vysvětluje vliv hyperinzulinemie na nadprodukcii androgenů v ovariích i nadledvinách.

Také androgeny ovlivňují inzulinemii prostřednictvím svého účinku na adipocyty a jejich diferenciaci.

Zvýšená lipolytická aktivita adipocytů vede ke zvýšenému přísunu mastných kyselin do jater, snížení clearance inzulinu a nakonec k zvýšené inzulinemii.

Hyperinzulinemie může být příčinou anovulace a jejího udržování výše uvedenými mechanismy (preferenční sekrece androgenů v ovariu a tím nepříznivé lokální prostředí bránící selekci a pak dozrání folikulu).

U žen s PCOS je dlouhodobě přítomen nedostatek progesteronu. Při tom v abdominálním tuku byly nalezeny receptory pro glukokortikoidy, které podporují lipolýzu a zvýšení nabídky volných mastných kyselin játrům. To zhoršuje inzulinovou rezistenci. Právě progesteron působí jako antagonist na těchto receptorech.

Podobně jako inzulin působí i IGF 1 (insulin like growth factor 1).

I když je inzulinová rezistence u žen s PCOS velmi častým nálezem, podle některých studií se dá prokázat u 50–70 % (DeUgarte et al. 2005), není přítomná u všech postižených žen.

Průkaz inzulinové rezistence vedl logicky k pokusům využít léky snižující inzulinorezistenci k léčbě PCOS u vybraných pacientek s předpokladem zlepšení



projevů onemocnění – užity byly metformin (Fleming et al. 2002) a léky ze skupiny thiazolidindionů (Ehrmann et al. 1997).

### **2.3.5 Genetický podklad PCOS**

V současnosti se PCOS pokládá za komplexní genetické onemocnění podobně jako kardiovaskulární nemoci, diabetes mellitus nebo nespecifické střevní záněty, kdy dochází k interakci mezi mnohočetnými genetickými variantami a faktory zevního prostředí, čímž dochází k rozvoji onemocnění.

Pro genetický podklad onemocnění svědčí mimo jiné i nálezy zvýšených hladin DHEAS u bratrů žen s PCOS (Legro et al. 2002) a nález zvýšených hodnot celkového nebo biologicky dostupného testosteronu u prakticky 50 % sester žen s PCOS (Legro et al. 1998), pozitivní rodinná anamnéza je považována za významnou i jinými autory (Azziz et al. 2000, Azziz 2008). V rodinách žen s PCOS se často nachází soubor abnormit v metabolismu cukrů (IR, porucha tolerance glukózy, DM 2. typu) (Yildiz et al. 2003, Colilla et al. 2001).

Ukazuje se, že až 35 % matek a 40 % sester žen s PCOS má také toto onemocnění (Kahsar-Miller et al. 2001). I v jedné rodině se setkáme s fenotypickou variabilitou při dědičnosti s inkompletní penetrací, což vše ztěžuje průkaz genů, které jsou za onemocnění zodpovědné.

Za významné se považují změny v oblastech genů regulujících sekreci a účinek gonadotropinů, sekreci a účinek inzulínu, regulaci hmotnosti a energetického výdeje a syntézu androgenů a jejich účinek (Tab.2).

V tabulce 2 jsou uvedeny kandidátní geny, u kterých byly nalezeny známky možné asociace s PCOS.

Tab. 2 Kandidátní geny s předpokládaným spojením nebo asociací s PCOS nebo se znaky PCOS (podle Goodarzi, Azziz 2006)

Metabolismus a účinek steroidů	Sekrece a účinek inzulínu	Sekrece a regulace účinku gonadotropinů	Kardiovaskulární onemocnění
CYP17 (17 $\alpha$ -hydroxyláza/17,20-lyáza)	Inzulin	Follistatin*	Paraoxonáza*
CYP11A (cholesterol side-chain cleavage enzyme)	Inzulinový receptor	LH $\beta$ -podjednotka	PAI-1 (inhibitor aktivátoru plasminogenu 1)
AR (androgenní receptor)	Mikrosatelit D19S884 (lokalizovaný v blízkosti genu pro inzulinový receptor)	FSH $\beta$ -podjednotka*	IL6 (interleukin 6)
CYP21 (21-hydroxyláza)*	IRS1 and IRS2 (inzulinový receptor pro substrát 1 a 2)	Dopamin D3 receptor*	IL6 receptorový komplex
CYP19 (aromatáza)*	CAPN10 (calpain-10)	FSH receptor*	Adiponectin
SHBG (sex hormone binding globulin)	PPARG (peroxisome proliferator activated receptor gamma)		EPHX (microsomal epoxide hydroláza)*
H6PD (hexoso-6-fosfát dehydrogenáza)*	Rezistin*		Aldosterone syntetáza*
11 $\beta$ OH dehydrogenáza	IGF2 (insulin-like growth factor 2)*		Tumor necrosis factor receptor 2*
	PPP1R3* (glycogen-targeting podjednotka proteinové fosfatázy 1)		Matrix metalloproteinázy-1*
	PC-1 (plasma cell membrane glycoprotein 1)*		Faktor V*

\* Pozitivní výsledek je jen v jedné práci

Přes všechny dosud provedené studie stále není genetický podklad onemocnění objasněn a nenašly se geny, které by jednoznačně byly za patogenezi PCOS zodpovědné. Chybí dostatečně rozsáhlé studie, zejména v rodinách, také je nutné jasně stanovit diagnostická kritéria. Problémem je i možnost stanovení diagnózy PCOS jen u fertálních žen a chybí tedy další generace pro ověření nálezů genetických mutací. Nemáme rovněž replikace pozitivních výsledků jako průkaz vztahu genetické změny k onemocnění. Obvykle se také studují jen 1-2 varianty genů, což se jeví jako nedostatečné. Konečně i samotný výběr kandidátních genů je omezen našimi současnými znalostmi patogeneze.

V souvislosti se studiem i jiných komplexních genetických syndromů s řadou znaků (např. metabolický syndrom) se v poslední době používá pojem fenomika (anglicky *fenomics*). Tento pojem lze definovat jako integrovaný multidisciplinární výzkum vedoucí k porozumění komplexním souvislostem genomických variant prostřednictvím systematického hodnocení a zařazování standardizovaných genotypů (Hegele 2004, Hughes et al. 2006, Oti et al. 2008).

Od tohoto přístupu se očekává odhalení „časných“ a „mezních“ fenotypů, jejichž rozpoznání by mohlo být přínosné pro porozumění přirozeného vývoje i pro předpověditelnost onemocnění.

Možným patogenetickým mechanismem při vývoji PCOS jsou následující děje uvedené v tab. 3

Tab. 3 Možné patogenetické mechanizmy vývoje PCOS (podle Azziz 2010)

<b>1 vrožené faktory</b>	
porucha účinku gonadotropinů	
inzulinová rezistence	
porucha řízení energetické bilance (s obezitou jako důsledkem)	
porucha steroidogeneze v ovariu, v nadledvinách	
<b>2. vnímavý genotyp (PCOS v rodinné anamnéze)</b>	
<i>A. izolované patologické stavy</i>	<i>B. klinicky jasný PCOS</i>
vývoj polycystických ovaríí	
izolovaná hyperandrogenemie	
izolovaná inzulinová rezistence	
izolovaný hirsutismus	
hirsutismus a hyperandrogenemie	
<b>3. faktory zevního prostředí</b>	
dietní vlivy a zvyklosti	
obezita	
stres v období puberty?	
toxiny ze zevního prostředí?	

Řada prací také uvádí vliv prenatální androgenizace ženského plodu, jehož mechanismus není zatím jasný, může se jednat o vliv genetických faktorů a vlivů zevního prostředí, resp. jejich kombinaci, která přispívá k rozvoji fenotypu odpovídajícímu PCOS (Xita et al. 2003).

Vnímový genotyp, vliv genů modifikujících (ve smyslu zvýšení nebo snížení vnímavosti k nemoci) spolu s faktory zevního prostředí může vést k určitým patologiím (inzulinorezistence, hyperandrogenismus), které se při trvajícím tlaku prostředí nebo vlivem modifikujících genetických dispozic vyvinou až v klinicky jasný PCOS.

### 2.3.6 Vztah PCOS a autoimunitních onemocnění

Je známo, že u stavů spojených s nadbytkem estrogenů častěji nacházíme autoimunitní onemocnění. Řada studií nacházela u žen ve fertilním věku vyšší výskyt orgánově nespecifických autoimunitních onemocnění včetně systémových chorob pojiva (Lahita 2008).

Existují také hypotézy, že některé typy PCOS by mohly být způsobeny autoprotilátkami proti ovariálním buňkám (Lonsdale 1991, van Gleder et al. 1993).

Pozornost zaslouží i udávaný vliv léčby u nemocných s infertilitou – při opakovaných cyklech *in vitro* fertilizace podle některých autorů dochází k indukci antiovariálních autoprotilátek, zřejmě mechanismem opakovaných mikrotraumat a punkcí při odběrech oocytů, kdy jsou odhalovány antigenní struktury, se kterými se imunitní systém jedince dosud neseťkal. Může se uplatnit i oxidační stres.

Tento názor ale nesdílejí všichni autoři, některé studie neprokázaly četnější ovariální autoprotilátky ve srovnání s kontrolami (Luborsky 2002).

Existují práce, které se věnují současnému výskytu autoimunitních onemocnění u žen s PCOS. Výsledky nejsou však jednoznačné.

Práce Janssena et. al. (2004) uvádí vyšší výskyt autoimunitní tyroiditidy u žen s PCOS ve srovnání s kontrolní skupinou, porovnáván byl vztah TSH a hladiny antinukleárních protilátek.

Rakouští autoři publikovali studii (Hefler-Frischmuth et al. 2009), v níž našli u žen s PCOS vyšší výskyt protilátek proti histonům a dvouvláknové DNA, protilátky proti nukleárnímu antigenu a antinukleosomové byly srovnatelné s kontrolami.

U žen s PCOS by možný mechanismus zvýšeného výskytu autoimunitních onemocnění mohl být spojen s nepoměrem mezi dlouhodobě zvýšenými hladinami estrogenů a relativním nedostatkem progesteronu.

Dalším mechanismem by mohla být inzulinová rezistence, která se často u chronických zánětlivých i autoimunitních onemocnění vyskytuje. Chronické záněty prostřednictvím cytokinů ovlivňují naopak inzulinovou rezistenci.

Otázka možné souvislosti mezi PCOS a jak orgánově nespecifickou, tak orgánově specifickou autoimunitou je i nadále otevřená. Je nutno ověřit častější výskyt současné autoimunitní tyroiditidy i klinický význam výskytu orgánově nespecifických autoprotilátek.

## 2.4 Klinické projevy PCOS

Klinické projevy PCOS jsou velmi pestré a závisí na věku pacientky. Časně jsou nepravidelnosti menstruačního cyklu a stesky na zvýšené ochlupení, později se pak stává problémem infertilita. Ve středním věku pak přicházejí metabolické komplikace – porucha tolerance glukózy a diabetes mellitus a hypertenze. Diskutovaným problémem je riziko kardiovaskulárních onemocnění.

### 2.4.1 Nepravidelný menstruační cyklus, anovulace/oligoovulace, infertilita

Tyto stesky jsou základními a také časnými, se kterými žena do ordinace přichází. Chronická anovulace se projevuje nejčastěji jako oligomenorhea (méně než 9 cyklů za rok).

Anovulační cykly mohou vést k dysfunkčnímu krvácení a infertilitě. Do obrazu onemocnění někteří autoři řadí i časně spontánní aborty.

Nepravidelnost menstruačního cyklu může trvat od menarche, může se ale vyvíjet i později spolu s váhovým přírůstkem.

Ke kompletnímu vyšetření ženy s poruchou menstruačního cyklu v období puberty a časně po ní obvykle nedojde – stav se řeší podáním hormonální antikoncepce bez stanovení diagnózy. Vhodně zvolená antikoncepce mimo nepravidelnost cyklu resp. oligomenorheu řeší i akne, do jisté míry i hirsutismus.

Po anamnéze oligomenorhey je pak nutné cíleně pátrat řadu let po prvních projevech v době, kdy nemocná přichází ke komplexnímu vyšetření obvykle v rámci objasňování příčin infertility.

Prevalence PCOS u žen s poruchou menstruačního cyklu vychází ze studií, které používaly diagnostická kritéria podle NIH a pohybuje se mezi 18 % (Asuncion et al. 2000, Azziz et al. 2004), resp. 22,9 % ve studii Nurses' Health Study (Solomon et al. 2001). Některé studie uvádějí až 46,4 %.

Pokud se sledoval výskyt oligo/amenorhey u žen s PCOS, studie dochází k prevalenci cca 56,6 %, resp. 59,9 % (Carmina et al. 2006, Balen et al. 1995) až 100 % (Khoury et al. 1996, Glueck et al. 2003), zatímco pravidelný menstruační cyklus u žen s PCOS se udává v rozmezí 0 % až 25–29,7 % (Conway 1989, Balen et al. 1995).

Pokud srovnáme udávaný rozptyl ve výskytu oligo/amenorhey mezi jednotlivými studiemi, je patrné, že čím větší byla vyšetřená skupina, tím se podíl žen s poruchou cyklu blížil cca k 50 %, naopak menší studie měly vysoký, dokonce až 100% výskyt. Prevalence poruch menstruačního cyklu ve studiích závisela také na použitých kriteriích pro diagnózu a způsobu náběru pacientek.

Dalším problémem v hodnocení menstruačního cyklu je přítomnost anovulačních cyklů u žen, které anamnesticky udávají pravidelné menses - tento stav byl prokázán u cca 20–50 % žen s hyperandrogenémií (Carmina, Lobo 1999).

I ženy s pravidelnou menstruací mohou mít PCOS – v tomto případě může jít o nejmírnější formu ovariálního hyperandrogenismu spojenou s IR u žen s morfologicky normálními vaječníky.

Nepřítomnost neuroendokrinních abnormit ukazuje na to, že pro zvýšenou produkci androgenů není nezbytná patologie gonadotropinů. Zdá se, že patologické vylučování gonadotropinů představuje kritický moment pro vývoj anovulace u postižených žen (Adams et al. 2004).

Z uvedeného je patrné, že anamnestický údaj nepravidelného menstruačního cyklu je pro diagnózu PCOS velmi důležitý, nicméně pravidelný menstruační cyklus podle Rotterdamských kritérií diagnózu PCOS nevylučuje. Stejně tak je i u ženy s PCOS možná spontánní fertilita.

#### **2.4.2 Hyperandrogenemie**

Jde o zvýšené hladiny hormonů s androgenním účinkem – a to především testosteronu (celkového a volného), menší význam pak s ohledem na svůj androgenní účinek mají androstendion a adrenální androgen DHEA(S). Nejsilnějším androgenem je dihydrotestosteron.

Hyperandrogenismus je pak pojmem pro klinické projevy hyperandrogenemie. Klinicky se projevuje jako hirsutismus, akne a/nebo androgenní alopecie.

Kožní projevy hyperandrogenemie jsou pestré a vyjádřeny v různé síle. Je tomu tak v důsledku individuální vnímavosti pilosebaceózní jednotky kůže k androgenům. Stupeň hirsutismu či akné nemá přímou úměru s hladinou androgenů v krvi. Jen velmi mírná hyperandrogenemie může mít velmi výrazné klinické projevy a nelze tedy ze stupně hirsutismu či akné usuzovat na tíži endokrinní poruchy .

Virilizace (změna muskulatury směrem k mužskému typu, závažné plešatění mužského typu, klitoromegalie, prohloubení hlasu apod.) do obrazu PCOS nepatří a

vždy je důvodem pátrat po možném nádoru ovaria nebo nadledviny s nadprodukcí androgenů. Také je nutno myslet na možnost abuzu androgenně působících preparátů, event. závažnou inzulinorezistenci při mutaci genu pro inzulinový receptor.

Podle metodiky měření hladin androgenů se nachází u 50-90 % žen s PCOS zvýšené hodnoty androgenů. Rozmezí hyperandrogenemie u žen s PCOS je poměrně široké, mnoho z nich může mít hladiny androgenů v normě, resp. na její horní hranici.

### **Hirsutismus**

Hirsutismus znamená růst terminálního vlasu u ženy na místech, kde je to obvyklé u mužů (horní ret, brada, hrud', mužský typ pubického ochlupení, na prsou periareolárně aj.).

Hodnocení hirsutismu a jeho stupně je ze strany pacientek velmi individuální. Snaha o objektivizaci nálezu vedla k vytvoření hodnotících škál, které popisují jednotlivé oblasti zvýšeného ochlupení a současně přiřazením stupně se snaží vystihnout jeho sílu.

Nejpoužívanější je škála podle Ferrimana a Gallwayeové z roku 1961. Škála hodnotí 11 oblastí, z toho ale předloktí a lýtka nejsou typicky androgen-dependentními místy. Proto se někdy používá jen hodnocení 9 oblastí.

K vystihnutí síly, resp. hustoty ochlupení slouží celkem 4 stupně (Tab. 4).

Hodnotící škála je samozřejmě zatížena subjektivním pohledem vyšetřujícího, pokud je ale vyšetření prováděno stejnou osobou, mohou přidělené body v čase být vodítkem pro hodnocení úspěšnosti terapie.



Tab. 4 Hodnocení hirsutismu (podle Ferrimana, Gallwayeové 1961)

Horní ret
Podbřišek
Brada
Paže
Hrudník (na prsou perialeolárně)
Záda
Stehna
Bedra
Břicho
(Lýtka a předloktí nejsou androgendependentní)

Každá oblast se hodnotí stupněm 0 (žádné ochlupení) až 4 (mužský typ ochlupení), body se sčítají a určuje se skóre. Za patologické se považuje skóre 8 a vyšší.

Ve studiích s pacientkami s hyperandrogenismem byla u 78,4 % hirsutických žen stanovena diagnóza PCOS podle NIH (Azziz et al. 2004).

Ukazuje se, že PCOS můžeme diagnostikovat i u žen, které si stěžují na nežádoucí ochlupení mírného typu, až v 50 % případů (Souter et al. 2004).

## **Akne**

Akne hyperandrogenního původu lze těžko rozlišit od pubertálního akne. Zejména u těžších případů nebo tam, kde akne přetrvává po pubertě, je vhodné pomýšlet na PCOS.

Prevalence PCOS v případech žen s akné bez hirsutismu se pohybuje v různých pracích mezi 19-37 % (Vexiau et al. 1990, Timpatanapong, Rojanasakul 1997, Borgia et al. 2004).

Lze předpokládat, že prevalence PCOS mezi ženami se závažným akne je mezi 20–40 %, k přesnějšímu stanovení jsou nutné větší studie, které při diagnostice PCOS budou používat doporučená kritéria.

## **Alopecie androgenního typu**

Představuje pro ženu velkou zátěž psychickou. Dochází při ní k tvorbě „koutů“ v oblasti čela s ustupující hranicí vlasů, prořídnutí vlasů na temeni podobně jak je možné pozorovat u mužů.

Prevalence PCOS mezi ženami s alopecí není jasná. Podle různých prací se pohybuje od 67 % (Cela et al. 2003) – šlo o sledování žen s alopecí a sonograficky zjištěnými PCO a kontrolami, jiné studie našly PCOS u 36,5 % žen s alopecí (Futterweit et al. 1988).

Nebyla prokázána korelace mezi alopecí a stupněm androgenemie podle laboratorního stanovení, a to zřejmě proto, že citlivost kůže a vlasového folikulu na androgeny je velmi rozdílná.

Pokud byly sledovány ženy s alopecí a současným hirsutismem, byla prevalence PCOS vyšší.

Lze tedy konstatovat, že z pohledu hyperandrogenních projevů má nejsilnější vazbu k diagnóze PCOS hirsutismus, který je s PCOS spojen až v 75–80 % případů (podle kritérií NIH). U akne to je jen 20–40 % a nejméně pro event. PCOS svědčí alopecie androgenního typu, kde prevalence PCOS se pohybuje kolem 10 %.

### **2.4.3 Průkaz polycystických ovarií**

Mezi kritéria PCOS podle Rotterdamského konsenzu a podle doporučení AE – PCOS patří i přítomnost polycystických ovarií. Jedná se o sonografický průkaz ovariálních cyst ve folikulární fázi cyklu. Jde o mnohočetné malé preantrální a antrální folikuly, uložené periferně, zmnožené je i stroma. Histologicky se nachází ztlustění kůry vaječníku.

U žen s PCOS lze nalézt normální počet primordiálních folikulů, ale prakticky dvojnásobný počet rostoucích folikulů s neschopností selekce dominantního folikulu.

Příčina tohoto stavu není zcela jasná, může se jednat o relativně nízké hladiny FSH, nicméně jeho nižší koncentrace u žen s PCOS nebyly prokázány.

Otázkou zůstávají lokální koncentrace gonadotropinů přímo v ovariu, zejména FSH. Výběr dominantního folikulu může být negativně ovlivěn i poruchou přenosu na úrovni receptoru nebo přítomností antagonistů FSH ve folikulární tekutině.

Uplatňovat se v patofyziologických mechanismech může i apoptóza, tedy programovaná smrt buňky. Zvýšená apoptóza folikulů a oocytů by mohla být příčinou atrezie folikulů a anovulačních cyklů. Apoptóza granulózových buněk folikulu by vedla ke snížené konverzi androgenů na estrogény a tím k hyperandrogenemii.

Ovarium je pod vlivem řady autokrinních mechanismů, bylo popsáno několik tříd růstových faktorů, uplatňují se cytokiny, IGF1 a další, které ovlivňují účinek gonadotropinů ve folikulu.

V hodnocení významu tohoto kritéria pro PCOS nepanuje shoda.

Je známo, že polycystická ovaria jsou velmi častá u zcela zdravých dívek v adolescenci (Polson et al. 1988). Řada studií takto prokázala, že cca 20–30 % zcela zdravých žen bez poruch menstruačního cyklu, bez infertility nebo hirsutismu, mělo polycystické vaječníky (Polson et al. 1988, Clayton et al. 1992).

Na druhé straně může přítomnost PCO být známkou určité mírné formy ovariálního hyperandrogenismu a IR.

Rozdíly jsou také v sonografickém průkazu PCO podle způsobu vyšetření – ve větším procentu jsou nalézány při vaginálním vyšetření než při vyšetření abdominální sondou, které je dle studií pacientkami lépe tolerováno (Farquhar et al. 1994).

Lze ovšem konstatovat, že dnes standardní metodu představuje sonografické vyšetření ovarii vaginální sondou.

Modifikovaná kritéria pro hodnocení sonografického nálezu jako obraz PCO podle Rotterdamského konsenzu uvádí tabulka 4.

*Tab. 5 Sonografická kritéria pro hodnocení PCO*

12 nebo více folikulů měřících 2–9 mm v průměru a /nebo zvětšený objem ovaria nad 10 ml
vizualizovat je nutno obě ovaria, k diagnóze stačí jednostranný nález
vyšetření nejlépe ve folikulární fázi cyklu
nelze hodnotit u žen s hormonální antikoncepcí

Nález PCO se nejčastěji podle studií pojil s hirsutismem – až v 92 % (Adams et al. 1986).

S věkem počet žen s polycystickými vaječníky klesá, nad 35 let se uvádí cca 7,8 %, do 35ti let to je 21,6 % (Koivunen et al. 1999).

Dosud není známá prevalence PCOS u žen s polycystickými vaječníky, odhaduje se na asi 20 %, což je asi 3 x více než v obecné populaci.

Samotná přítomnost polycystických vaječnicků není pro PCOS diagnostická, jejich nositelky nemusí mít potíže s fertilitou ani poruchy menstruačního cyklu nebo hormonální dysbalanci (Adams et al. 2004, Hassan, Killick 2003).

Existují i práce, které rozdíl mezi ženami s PCO a bez nich našly v mírně snížené hladině progesteronu (Joseph-Horne et al. 2002) nebo prokázaly mírné abnormality v sekreci androgenů u asymptomatických žen s PCO (Norman et al. 1995, Carmina et al. 1997, Chang et al. 2000).

Z hlediska diagnózy PCOS je tedy nutno hledět na průkaz PCO při sonografickém vyšetření vaječnicku, nejlépe vaginální sondou, jako na jedno z kritérií stanovených Rotterdamským konsenzem. Kritéria NIH přítomnost PCO do diagnózy nezahrnují vůbec, kritéria dle AE-PCOS Society je přiřazují k ovariální dysfunkci spolu s oligo/anovulací.

## **2.5 Metabolický syndrom a PCOS**

Otázka vztahu jednotlivých složek metabolického syndromu a PCOS je v literatuře široce diskutována. Již Stein a Leventhal ve své práci popsali hirsutické ženy s polycystickými vaječníky, které byly obézní.

Metabolický syndrom v populaci představuje často se vyskytující onemocnění, které vede ke zvýšení rizika kardiovaskulárních chorob. S PCOS má spojnici v inzulinové rezistenci (Glueck et al. 2003).

PCOS může být také považován za pohlavně specifickou formu metabolického syndromu, uvádí se někdy i pojem „syndrom XX“ (Sam, Dunaif 2003).

Pod pojmem metabolického syndromu zahrnujeme soubor patologií – viscerální obezitu, hypertenzi, dyslipidémii, inzulinovou rezistenci a poruchu tolerance glukózy.

Řada prací dokládá, že výskyt metabolického syndromu u žen s PCOS je vyšší než u kontrolní populace (Ford et al. 2004, Apridonidze et al. 2005, Dokras et al. 2005, Ehrmann et al. 2006).

### 2.5.1 Obezita

Ukazuje se, že značná část žen s PCOS má nadváhu nebo je obézní, přítomna může být až extrémní obezita. Přitom stále není jasná role obezity ve vývoji PCOS. Zejména závažné je viscerální (abdominální) nahromadění tuku. Viscerální tuk je metabolicky vysoce aktivní, má vysokou lipolytickou aktivitu. Tím dochází k zvýšenému přísunu mastných kyselin do jater, což ve svém důsledku snižuje clearance inzulinu a vede k hyperinzulinemii.

V praxi snadným parametrem pro zjištění míry abdominální obezity je obvod pasu v cm, někdy se používá i poměr pas/boky.

Celkově se předpokládá, že asi 40–60 % žen s PCOS je obézních nebo má nadváhu (Conway et al. 1989, Carmina 2003). Některé studie dokonce uvádějí až 75 % (Azziz et al. 2001).

Mnoho studií popisuje vyšší prevalenci obezity u žen s PCOS oproti kontrolám (Ehrmann 2005, Mokdad et al. 2003). Variabilita prevalence obezity u žen s PCOS je velká. Ženy s PCOS v USA mají významně vyšší hmotnost oproti Evropankám - v průměru v Anglii je BMI žen s PCOS  $25 \text{ kg.m}^{-2}$  (Balen et al. 1995), ve Finsku  $28 \text{ kg.m}^{-2}$  (Taponen et al. 2004). Podobné hodnoty zaznamenali v české populaci Vrbíková et al. (2003, 2005). V USA je naproti tomu průměrné BMI těchto žen 35–38  $\text{kg.m}^{-2}$  (Azziz et al. 2001, Carmina et al. 2003).

Řada studií se věnuje výskytu PCOS v populaci obézních žen. Podle studie Yildize et al. (2008) je prevalence PCOS u žen s podváhou a normální hmotností 8,2 resp. 9,8 %, u žen s nadváhou pak 9,9 %. U žen s obezitou s BMI 35–40  $\text{kg.m}^{-2}$  a s morbidní obezitou nad 40  $\text{kg.m}^{-2}$  dosahuje prevalence PCOS 12,4 resp. 11,5 %.

Stejně jako se pozoruje zvyšování hmotnosti v obecné populaci (v 1987 bylo obézních 10–14 % populace, v 2002 pak již více jak 25 %), tak i průměrné BMI u žen s PCOS se zvýšilo. Výsledky sledování však ukazují, že riziko PCOS se s rostoucí obezitou zvyšuje jen minimálně, patrný je určitý trend, ale rozdíl není statisticky významný. Současně patrný růst hmotnosti žen s PCOS je srovnatelný se stavem v obecné populaci, což ukazuje na významný vliv faktorů zevního prostředí.

Studie ukazují, že i když prevalence obezity v různých zemích je velmi rozlišná, prevalence PCOS je relativně stabilní kolem 6,5–9 % a nedochází ke zvýšení prevalence PCOS s rostoucím výskytem obezity ve světě. Na základě většiny provedených studií se zdá, že vyšší výskyt obezity v populaci ovlivňuje výskyt PCOS jen minimálně.

Existují ovšem i studie, které vzestupu hmotnosti žen v USA připisují vzrůstající výskyt PCOS v USA (Mokdad et al. 2003).

V popředí zájmu je především abdominální obezita zhoršující inzulinovou rezistenci. Tu lze poměrně jednoduše měřit stanovením obvodu pasu (norma u žen do 88 cm), resp. výpočtem poměru pas/boky (norma u žen 0,8–0,9). Vyšší hodnoty těchto veličin znamenají především centrální uložení tuku, které je spojeno s řadou negativních vlivů – a to s hyperinzulinémií, dyslipidémií, poruchou tolerance glukózy, hypertenzí. To vše představuje riziko pro vznik DM 2. typu a kardiovaskulárních chorob a vede ke zvýšení rizika mortality (Grinker et al. 2000, Guagnano et al. 2001).

Zjistilo se také, že nadváha a váhový přírůstek v časně dospělosti má častěji vztah k symptomům PCOS, takže se zdá efektivní působit na skupinu dospívajících a mladých žen ve smyslu udržení normální hmotnosti (Laitinen et al. 2003).

Byly studovány i rozdíly v dietních zvyklostech žen s PCOS a kontrol. Ženy s PCOS v USA měly vyšší BMI a konzumovaly vyšší podíl nasycených tuků, jinak se větší rozdíly (kalorická hodnota jídla, aj.) neprokázaly (Carmina et al. 2003). Pokládá se to za doklad faktu, že ačkoliv se populace žen s PCOS výrazněji neliší co do stravovacích zvyklostí, příjmu energie apod. od obecné populace, je časná přítomnost nadváhy a obezity zřejmě významně ovlivněna genetickými faktory.

Studují se také vztahy obezity a vlivu etnika (Carmina et al. 1992).

S rozvojem obezity souvisí řada genů – u PCOS byly studovány zatím jen geny pro PPAR $\gamma$ , leptin a jeho receptor, adiponektin, je zde však celá řada dalších působků, které ovlivňují příjem a výdej energie – neuropeptid Y, ghrelin, cholecystokinin a řada dalších.

Přes epidemii obezity ve světě je skutečností, že cca 40–50 % žen s PCOS není obézních. Z toho plyne, že obezita sama o sobě není etiologickým faktorem PCOS, ale je spojena s rozvojem metabolických a reprodukčních abnormalit, také klinické projevy PCOS jsou se vzrůstajícím BMI závažnější.

### **2.5.2 Dyslipidemie**

Ženy s PCOS mají často dyslipidemii, která je různě vyjádřena co do typu, tak i svého stupně (Wild et al. 1985, Graf et al. 1990, Talbott et al. 1995).

Nejčastěji se uvádí typická aterogenní dyslipidemie, kterou nacházíme i u obézních a u diabetiků se zvýšenými hladinami TAG a LDL a sníženou hodnotou

HDL cholesterolu. Celkový cholesterol může být zvýšen, často se pohybuje jen u horní hranice normy.

IR, kterou u žen s PCOS prokazujeme cca až u 60 % pacientek, sama o sobě je spojena se snížením HDL cholesterolu a zvýšením TAG (Reaven 1988). Tato abnormalita je dle řady studií u žen s PCOS častá (Conway et al. 1992). Některé studie našly i elevaci LDL cholesterolu u žen s PCOS (Talbot et al. 1998, Mather et al. 2000).

Na patologickém lipidovém profilu se podílí i zvýšené hladiny testosteronu – tento hormon snižuje aktivitu lipoproteinové lipázy ve viscerálních adipocytech.

Např. ve studii Legro et al. (2001) byla u žen s PCOS nalezena jako hlavní patologie lipidového metabolismu elevace LDL cholesterolu, a to nezávisle na obezitě. I obézní ženy s PCOS měly relativně vyšší HDL cholesterol, typická dyslipidémie jako u IR prokázána nebyla. Naopak jiné studie našly u štíhlých žen s PCOS statisticky významný rozdíl v hodnotách HDL cholesterolu, LDL a celkový cholesterol ani triglyceridemie se od kontrol nelišily (Yilmaz et al. 2005).

Celkově lze říci, že výsledky jednotlivých studií závisí na použitých diagnostických kritériích, na genetickém pozadí vyšetřovaných a také na faktorech zevního prostředí (Legro et al. 1999) a jejich závěry nejsou jednoznačné.

### **2.5.3 Poruchy metabolismu cukrů, inzulinová rezistence**

S PCOS je spojována inzulinorezistence (IR), provázená kompenzatorní hyperinzulinemií (Dunaif 1997). Rezistence k inzulinu u žen s PCOS je považována za důsledek poruchy účinku inzulinu na transport glukózy a lipolýzu v adipocytech při zachované vazbě inzulinu na receptor (Ciaraldi et al. 1992, Marsden et al. 1994). Postiženy jsou tkáně, které jsou pro účinek inzulinu nejdůležitější – tukové buňky a kosterní svaly.

Výsledkem je kompenzatorní hyperinzulinemie, která vede i ke zvýšení sekrece androgenů v thékálních buňkách ovaria (Barbieri et al. 1986, Nestler et al. 1998, 2001). Inzulin působí na androgenní spektrum i nepřímo snížením syntézy SHBG v játrech.

Vztah inzulinorezistence k hyperandrogenemii podporuje i pozitivní efekt podání látek, které zvyšují inzulinovou senzitivitu, na hormonální spektrum, klinický obraz i metabolické parametry u žen s PCOS včetně efektu na fertilitu (Moggetti et al. 2000, Azziz et al. 2001, Nestler et al. 1998, Velazquez et al. 1994). Nicméně

antiandrogeny úplně inzulinovou senzitivitu neupravují (Dalhgren et al. 1994, Mogheti et al. 2000).

Procento žen s PCOS, které jsou inzulinorezistentní, sledovalo několik autorů – např. DeUgarte ve své studii prokázala při použití HOMA indexu inzulinovou rezistenci až u 64 % pacientek, ženy s inzulinorezistencí měly těžší klinické příznaky. V této studii byly ovšem zahrnuty ženy s PCOS výrazně obézní s BMI 36,4 kg.m<sup>-2</sup> oproti kontrolám, které měly BMI 27,8 kg.m<sup>-2</sup> (DeUgarte et al. 2005). Podobné procento IR u žen s PCOS našel i Carmina a Lobo (2004).

U nás Vrbíková et al. (2007) našli ve své studii 40,2% inzulinorezistentních žen s PCOS.

Další studie prokázaly, že ženy s PCOS mají větší IR než srovnatelné kontroly, a to při stejném BMI a distribuci tuku (Dunaif et al. 1989).

Byla prokázána pozitivní korelace mezi stupněm obezity a poměrem pas/boky jako obrazu abdominální obezity a inzulinorezistence.

Prevalence IR je významně ovlivněna věkem a rasou (Karter et al. 1996, Haffner et al. 1996, Fink et al. 1983).

Nicméně cca třetina žen s PCOS inzulinorezistenci nemá. Z českých autorů Šindelka et al. (2002) poruchu účinku inzulinu u normosteniček s PCOS za použití euglykemického clampu neprokázali.

Nejde tedy o obecný rys onemocnění a hyperandrogenemii samotná hyperinzulinemie zcela nevysvětluje.

Řada publikací nachází zvýšení rizika diabetes mellitus (DM) 2. typu u žen s PCOS a to i u jejich prvostupňových příbuzných (Ehrmann et al. 1995, Colilla et al. 2001, Ehrmann et al. 2005).

Četnost průkazu poruchy glukózové tolerance a DM 2. typu se liší podle použitého diagnostického testu. Uvádí se, že 30–40 % žen s PCOS má poruchu glukózové tolerance a cca 10 procent má ve 4. dekádě života diabetes mellitus (Legro et al. 1999).

V české populaci žen s PCOS bylo nalezeno 12,3% s poruchou glukózové tolerance s lačnou glykemií 5,6–6,9 mmol.l<sup>-1</sup>, ale při provedení orálního glukózového tolerančního testu se potvrdila porucha glukózové tolerance u 9,4 % žen s PCOS, diabetes mellitus 2. typu pak jen u 1,6% (Vrbíková et al. 2007).

Samotná inzulinorezistence vznik DM u pacientek s PCOS nevysvětluje. Většina žen s PCOS je schopna kompenzovat svou IR. Část ale má poškozenou



nebo nedostatečnou odpověď beta buněk na jídlo, nejčastěji jsou to ženy s rodinnou zátěží pro DM 2. typu u prvostupňových příbuzných (Ehrmann et al. 1995).

Před manifestací jasně poruchy glukózové tolerance mohou být dlouhou dobu poruchy sekrece inzulínu latentní a objevovat se při stavech, které zvyšují IR – dojde pak k vývoji gestačního diabetu (Kousta et al. 2000) nebo diabetu při podávání kortikoidů.

Váhový úbytek a s ním spojené snížení inzulínové rezistence je spojeno se zlepšením řady metabolických abnormit. Podobně působí i léky snižující IR.

#### **2.5.4 Arteriální hypertenze, endoteliální dysfunkce**

U části žen s PCOS se objevuje arteriální hypertenze již v reprodukčním věku (Glueck et al. 2003), u jiných se manifestuje až později.

V některých studiích byla prokázána endoteliální dysfunkce (Kelly et al. 2002; Paradisi et al. 2001, Orio et al. 2004) a její zlepšení po podání inzulínových senzitizerů (troglitazon – Paradisi et al. 2003), jiné ale tento nález nepotvrdily (Mather et al. 2000).

Stupeň poškození cévní reaktivity byl větší, než by odpovídalo jen samotné obezitě (Kelly et al. 2002).

## **2.6 Kardiovaskulární onemocnění**

S ohledem na výskyt metabolických abnormit, z nichž každá představuje samostatný rizikový faktor kardiovaskulárního onemocnění – tedy dyslipidémie, poruchy glukózové tolerance resp. DM, obezity, hypertenze – lze předpokládat, že ženy s PCOS budou mít větší výskyt kardiovaskulárních onemocnění (Lo et al. 2006).

Této problematice se věnovala řada prací, zatím s nejednoznačnými výsledky.

Predispozice k makrovaskulárním komplikacím a trombóze u žen s PCOS byla popsána v několika studiích (Yildiz et al. 2002, Orio et al. 2004).

Některé studie hledaly průkaz pokročilejší aterosklerózy tepen – uvádí se vyšší prevalence kalcifikací koronárních arterií na CT u žen s PCOS oproti kontrolám (Christian et al. 2003).

K ateroskleróze přistupuje i sklon k trombogenezi s převahou faktorů směřujících k trombóze - proto byly u žen s PCOS sledovány i parametry trombogeneze (Atiomo et al. 1998). Studie Ehrmanna prokázala vyšší hladiny inhibitoru aktivátoru plasminogenu typu 1 (PAI 1) u žen s PCOS, což zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění. Snížení inzulinemie naopak snižuje hladinu i aktivitu inhibitoru PAI 1 (Ehrmann et al. 1997). Výrazně snížená fibrinolytická kapacita byla prokázána především u obézních žen s PCOS.

Riziko kardiovaskulárních onemocnění zvyšuje i typická dyslipidémie se zvýšením TAG a LDL cholesterolu a snížením HDL. Nicméně u některých žen s PCOS se našly vysoké hodnoty HDL, které mohou působit naopak protektivně.

Vyšší stupeň viscerální obezity je spojen se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob (Casella et al. 2008).

V další studii byla pozorována až 4x vyšší prevalence diabetu 2. typu a ICHS u žen s PCOS ve srovnání s kontrolní skupinou žen nelišící se v rizikových faktorech (antropometrické parametry, kouření, rodinná anamnéza) (Cibula et al. 2000).

I když nahromadění rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění bylo u velkého procenta žen s PCOS opakovaně prokázáno, nepodařilo se zatím jednoznačně doložit, že tyto pacientky mají skutečně vyšší morbiditu a mortalitu na srdečně cévní choroby (Talbot et al. 2004, Wild et al. 2000). Je tomu tak proto, že obě choroby jsou multifaktoriální, ovlivněné rodinnou dispozicí, celou řadou léků, životní stylem, etnikem, rasou. Navíc ženy s PCOS podstupují často terapii (hormonální antikoncepce, indukce ovulace, IVF), která sama o sobě ovlivňuje řadu parametrů metabolického profilu. Sledování vyžaduje časový horizont let resp. desítek let. Jen definice pro diagnózu PCOS se od roku 1990 upravovala a sledované soubory pacientek tak nejsou ani po stránce diagnostických kritérií jednotné.

## **2.7 Syndrom spánkové apnoe (SSA)**

Syndrom spánkové apnoe je také nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. I tento parametr byl studován v populaci žen s PCOS a zjistilo se, že jeho výskyt je vyšší než by odpovídalo samotné obezitě

(Vgontzas et al. 2001, Fogel et al. 2001, Gopal et al. 2002). Nejsilnější prediktorem SSA se zdá být IR.

## 2.8 Hormonální profil žen s PCOS

Při zjišťování androgenemie se používají laboratorní stanovení celkového a volného testosteronu, androstendionu a DHEAS, k výpočtu indexu volného testosteronu se používá hodnota SHBG.

**Testosteron** je nejvýznamnějším androgenem, silnějším pak je jeho metabolit dihydrotestosteron. V cirkulaci je vázáno přes 90 % kolujícího testosteronu nebo dihydrotestosteronu na SHBG a další bílkoviny (např. albumin). Jen volná frakce testosteronu je schopna účinku v tkáních.

Dihydrotestosteron vzniká z testosteronu nezvratnou enzymovou reakcí vlivem enzymu 5alfa reduktázy. Ten se u člověka vyskytuje v izoformě typu I (mazové žlázy) a typu II (vlasový folikul). Dihydrotestosteron je silnějším androgenem než testosteron zejména v kůži a jejích derivátech, ledvinách a vnějším genitálu.

Měření volného testosteronu se oproti stanovování celkového testosteronu jeví jako citlivější, nicméně je zatíženo chybami v laboratorním provedení (Vermeulen et al. 1999, Miller et al. 2004). S dostatečnou přesností lze toto přímé stanovení nahradit výpočtem indexu volného testosteronu za použití výsledku stanovení celkového testosteronu a SHBG (Escobar-Morreale et al. 1998).

Zvýšení celkového testosteronu se ve studiích se ženami s PCOS uvádí v širokém rozmezí 22,3–84,38 % (Conway et al. 1989, Diamanti-Kandarakis, Panidis 2007).

Volný testosteron byl ve studii Changa et al. (2005) zvýšen u 68,4 % žen s PCOS a podle výsledku této studie právě hodnota volného testosteronu nejlépe odpovídala nálezům hirsutismu (studie našla v souboru 70,89 % hirsutických žen).

Jen málo studií se věnuje sledování hladin **androstendionu** (a-dion), který může být podle některých autorů pro diagnostiku hyperandrogenemie užitečný.

A-dion je syntetizován jak kůrou nadledvin, tak thekálními buňkami ovaria. Androstendion má vlastní androgenní aktivitu relativně malou, je však schopen metabolické přeměny na testosteron.

Podle literatury i tento parametr může vést k diagnostice PCOS jako jediná abnormalita androgenů (Knochenhauer et al. 1998). Diskutuje se vztah a-dionu a idiopatického hirsutismu (Gompel et al. 1986).

Pro zhodnocení přínosu vyšetření hladin androstendionu jsou nezbytné další studie.

Základním C19 steroidem je **dehydroepiandrosteron** (DHEA) a jeho sulfát (**DHEAS**), který představuje adrenální androgen produkovaný v zona reticularis. Měření DHEA pro diagnostiku PCOS má minimální diagnostickou hodnotu z řady příčin (diurnální kolísání produkce, vliv stresu, interindividuální variabilita). Tyto nevýhody nemá DHEAS, který je relativně stabilní, má dlouhý poločas a produkuje se ve velkém množství. Jde o marker adrenální nadprodukce androgenů.

Je vylučován v relativně vysokém množství, má však jen malý androgenní účinek. Je schopen se metabolicky přeměnit na androstendion a testosteron.

I když u PCOS jde zejména o nadprodukcí androgenů ovariálních, bylo opakovaně prokázáno, že u části žen s PCOS (a to až v 50 %) lze nalézt zvýšené hodnoty i tohoto steroidu (Carmina et al. 1986, Wild et al. 1983, Kumar et al. 2005).

Spojovacím článkem mezi nadprodukcí androgenů vaječníky a nadledvinami by mohl být právě cytochrom P450c17alfa a jeho dysfunkce. Uplatňuje se totiž jak v ovariích, tak v nadledvinách. Steroideogeneze v ovariích a nadledvinách jsou spolu propojeny složitými regulačními mechanismy a vzájemně se mohou ovlivňovat (Fruzzetti et al. 1995).

Zvýšené hodnoty DHEAS u žen s PCOS některé studie udávaly v širokém rozmezí 11- 38 % (Diamanti-Kandarakis, Panidis 2007, Hahn et al. 2005).

Zvýšené hodnoty DHEAS jsou u žen s PCOS spojeny podle některých studií se zvýšením dalších androgenů (Chang et al. 2005).

Hladiny DHEAS s věkem klesají, proto je nutno normy vztahovat k věku.

Zajímavým parametrem je nepochybně i **sex hormone binding globulin** (**SHBG**). Jde o vazebnou bílkovinu produkovanou játry vázající především testosteron.

Hladina SHBG je ovlivněna řadou faktorů – a to inzulinem, androgeny a estrogény. Inzulin je schopen snižovat syntézu SHBG v buněčné kultuře hepatocytů (Plymate in Cibula, Živný 2000). Opakovaně v řadě studií byl doložen vztah mezi inzulinemií a hladinou SHBG (Poretsky et al. 1999, Nestler et al. 1991).

Hodnoty SHBG mají podle některých studií vztah k hmotnosti a jejím změnám ((Kiddy et al. 1992, Nicolas et al. 1993, Hamilton et al. 1993).

Hodnoty SHBG se používají také k výpočtu indexu volného testosteronu, mohou být také markerem inzulínové rezistence u žen (Pugeat et al. 1996).

Podle metodiky měření hladin androgenů se nachází hyperandrogenemi u 50–90 % žen s PCOS. Rozmezí hodnot androgenů u žen s PCOS je poměrně široké, nejednou jsou hladiny v normě, resp. na její horní hranici.

V poslední době byly publikovány studie, které našly se vzrůstajícím BMI vzestup celkového i volného testosteronu a DHEAS (Reinehr et al. 2005, McCartney et al. 2006).

Otázka přirozeného vývoje hyperandrogenémie u žen, které nejsou nijak léčeny, není zcela objasněna. Existuje studie, která našla u žen s PCOS ve věku 42–47 let poloviční hladiny celkového a na SHBG nenavázaného testosteronu oproti hodnotám u žen mezi 20.– 42. rokem. Hladiny androgenů jsou ve věku nad 47 let stabilní, i když jsou vyšší než u zdravých žen (Winters et al. 2000).

## **2.9 Rakovina**

U žen s PCOS pozorujeme hyperestrogenní stav (s převahou estronu) a relativní nedostatek progesteronu, který dostatečně neoponuje proliferační aktivitu endometria, což dává předpoklad pro vyšší výskyt hyperplázie endometria a rakovinu (Hardiman et al. 2003, Balen 2001). Karcinom endometria je ovšem také častější u pacientek s obezitou a DM, což oboje u žen s PCOS prokazujeme častěji.

Asociace PCOS s rakovinou ovaria a prsu je těžko prokazatelná, a to mimo současně často přítomnou obezitu a DM i s ohledem na to, že ženy s PCOS mají tak často terapeuticky podávanou hormonální antikoncepci a terapii infertility, že nelze vliv podávaných léků oddělit od přirozeného průběhu onemocnění.

## 2.10 Léčba

Tak jako je PCOS multifaktoriálním onemocněním s řadou klinických projevů, tak ani neexistuje jediná terapeutická modalita, která by byla schopna postihnout pestrou etiologii a symptomy onemocnění.

Výběr terapie je ovlivněn převažujícími potížemi pacientky, jejím věkem a také jejím přáním. Podstatné je, jakého cíle má léčba dosáhnout, neboť ženy přicházejí do ordinace s celým spektrem potíží. Jde o problémy s nepravidelnou menstruací, hirsutismem nebo androgenní alopecií, některé si přejí graviditu. Výběr terapie je individuální (Tab. 6) (Šarapatková 2008).

V léčbě využíváme prostředků, které snižují hladiny androgenů a jejich syntézu, zvyšují vazbu androgenů na specifickou vazebnou bílkovinu a blokují účinek androgenů ve tkáních.

Tab. 6 Možnosti terapie u žen s PCOS

<b>Akné</b>	HAK, antiandrogeny
	lokální terapie
<b>Hirsutismus</b>	HAK, antiandrogeny
	redukce hmotnosti
	lokální terapie (kosmetické postupy)
<b>Nepravidelný menstruační cyklus</b>	redukce hmotnosti
	HAK
<b>Sterilita</b>	redukce hmotnosti u obézních
	klomifen, ev. v kombinaci metformin, gonadotropiny
	asistovaná reprodukce
	laparoskopické metody (tzv. drilling ovaríí)

HAK – hormonální antikoncepce

### 2.10.1 Redukce hmotnosti

Prvním terapeutickým přístupem u obézních žen nebo žen s nadváhou je redukce tělesné hmotnosti cca o 5–10 %, a to úpravou životního stylu. Již takový váhový úbytek může snížit hladiny androgenů, upravit anovulaci a vést k úspěšné graviditě (Clarke et al. 1995, Norman 2002). V tomto směru máme k dispozici jen výsledky observačních studií.

Mimo změny diety a zvýšení pohybové aktivity připadají v úvahu i antiobezitika, v současné době jen orlistat, před stažením z trhu to byl ještě sibutramin. O efektu těchto preparátů při terapii PCOS není zatím dostatek informací. Proběhly jen malé studie, které naznačují, že by tato terapie mohla být efektivní.

### 2.10.2 Snížení inzulínové rezistence

Poznatky o roli inzulínové rezistence a hyperinzulinemie v patogenezi PCOS vedly k myšlence použít v léčbě inzulínové senzitivizátory (Glueck et al. 2002). Jako první byl v r. 1994 použit metformin. Jeho podání vedlo ke snížení hladin androgenů a LH, zlepšení inzulínové senzitivity a úpravě menstruačního cyklu. Účinek metforminu nespočívá jen v jeho obecných vlastnostech, ale má zřejmě i další specifické účinky v ovariu (Attia et al. 2001, Mansfield et al. 2003). Ty spočívají v ovlivnění ovariální steroidogeneze se snížením produkce androgenů, úpravě nepříznivého prostředí endometria a zlepšení funkce ovarií (Tab. 7).

*Tab. 7 Mechanismy působení metforminu*

Snížení jaterní glukoneogeneze a snížení oxidace volných mastných kyselin
Zvýšené vychytávání glukózy kosterním svalem a v tukové tkáni
Úprava dyslipidemie (↓TAG, ↓LDL, ↓celkový chol., ↑HDL)
Zlepšení parametrů oxidativního stresu
Zlepšení hemokoagulačních poměrů (↓PAI – 1)

Zatím se zdá, že efekt podávání metforminu (i glitazonů) na hirsutismus je nulový nebo je zlepšení jen nevýrazné (Cosma et al. 2008).

Metaanalýza studií s metforminem prokázala, že metformin v porovnání s placebem signifikantně zvyšuje výskyt ovulací (Moggetti et al. 2000, Lord et al. 2003). Diskutuje se indikace podání metforminu u žen s normálním BMI a bez inzulínové rezistence.

Řada studií se věnuje efektu přidání metforminu do protokolu v rámci indukce ovulace. Zatím se neprokázal signifikantní prospěch ve srovnání se samostatným klomifenem, nicméně nelze možný pozitivní vliv takové kombinace zcela vyloučit (Legro 2007). Podání metforminu sice vede ke zlepšení parametrů inzulínové

senzitivity, BMI, hladiny inzulínu a proinzulínu, snížily se i hladiny testosteronu, nicméně tyto efekty neznamenají větší počet živě narozených dětí. Některé studie uvádějí výrazné zlepšení IR, hmotnosti, vývoje gestačního diabetu a dalších parametrů v průběhu těhotenství (Glueck et al. 2004).

Není také dostatek informací o bezpečnosti podávání metforminu v prvním trimestru – podle metaanalýzy z 2006 se zdá, že expozice metforminu nevede ke zvýšenému riziku větších malformací (Glueck et al. 2001). Jsou však nutné další větší studie (Gilbert et al. 2006).

V poslední době se u žen s PCOS zkouší i další inzulínové senzitivizéry – a to glitazony. Zlepšují účinek inzulínu v játrech, kosterním svalstvu a tukové tkáni. Také mají podobně jako metformin přímý vliv na ovariální steroidogenezi (Attia et al. 2001, Mansfield et al. 2003, Mitwally et al. 2002;).

K poklesu hladin cirkulujících androgenů dochází snížením hladin inzulínu. Glitazony také snižují hladiny inhibitoru 1 aktivátoru plazminogenu (Ehrmann et al. 1997). Glitazony nejsou v terapii příliš klinicky používány, v graviditě jsou kontraindikovány.

### **2.10.3 Hormonální antikoncepce**

Nejčastěji používanou terapií u žen s PCOS je podání hormonální antikoncepce (HAK), kterou dosáhneme pravidelných menstruačních cyklů a zlepšení akné. Léčba má efekt i na hirsutismus.

Důležitý je výběr preparátu. Vhodné jsou monofázické preparáty s dávkou ethylinestradiolu 30–35 µg, podstatný je také výběr gestagenu. Preferujeme neandrogenní, které neoponují zvýšení SHBG. Neandrogenními progestiny jsou norgestimate a dienogest, drospirenon jako analog spironolaktonu má unikátní antimineralkortikoidní a antiandrogenní aktivitu (Krattenmacher 2000).

Estrogenní složka HAK suprimuje LH a tím produkci androgenů v ovariu. Také zvyšuje tvorbu vazebné bílkoviny SHBG v játrech, čímž dochází ke snížení volného plazmatického testosteronu, který je schopen se navázat na androgenní receptor.

Při indikaci HAK je nutno zvážit kontraindikace – riziko tromboembolické choroby (včetně rizikové rodinné anamnézy z hlediska trombofilních stavů), věk, kouření, ale také obezitu, arteriální hypertenzi aj. Podání HAK zvyšuje relativní riziko karcinomu prsu. Toto riziko se snižuje po jejím vysazení.



HAK může snižovat inzulinovou senzitivitu a vést k poruše glukózové tolerance. Tyto negativní vlivy jsou závislé i na dalších faktorech, zejména obezitě a u neobézních žen nemusí být vyjádřeny. Porucha glukózové tolerance je reverzibilní, nebyl prokázán zvýšený výskyt DM u uživatelék HAK (Vrbíková et al. 2005).

Výběr gestagenu ovlivňuje také dopad HAK na lipidové spektrum.

Dosud provedené studie neprokázaly negativní metabolický efekt HAK ve srovnání s metforminem (Costello et al. 2007). Chybí data, která by hodnotila vliv HAK na riziko kardiovaskulárních chorob a DM.

Podání HAK přináší i některé pozitivní efekty (snížení rizika karcinomu ovaria a karcinomu endometria).

#### **2.10.4 Antiandrogeny**

Další terapeutickou možností při snaze ovlivnit hirsutismus je užití antiandrogenů (Swiglo et al. 2008). Používá se cyproteronacetát v dávce 2,5 mg v rámci některých typů HAK (Diane 35, Chloe), nebo ve folikulární fázi cyklu v dávce 10–50 mg.

Cyproteronacetát kompetitivně inhibuje receptor pro testosteron a dihydrotestosteron, inhibuje sekreci gonadotropinů a tím snižuje tvorbu ovariálních androgenů. Zvyšuje také metabolickou clearance testosteronu. Sám nemá antikoncepční účinky, kombinuje se proto s ethinylestradiolem.

Nicméně není dostatek dat z větších randomizovaných studií, které by prokázaly jeho bezpečnost při dlouhodobém podání. V USA není tento preparát k dispozici.

Antiandrogenní efekt vykazuje i spironolakton, což je kalium šetřící diuretikum, inhibující 5-alfa-reduktázu v periferních buňkách tkání. Brání tak vazbě dihydrotestosteronu na intracelulární receptor a inhibuje produkci testosteronu. Podává se v dávce 50–200 mg denně (Spritzer et al. 2000), nemá antikoncepční účinky.

Má efekt na hirsutismus, může ale vyvolat poruchy menstruačního cyklu a napětí prsou.

Flutamid je silný nesteroidní antiandrogen, který je efektní v léčbě hirsutismu (Gambineri et al. 2004, Muderris et al. 2000). Jeho použití je limitováno rizikem vzniku hepatocelulárního karcinomu.

### **2.10.5 Jiné léky**

Finasterid, kompetitivní inhibitor 5-alfa-reduktázy typu 2, také vykazoval účinek na hirsutismus (Falsetti et al. 1999). Není však zcela optimální léčbou, neboť v pilosebaceózní jednotce je především 5-alfa-reduktáza typu 1.

Pro lokální aplikaci byl vyvinut eflornithin hydrochlorid, což je inhibitor enzymu ornitin dekarboxyláza v lidské kůži. Jeho primárním efektem je inhibice růstu vlasu. Lze jej použít k lokální terapii hirsutismu, zlepšení bylo pozorováno cca u třetiny žen při aplikaci trvající cca 2–6 měsíců, efekt je ovšem dočasný.

### **2.10.6 Lokální kosmetické postupy**

K dispozici pro ovlivnění hirsutismu jsou k dispozici kosmetické postupy (lasery, vosky, holení).

### 3 MATERIÁL A METODY

V naší práci jsme se zaměřili na výskyt nadváhy resp. obezity u žen s PCOS, stupeň jejich viscerální obezity a srovnání s antropometrickými ukazateli u žen kontrolní skupiny. Dále nás zajímaly metabolické charakteristiky pacientek s PCOS, a to jejich lipidové spektrum a vybrané ukazatele glycidového metabolismu a srovnání zjištěných hodnot s kontrolami.

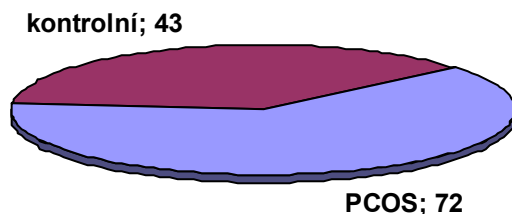
Pro sledování jsme získali údaje ze souboru celkem 115 pacientek, které byly vyšetřeny v endokrinologické ordinaci (SALVUS MEDECO, s. r. o.) na základě doporučení praktických lékařů a gynekologů.

U 72 pacientek byla stanovena diagnóza PCOS na podkladě splnění Rotterdamských kritérií.

U všech žen byly vyloučeny jiné stavy, které mohly vést k hyperandrogenemii.

Kontrolní skupinu tvořilo 43 zdravých žen bez poruch menstruačního cyklu či infertility a bez hirsutismu (Obr. 1).

*Obr. 1 Složení sledovaného souboru*



Všechny ženy byly vyšetřeny klinicky, skóre hirsutismu bylo stanovováno pomocí škály podle Ferrimana a Gallwayeové.

Krevní vzorky k laboratornímu vyšetření byly získány nalačno ve folikulární fázi cyklu (2.–5. den menstruace) nebo v době sekundární amenorhey. Ženy nebraly hormonální antikoncepci nebo ji měly 3 měsíce před odběrem vysazenu. Neužívaly medikaci, která by mohla výsledky ovlivnit (metformin, kortikoidy, inzulin, hypolipidemika).

Stanovili jsme všem ženám antropometrické ukazatele – BMI v  $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ , obvod pasu v cm a poměr pas/boky. Všechny uvedené hodnoty byly měřeny jednou osobou.

Bylo provedeno vyšetření lipidového profilu. Ke stanovení cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů byl použit biochemický analyzátor Advia 1650 (reagencie Erba Lachema), HDL cholesterol byl stanoven metodou přímého imunoinhibičního stanovení (Tab. 8).

*Tab. 8 Sledované parametry lipidového profilu*

	<b>Norma</b>	<b>Jednotka</b>
<b>celkový cholesterol</b>	3,5 – 5,17	$\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$
<b>LDL cholesterol</b>	1,5 – 3,4	$\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$
<b>HDL cholesterol</b>	1,3 – 3,2	$\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$
<b>triglyceridy</b>	0,4 – 1,7	$\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$

Stanovovány byly parametry glycidového metabolismu. Ke stanovení glykemie byl použit biochemický analyzátor Advia 1650 (reagencie Erba Lachema). Glykovaný hemoglobin byl stanoven metodou turbidimetrického imunoinhibičního stanovení. C peptid byl měřen analyzátozem Architect (reagencie Abbott) metodou chemiluminiscenční imunoanalýzy na mikročástečkách - CMIA (Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay) (Tab. 9).

*Tab. 9 Sledované parametry metabolismu glycidů*

	<b>Norma</b>	<b>Jednotka</b>
<b>lačná glykemie</b>	3,3 – 5,6	$\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$
<b>C peptid</b>	0,26 – 1,73	$\text{nmol}\cdot\text{l}^{-1}$
<b>glykovaný hemoglobin</b>	2 – 4,4	%

Stanovení C peptidu bylo zvoleno s ohledem na jeho vlastnosti (vzniká v ekvimolárním poměru s inzulínem po rozštěpení proinzulinu, stabilní bez metabolické degradace v játrech, možnost posouzení sekrece inzulárního aparátu pankreatu lépe než při použití stanovení inzulínu).

Pro diagnózu hyperandrogenémie byly stanoveny hodnoty androgenů.

Na stanovení celkového testosteronu byl použit analyzátor Architect (reagencie Abbott) metodou chemiluminiscenční imunoanalýzy na mikročasticích - CMIA (Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay).

Volný testosteron a androstendion byly stanovovány kompetitivní imunoenzymatickou kolorimetrickou metodou (firma DiaMetra) (Tab. 10).

*Tab. 10 Sledované parametry hormonálního profilu I*

	<b>Norma</b>	<b>Jednotka</b>
<b>celkový testosteron</b>	0,31 – 3,78	nmol.l <sup>-1</sup>
<b>volný testosteron</b>	do 4,1	pg.ml <sup>-1</sup>
<b>SHBG</b>	19,8 – 155,2	nmol.l <sup>-1</sup>
<b>androstendion</b>	0,75 – 3,2	ng. ml <sup>-1</sup>
<b>DHEAS</b>	3,6 – 13,9	μmol.l <sup>-1</sup>

Vyšetřeny byly další hormonální hladiny. FSH, LH, estradiol, progesteron a DHEAS byly stanoveny analyzátozem Architect (reagencie Abbott) metodou chemiluminiscenční imunoanalýzy na mikročasticích - CMIA (Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay) (Tab. 11).

*Tab. 11 Sledované parametry hormonálního profilu II*

	<b>Norma folikul. část cyklu</b>	<b>Jednotka</b>
<b>FSH</b>	3,03 – 8,08	U.l <sup>-1</sup>
<b>LH</b>	2,39 – 6,6	U.l <sup>-1</sup>
<b>Estradiol</b>	77 – 921	pmol.l <sup>-1</sup>
<b>Progesteron</b>	0,32 – 0,95	nmol.l <sup>-1</sup>

K vyloučení jiných příčin oligo/amenorhey jsme vyšetřili dále prolaktinémii analyzátozem Architect (reagencie Abbott) metodou CMIA (Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay) (Tab. 12).

Tab. 12 Sledované parametry hormonálního profilu III

	<b>Norma</b>	<b>Jednotka</b>
<b>Prolaktin</b>	109-557	mU.l <sup>-1</sup>

Všem byly vyšetřeny také thyroideální funkce (TSH, fT4) a autoprotilátky proti tyreoperoxidáze a tyreoglobulinu, a to analyzátořem Architect (reagencie Abbott) metodou CMIA (Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay) (Tab. 13).

Tab. 13 Sledované thyroideální funkce a autoprotilátky

	<b>Norma</b>	<b>Jednotka</b>
<b>TSH</b>	0,32 – 4,0	mU.l <sup>-1</sup>
<b>volný tyroxin</b>	9,01 – 19,05	pmol.l <sup>-1</sup>
<b>antiTPO</b>	do 5,61	kU.l <sup>-1</sup>
<b>antiTBG</b>	do 4,11	kU.l <sup>-1</sup>

Oběma skupinám jsme prováděli i vyšetřeni k vyloučení eventuálního defektu 21 hydroxylázy – 17OH progesteron byl stanovován metodou ELISA (Tab. 14).

Tab. 14 Sledované parametry hormonálního profilu IV

	<b>Norma</b>	<b>Jednotka</b>
<b>17OH progesteron</b>	0,61 – 13,6	nmol.l <sup>-1</sup>

U žádné z žen jsme neměli klinické podezřeni na hyperkorticismus, proto nebylo vyšetřeni v tomto směru indikováno.

Výpočty byly prováděny statistickými systémy StatSoft CR s r.o. (2007). STATISTICA Cz (softwarový system pro analýzu dat), verze 8.0. [www.statsoft.cz](http://www.statsoft.cz). a SPSS v.12.0.

Nejprve bylo provedeno ověření rozloženi četností (normalita). Na základě výsledků Shapiro-Wilkova testu potom byly zvoleny neparametrické metody. Rozdíly mezi skupinami byly zjišťované pomocí Mann-Whitneyova testu, vztahy mezi veličinami pomocí pořadových (Spearmanových) korelačních koeficientů.

Rozdíly mezi výskytem v procentech byly počítané pomocí  $\chi^2$  testu nebo v případě, když nebyly splněny předpoklady použití této metody, pomocí Fisherova testu (případně jako rozdíl mezi dvěma poměry). Porovnání s hodnotami Vrbíkové je prováděno jako porovnání s referenční konstantou (t-test, procedura programu STATISTICA).

Významnost uvažujeme pro  $p < 0,05$ , tj. pětiprocentní hladinu významnosti. Pro charakterizování sledovaných veličin jsou použité základní statistické popisné charakteristiky (aritmetický průměr, medián, minimum a maximum, směrodatná odchylka a variační koeficient) a grafy, které názorněji vystihují situaci. Jsou použité histogramy, koláčové, bodové a krabicové grafy.

## 4 VÝSLEDKY

Celkem bylo provedeno vyšetření u 72 žen sledovaného souboru, které splňovaly kritéria PCOS dle Rotterdamského konsenzu a 43 žen kontrolního souboru, které neměly poruchu menstruačního cyklu a nebyly hirsutické.

Oba soubory byly z hlediska věku srovnatelné. Průměrný věk žen s PCOS byl 31,6 let (SD=7,64), u kontrol 31,4 roků (SD=7,00).

Základní popisné charakteristiky souboru žen s PCOS a kontrol uvádí tabulky (Tab. 15, 16).

Tab. 15 Antropometrické, metabolické a hormonální charakteristiky žen s PCOS

Skupina: PCOS							
	N	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Sm.odch.	Koef.var..
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	72	26,76	25	19	45,2	6,08	22,72
Pas (cm)	70	84,43	80,5	63	128	15,55	18,42
Pas/boky	69	0,79	0,77	0,65	1,01	0,08	9,93
chol. (mmol.l <sup>-1</sup> )	71	4,76	4,68	3,31	6,82	0,81	17,02
LDL (mmol.l <sup>-1</sup> )	71	2,66	2,65	1,36	4,36	0,61	22,77
HDL (mmol.l <sup>-1</sup> )	71	1,57	1,52	0,98	2,54	0,33	20,91
TAG (mmol.l <sup>-1</sup> )	71	1,17	1,01	0,44	3,05	0,58	49,38
Glykemie (mmol.l <sup>-1</sup> )	71	5,04	4,8	3,8	8,8	0,95	18,81
C peptid (nmol.l <sup>-1</sup> )	68	0,99	0,74	0,14	4,75	0,93	93,38
glyHb (%)	65	3,53	3,3	2,2	7,7	0,76	21,54
TSH (mU.l <sup>-1</sup> )	71	2,02	1,77	0	9,04	1,49	73,84
fT4 (pmol.l <sup>-1</sup> )	71	13,61	13,36	8,54	22,5	2,51	18,41
FSH (U. l <sup>-1</sup> )	72	5,95	5,22	1,84	22,49	3,49	58,66
LH (U.l <sup>-1</sup> )	72	8,37	6,09	1,02	38,8	7,21	86,23
E2 (pmol. l <sup>-1</sup> )	72	183,91	174,1	13	647,44	112,56	61,21
Prog. (nmol. l <sup>-1</sup> )	70	4,13	1,29	0	56,7	8,59	208,09
celk.test. (nmol.l <sup>-1</sup> )	72	2,68	2,41	0,2	7,32	1,56	58,3
SHBG (nmol.l <sup>-1</sup> )	72	59,16	41,9	8,1	316	50,2	84,86
vol.test. (pg. ml <sup>-1</sup> )	68	5,51	4,3	0,2	19,4	4,6	83,56
a-dion (ng.ml <sup>-1</sup> )	72	4,79	3,66	0,64	23,66	3,95	82,51
DHEAS (μmol.l <sup>-1</sup> )	72	232,13	186,5	1,06	780	149,49	64,4
17 OH prog. (nmol. l <sup>-1</sup> )	71	5,46	3,76	0,1	20,8	4,77	87,35
PRL (mU.l <sup>-1</sup> )	72	381,88	347,28	95,19	1539,12	215	56,3
Hct	62	0,41	0,41	0,36	0,47	0,03	6,25



Tab. 16 Antropometrické, metabolické a hormonální charakteristiky žen kontrolní skupiny

Skupina: kontrolní							
	N	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Sm.odch.	Koef.var.
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	42	24,73	23,15	17,3	41,6	5,66	22,9
Pas (cm)	41	79,44	78	62	118	12,42	15,63
Pas/boky	41	0,76	0,76	0,65	0,9	0,07	8,58
chol. (mmol.l <sup>-1</sup> )	43	4,68	4,59	3,24	6,5	0,8	17,08
LDL (mmol.l <sup>-1</sup> )	43	2,67	2,68	1,3	4,3	0,72	26,97
HDL (mmol.l <sup>-1</sup> )	43	1,57	1,47	0,63	2,8	0,4	25,34
TAG (mmol.l <sup>-1</sup> )	43	1,01	0,8	0,37	3,9	0,7	69,09
Glykemie (mmol.l <sup>-1</sup> )	42	4,91	4,9	4	5,9	0,43	8,7
C peptid (nmol.l <sup>-1</sup> )	38	0,58	0,53	0,15	1	0,21	36,2
glyHb (%)	40	3,5	3,5	2,7	5,7	0,5	14,14
TSH (mU.l <sup>-1</sup> )	42	2,07	1,8	0,01	6,1	1,61	77,85
fT4 (pmol.l <sup>-1</sup> )	42	14,67	14,53	9,87	22	2,86	19,5
FSH (U. l <sup>-1</sup> )	42	5,05	5,12	0,22	11,3	2,38	47,13
LH (U.l <sup>-1</sup> )	42	6,34	4,57	0	32	6,01	94,84
E2 (pmol. l <sup>-1</sup> )	42	213,44	137,5	10	973	219,39	102,79
Prog. (nmol. l <sup>-1</sup> )	39	9,91	1,56	0,3	93,5	21,9	220,92
celk.test. (nmol l <sup>-1</sup> )	43	1,43	0,9	0,2	4,2	1,1	76,82
SHBG (nmol.l <sup>-1</sup> )	40	62,47	47,81	16,3	206,5	44,71	71,58
vol.test. (pg. ml <sup>-1</sup> )	38	1,41	0,9	0,02	5,6	1,37	97,2
a-dion (ng.ml <sup>-1</sup> )	40	2,5	2,16	0,4	8,3	1,58	63,36
DHEAS (μmol l <sup>-1</sup> )	39	223,96	195,28	2,8	730	144,96	64,73
17 OH prog. (nmol. l <sup>-1</sup> )	36	1,64	0,8	0,1	6,9	1,82	111,05
PRL (mU.l <sup>-1</sup> )	42	407,55	287,54	106,64	1395	325,56	79,88
Hct	36	0,41	0,42	0,36	0,5	0,02	5,71

Ve sledovaném souboru žen s PCOS jsme hodnotili základní antropometrické ukazatele a srovnávali je s kontrolní skupinou (Tab. 17).

Tab. 17 BMI u žen s PCOS a kontrolní skupiny

BMI (kg.m <sup>-2</sup> ): Skupina	Průměr	Směrodatná odchylka	P (Mann-Whitney)
PCOS	26,76	6,08	0,055
Kontrolní	24,73	5,66	

Průměrný BMI odpovídá u žen s PCOS mírné nadváze, u kontrol pak je BMI v normě, i když při horní hranici.

Rozdíly v BMI nebyly mezi oběma skupinami statisticky významné.

Jako ukazatel abdominální obezity jsme hodnotili u obou skupin žen obvod pasu (Tab. 18).

*Tab. 18 Obvod pasu žen s PCOS a kontrolní skupiny*

<b>Obvod pasu (cm): Skupina</b>	<i>Průměr</i>	<i>Směrodatná odchylka</i>	<i>p (Mann-Whitney)</i>
<b>PCOS</b>	84,43	15,55	0,116
<b>Kontrolní</b>	79,44	12,42	

U skupiny žen s PCOS jsme neprokázali statisticky významný rozdíl v obvodu pasu oproti ženám kontrolním.

Průměrná hodnota obvodu pasu u obou skupin odpovídala normě (norma do 88 cm).

Stanovovali jsme také poměr pas/boky jako další jednoduchý ukazatel stupně abdominální obezity (Tab. 19).

*Tab. 19 Poměr pas/boky u žen s PCOS a kontrolní skupiny*

<b>Pas/boky: Skupina</b>	<i>Průměr</i>	<i>Směrodatná odchylka</i>	<i>p (Mann-Whitney)</i>
<b>PCOS</b>	0,79	0,08	0,184
<b>Kontrolní</b>	0,76	0,07	

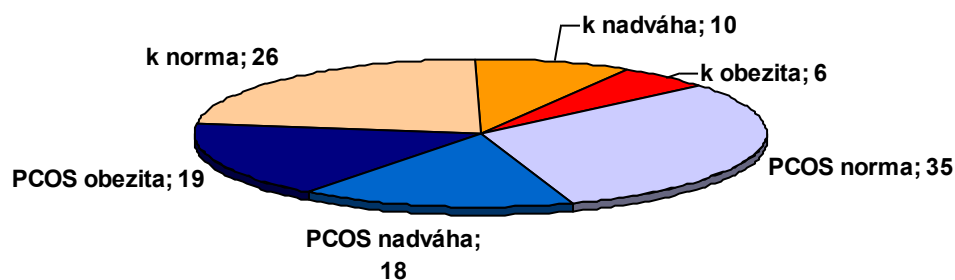
Také tento parametr byl v obou skupinách žen srovnatelný a rozdíl nebyl statisticky významný.

Rovněž průměrné hodnoty tohoto ukazatele byly v normě, resp. při její dolní hranici (norma 0,8–0,9).

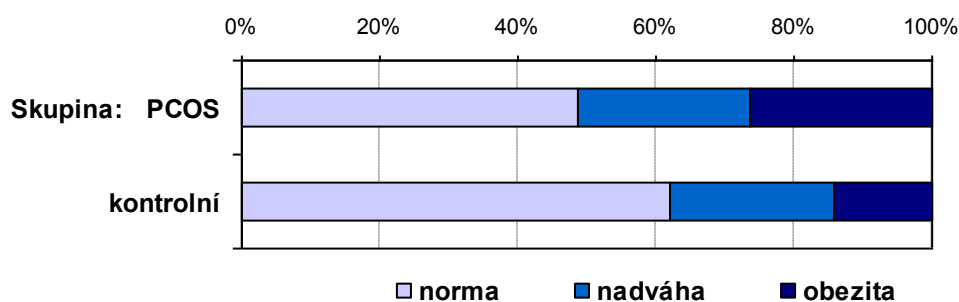
Celkově jsme neprokázali mezi oběma sledovanými skupinami statisticky významné rozdíly v BMI ani parametrech hodnotících stupeň abdominální obezity.

Zajímalo nás, jaké procento žen s PCOS je obézních nebo má nadváhu (Obr. 2, 2a).

Obr. 2 Podíl žen s nadváhou a obezitou u skupiny PCOS a kontrol



Obr. 2a Nadváha a obezita u žen s PCOS a u kontrol

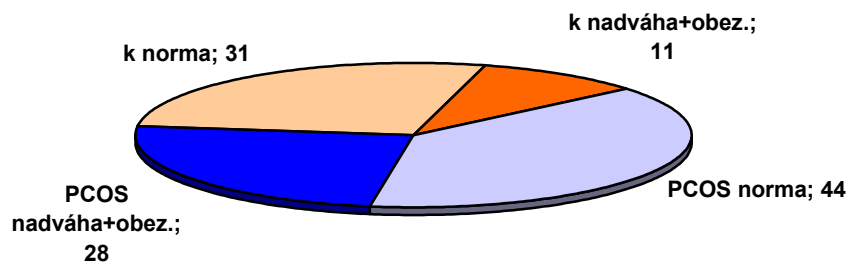


Pokud jsme ženy rozdělili podle BMI na normosteničky (do BMI 25 kg.m<sup>-2</sup>), ženy s nadváhou a obézní s BMI nad 30 kg.m<sup>-2</sup>, našli jsme skoro polovinu žen s PCOS (48,6 %) s normální hmotností, nadváhu měla čtvrtina souboru (25,0 %), obézních pak bylo 26,4 % žen.

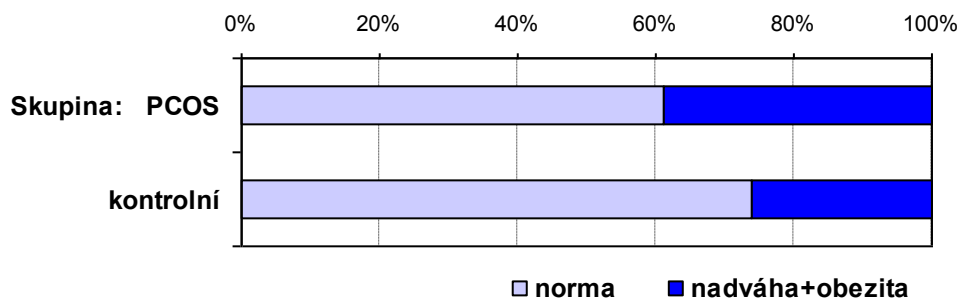
U kontrolní skupiny pak bylo 61,9 % normosteniček, nadváhu mělo 23,8 % žen a obézních bylo 14,3 %.

V souboru žen s PCOS byl větší výskyt žen s nadváhou a obezitou oproti kontrolní skupině, i když rozdíl nedosáhl statistické významnosti (Obr. 3, 3a).

Obr. 3 Výskyt nadváhy a obezity u žen s PCOS a kontrol

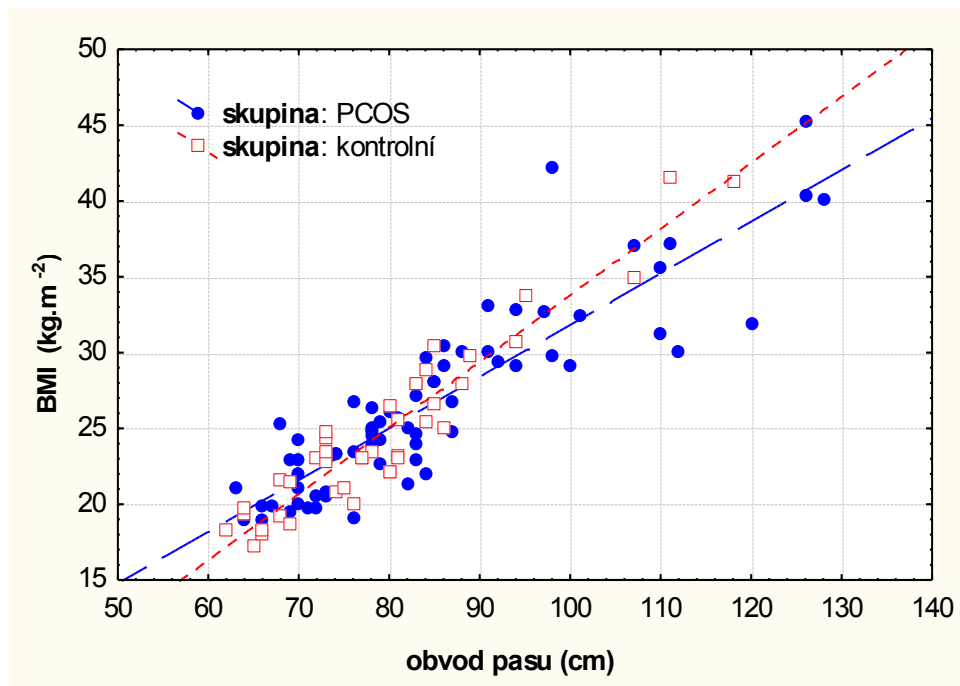


Obr. 3a Nadváha a obezita u žen s PCOS a u kontrol

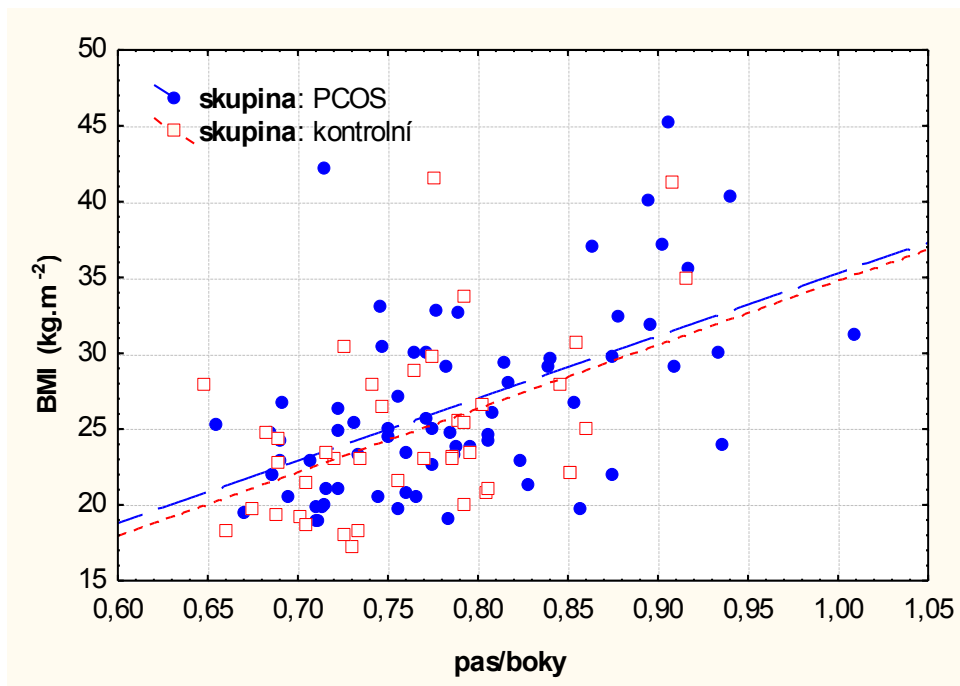


U obou skupin žen jsme sledovali vztah mezi BMI a ukazateli břišní obezity - prokázali jsme statisticky významnou korelaci BMI a obvodu pasu i poměrem pas/boky. Narůstající obezita tedy vedla především k abdominálnímu hromadění tuku.

Obr. 4 Korelační graf mezi BMI ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) a obvodem pasu (cm)



Obr. 5 Korelační graf mezi BMI ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) a poměrem pas/boky

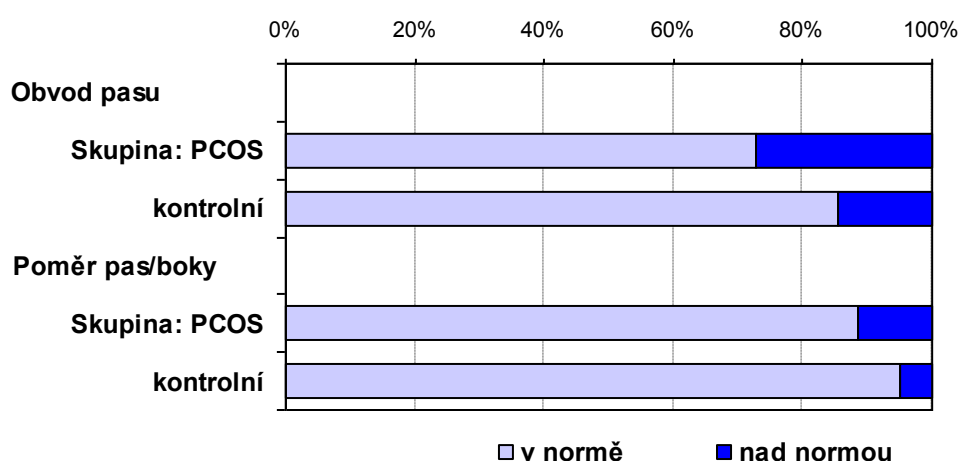


Zajímalo nás zastoupení žen s abdominální obezitou v obou skupinách – tedy s obvodem pasu nad 88 cm a poměrem pas/boky nad 0,9.

U žen s PCOS jsme našli normální hodnoty obvodu pasu u 72,9 %, u žen kontrolní skupiny to bylo 85,4 %. Rozdíl však nebyl statisticky významný (Obr. 6).

U poměru pas/boky odpovídalo normě 88,4 % žen s PCOS, u žen kontrolní skupiny to bylo 95,1 %. Ani v tomto případě nebyl rozdíl statisticky významný.

Obr. 6 Obvod pasu(cm) a poměr pas/boky u žen s PCOS a kontrol



U obou skupin žen jsem sledovali vybrané metabolické ukazatele (Tab. 20).

Tab. 20 Metabolické parametry žen s PCOS a kontrolní skupiny

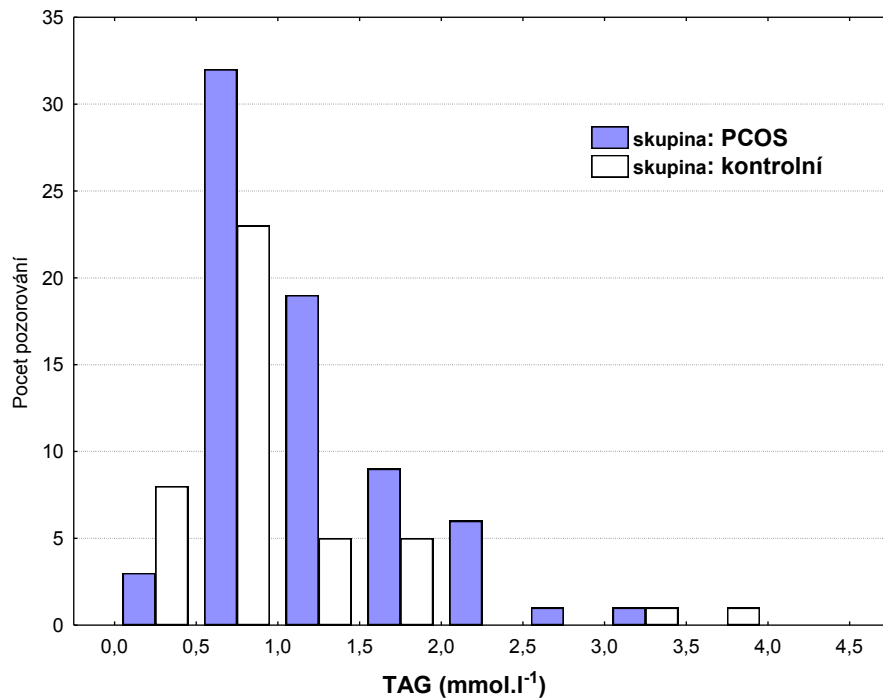
Skupina	PCOS		Kontrolní		Mann-Whitney <i>p</i>
	Průměr	Směr.odch.	Průměr	Směr.odch.	
celkový cholesterol (mmol.l <sup>-1</sup> )	4,76	17,02	4,68	17,08	0,608
LDL chol. (mmol.l <sup>-1</sup> )	2,66	22,77	2,67	26,97	0,995
HDL chol. (mmol.l <sup>-1</sup> )	1,57	20,91	1,57	25,34	0,857
TAG (mmol.l <sup>-1</sup> )	1,17	49,38	1,01	69,09	0,021
lačná glykemie (mmol.l <sup>-1</sup> )	5,04	18,81	4,91	8,70	0,802
glykovaný Hb (%)	3,53	21,54	3,50	14,14	0,303
C peptid (nmol.l <sup>-1</sup> )	0,99	93,38	0,58	36,20	0,009

Ve sledovaných parametrech metabolismu tuků a cukrů jsme našli statisticky významný rozdíl mezi skupinou žen s PCOS a kontrolami v hodnotách

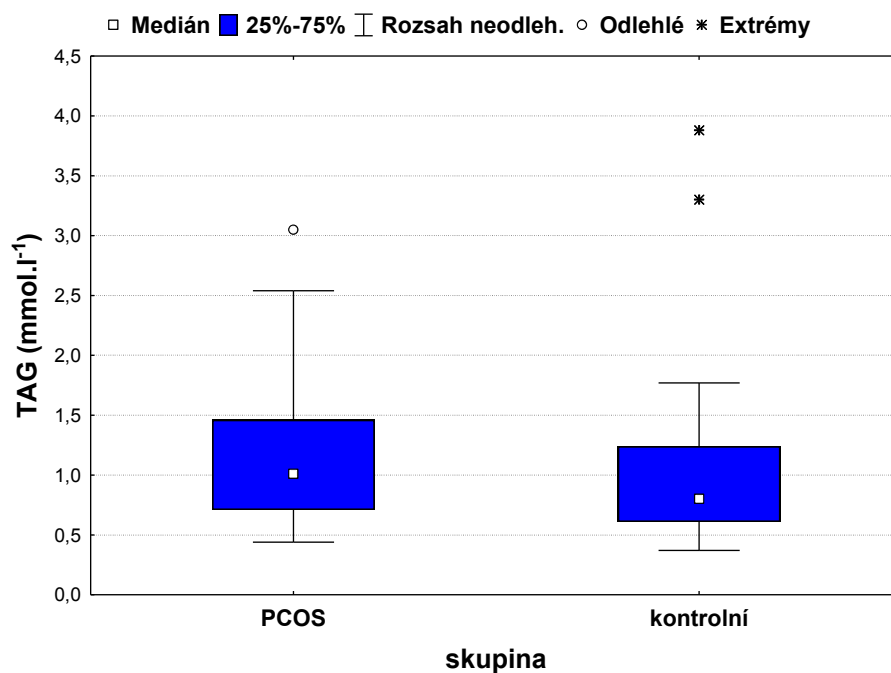
triglyceridémie a C peptidu – ženy s PCOS měly obě tyto hodnoty ve srovnání s kontrolami zvýšené (Obr. 7, 7a, 8, 8a).

V parametrech celkového, HDL a LDL cholesterolu, lačné glykemie a glykovaného hemoglobinu se obě skupiny nelišily.

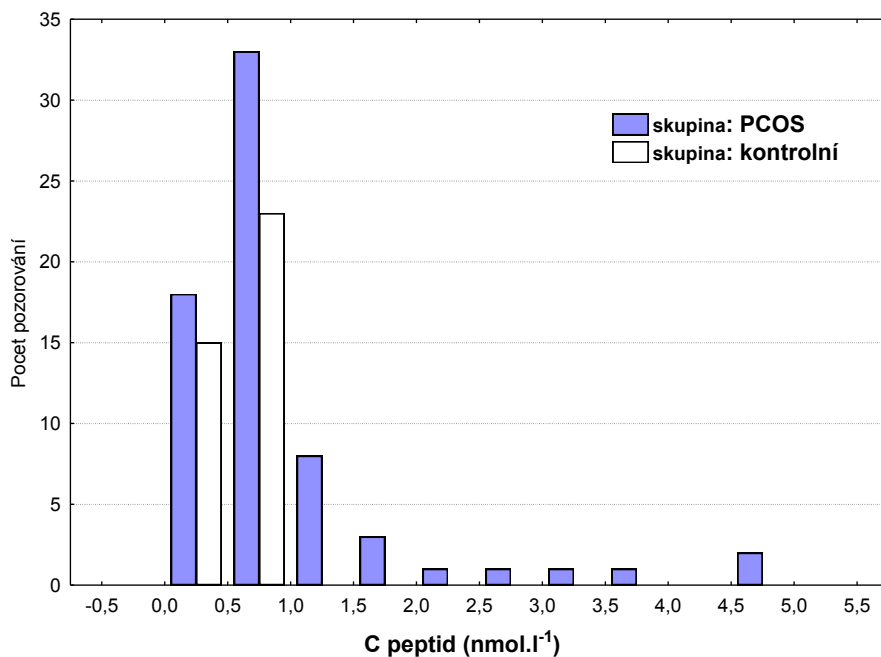
Obr. 7 Rozdíl hodnot triglyceridů (TAG) u žen s PCOS a kontrol



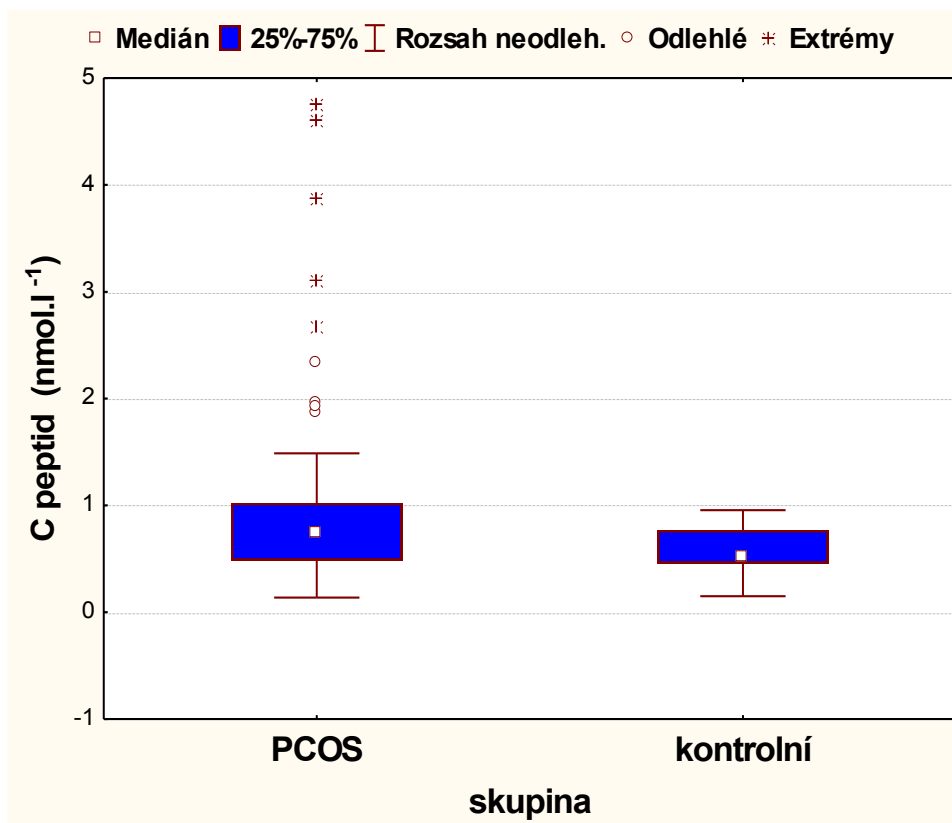
Obr. 7a Rozdíl hodnot triglyceridů (TAG) u žen s PCOS a kontrol



Obr. 8 Rozdíl hladin C peptidu u žen s PCOS a kontrol



Obr. 8a Rozdíl hladin C peptidu u žen s PCOS a kontrol



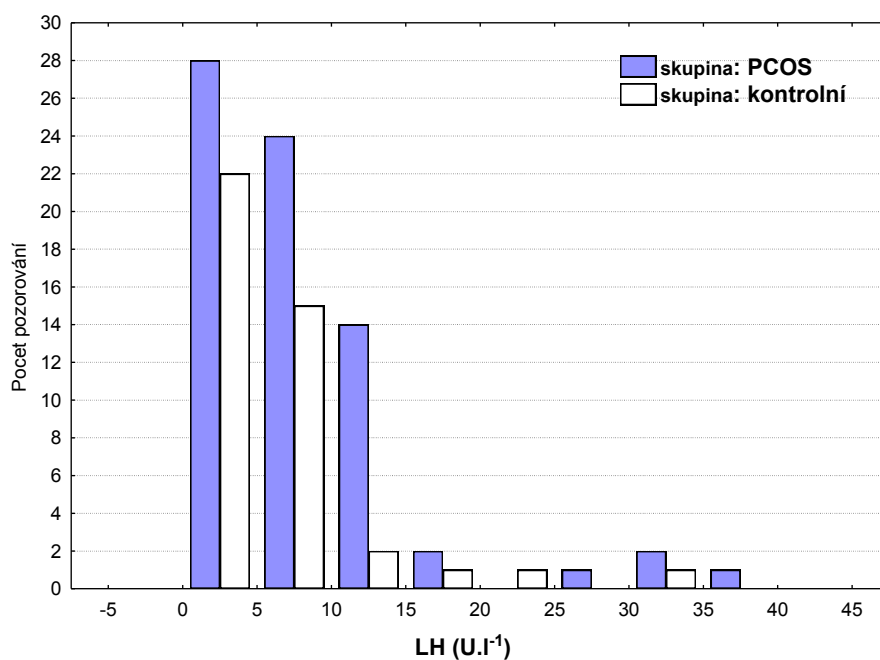


Z dalších sledovaných ukazatelů měly ženy s PCOS podle očekávání statisticky významně zvýšené hodnoty LH, celkového a volného testosteronu a androstendionu (Tab 21, Obr. 9–12).

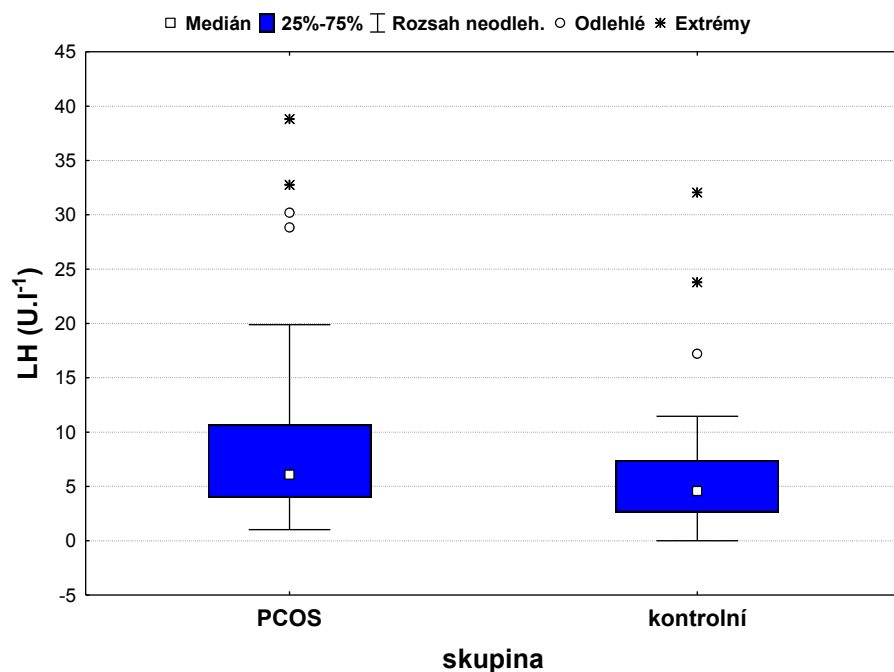
Tab. 21 Hormonální charakteristiky žen s PCOS a kontrolní skupiny

Skupina	PCOS		kontrolní		Mann-Whitney
	Průměr	Směr.odch.	Průměr	Směr.odch.	p
LH (U.l <sup>-1</sup> )	8,37	7,21	6,34	6,01	0,045
Celkový testosteron (nmo.l <sup>-1</sup> )	2,68	11,56	1,43	1,10	0,000
Volný testosteron (pg.ml <sup>-1</sup> )	5,51	4,60	1,41	1,37	0,000
Androstendion (ng.ml <sup>-1</sup> )	4,79	3,95	2,50	1,58	0,000
17 OH progesteron (nmol.l <sup>-1</sup> )	5,46	4,77	1,64	1,82	0,000

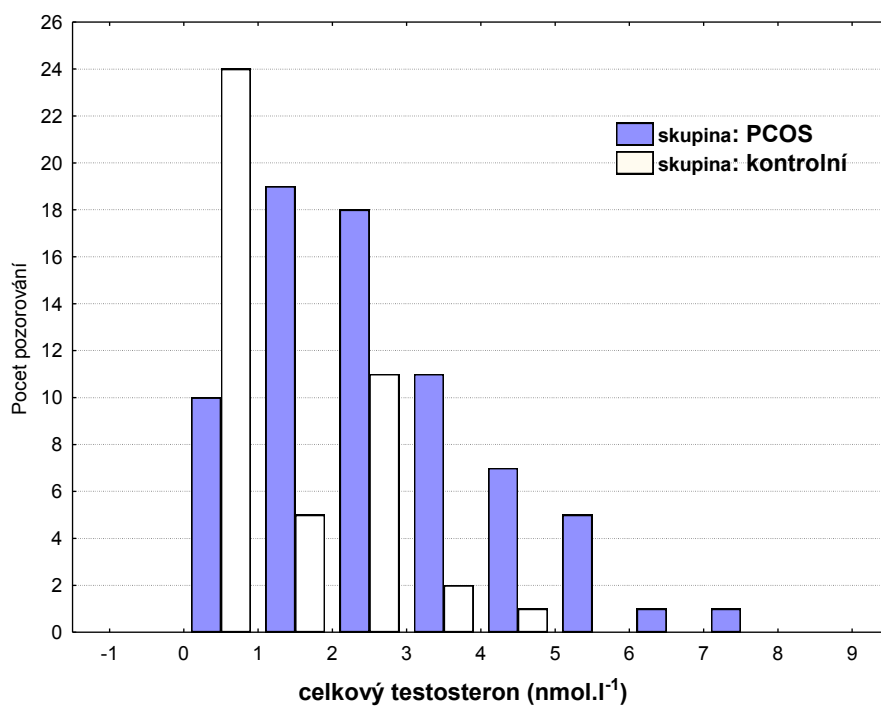
Obr. 9 Rozdíl v hodnotách LH u žen s PCOS a kontrol



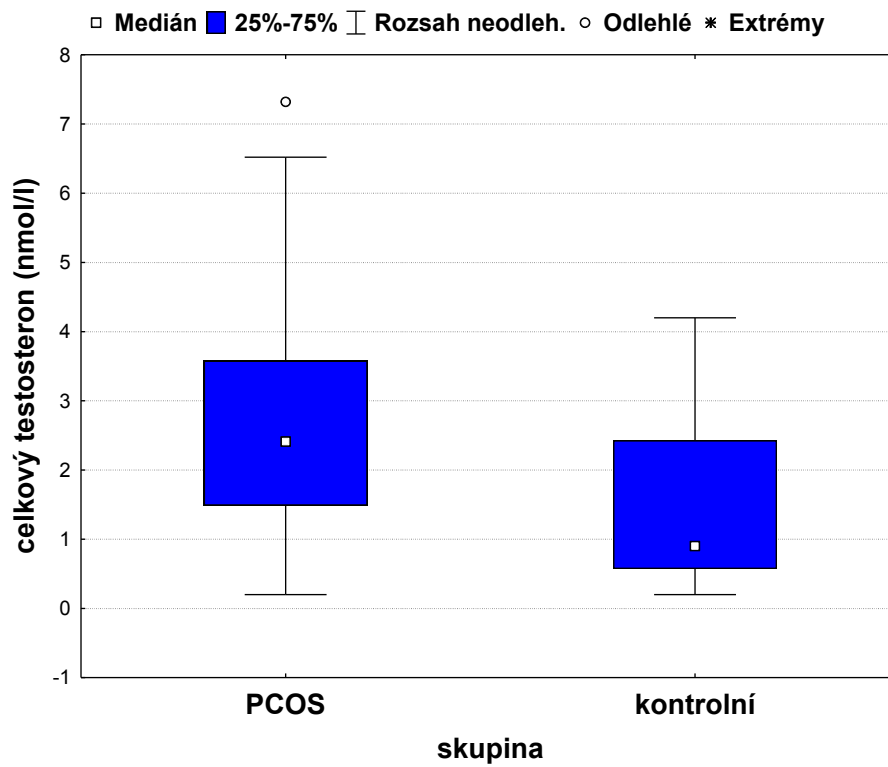
Obr. 9a Rozdíl v hodnotách LH u žen s PCOS a kontrol



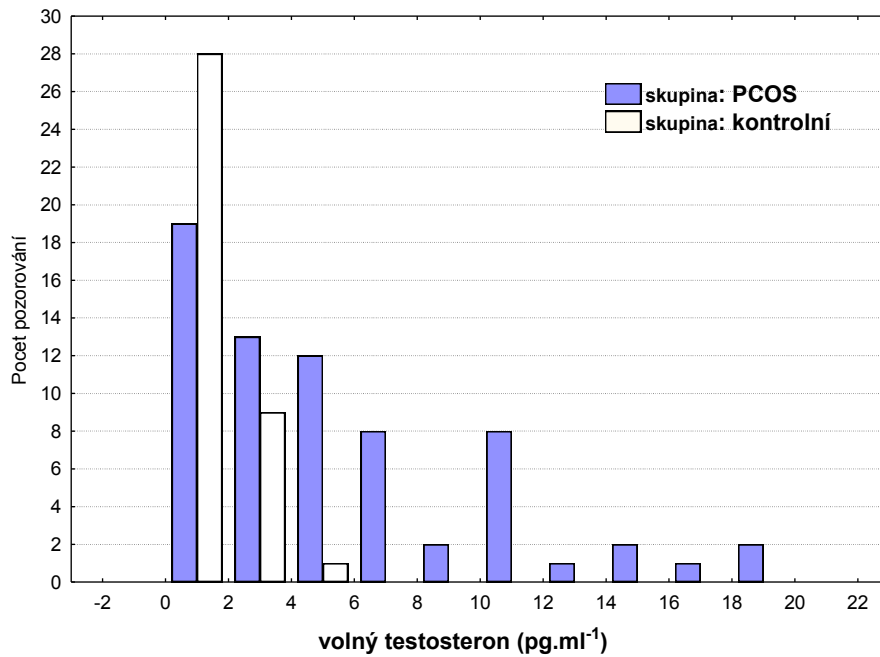
Obr. 10 Rozdíl hodnot celkového testosteronu u žen s PCOS a kontrol



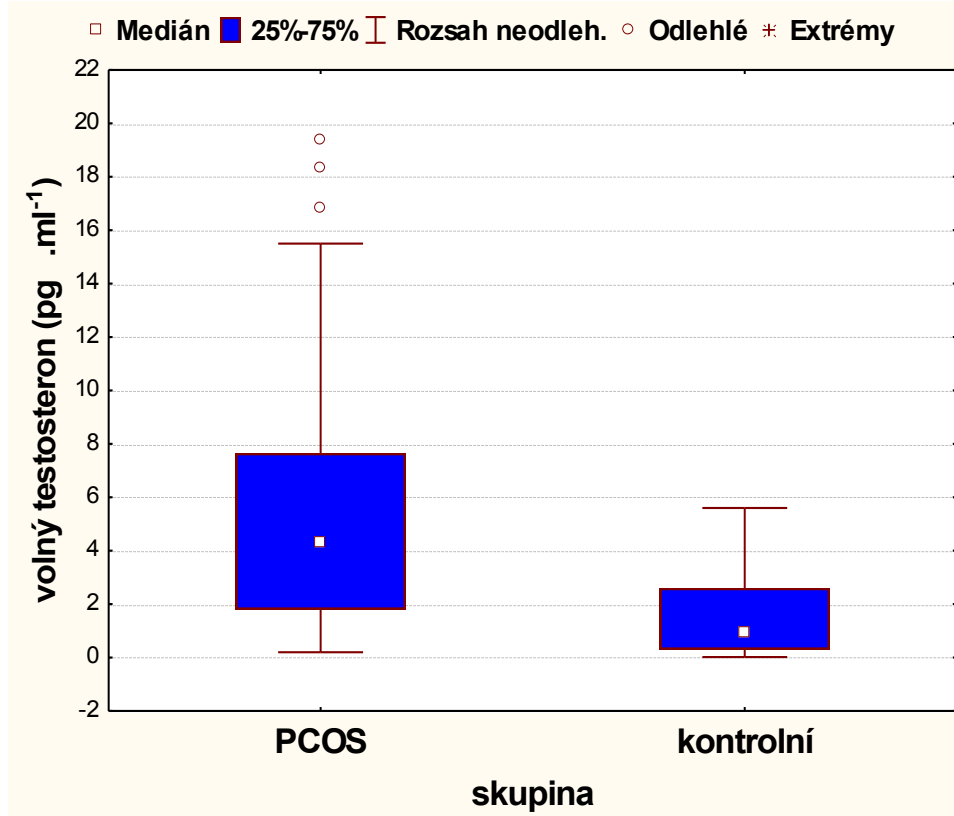
Obr. 10a Rozdíl hodnot celkového testosteronu u žen s PCOS a kontrol



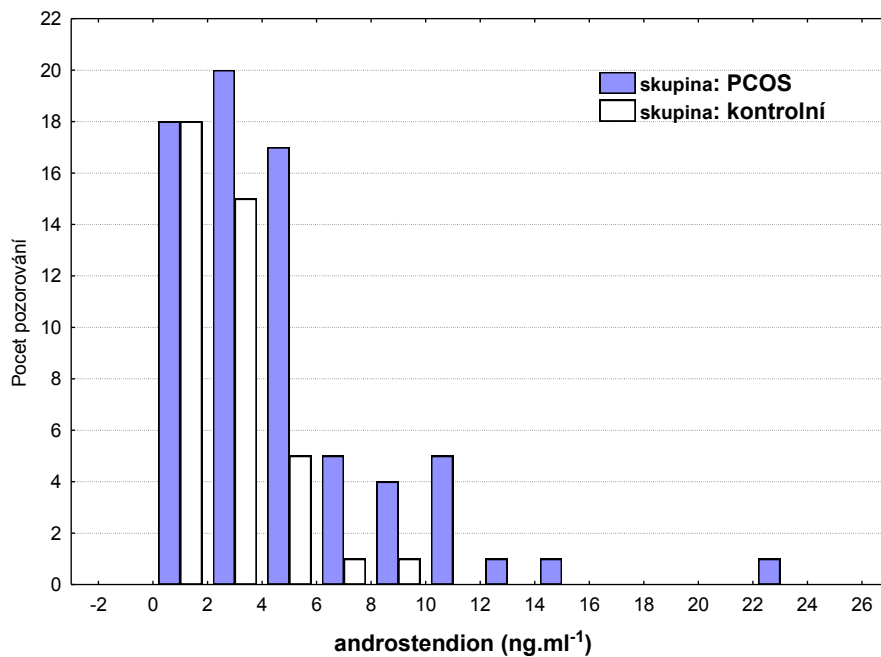
Obr. 11 Rozdíl hodnot volného testosteronu u žen s PCOS a kontrol



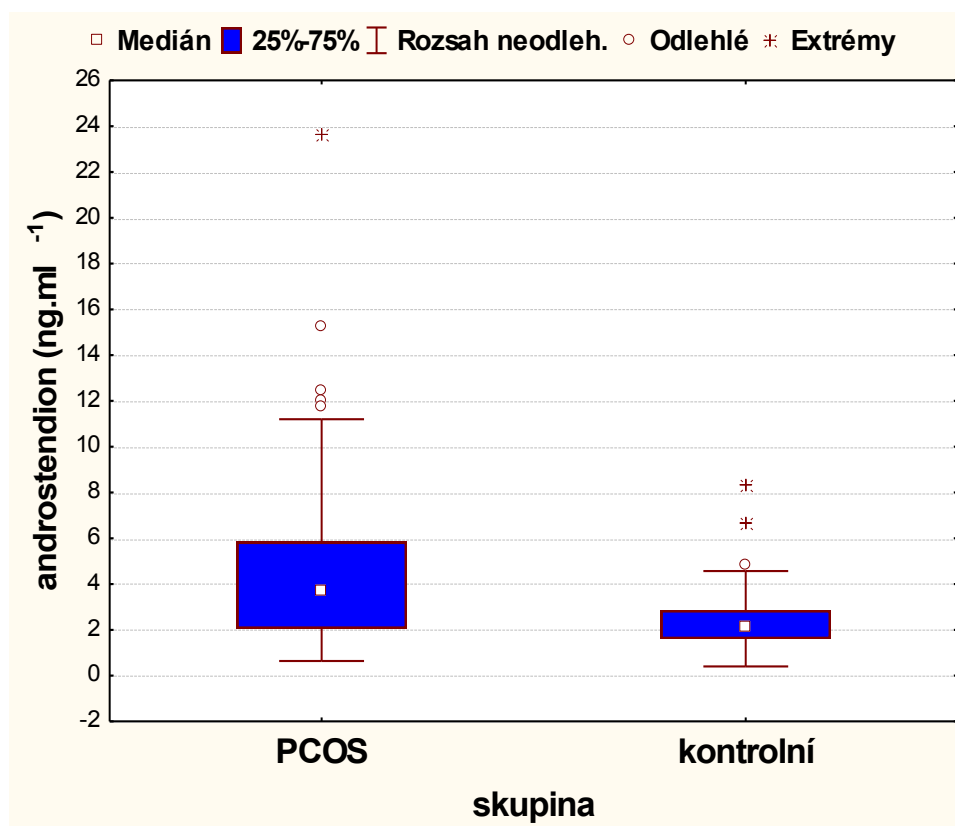
Obr. 11a Rozdíl hodnot volného testosteronu u žen s PCOS a kontrol



Obr. 12 Rozdíl hodnot androstendionu u žen s PCOS a kontrol

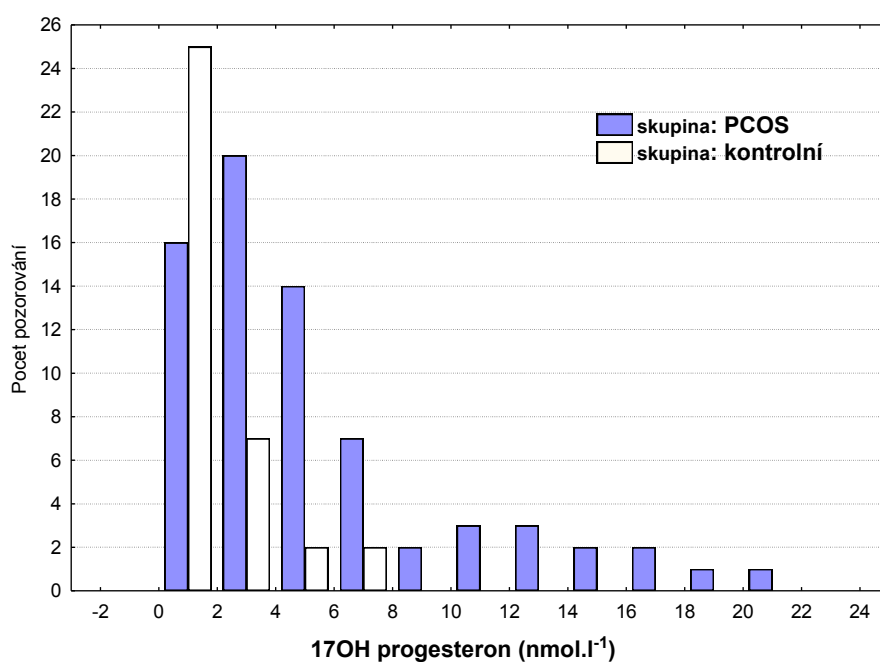


Obr. 12a Rozdíl hodnot androstendionu u žen s PCOS a kontrol

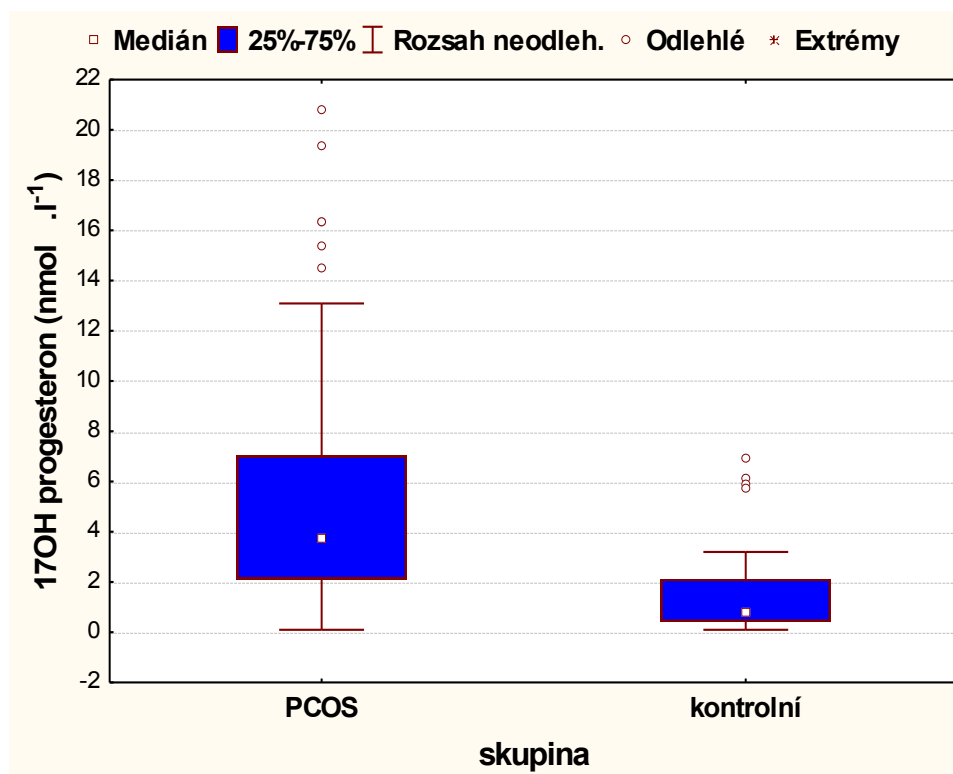


Statisticky významně byly vyšší také hodnoty 17OH progesteronu ve skupině žen s PCOS (Obr. 13).

Obr. 13 Rozdíl hodnot 17 OH progesteronu u žen s PCOS a kontrol



Obr. 13a Rozdíl hodnot 17 OH progesteronu u žen s PCOS a kontrol



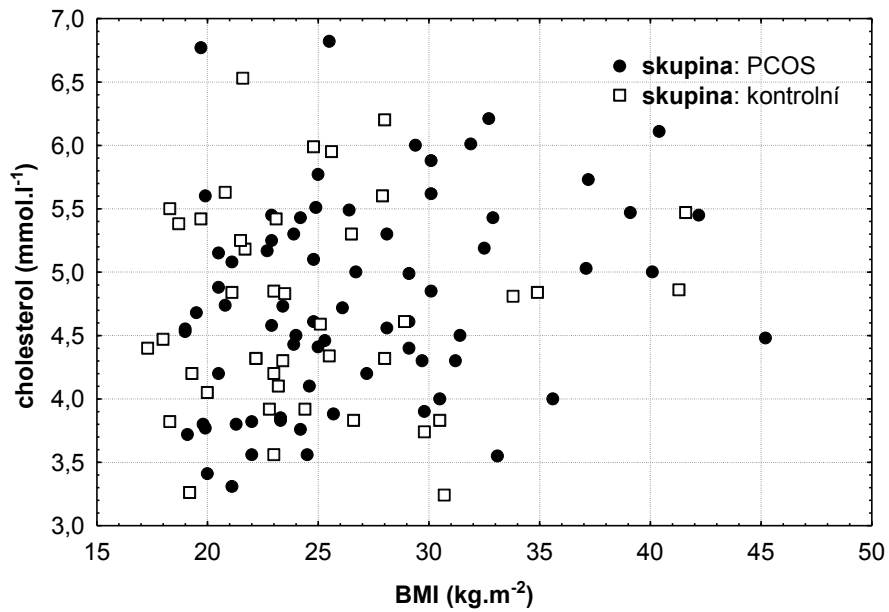
I přes statisticky významně zvýšené hladiny 17 OH progesteronu u žen s PCOS nedosahovaly tyto hodnot diagnostických pro event. CAH.

Z dalších sledovaných hormonálních parametrů jsme mezi oběma skupinami nezaznamenali statisticky významný rozdíl v DHEAS a v prolaktinemii.

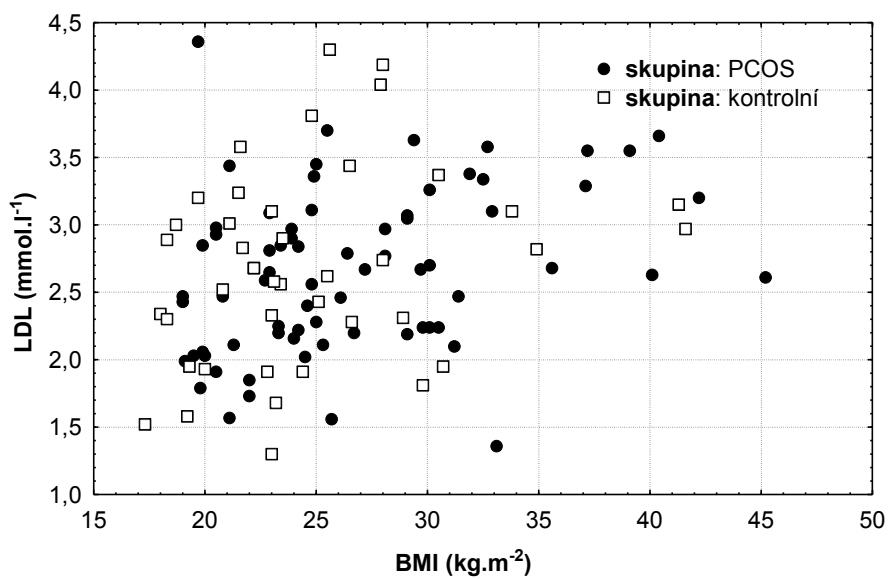
U žen s PCOS jsme hledali korelační závislosti mezi parametry antropometrickými a metabolickými, výsledky jsme pak porovnávali s kontrolní skupinou žen.

S vyšší hodnotou BMI se u žen s PCOS statisticky významně zvyšovaly hladiny celkového (Obr. 14) a LDL cholesterolu (Obr. 15), u žen kontrolní skupiny tato korelace prokázána nebyla.

Obr. 14 Korelační graf mezi BMI ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) a celkovým cholesterolem ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )

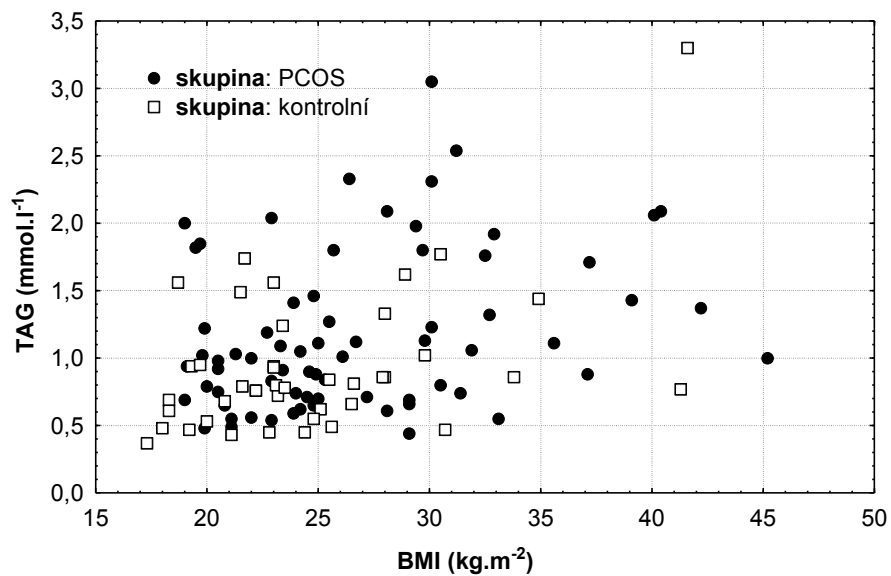


Obr. 15 Korelační graf mezi BMI ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) a LDL cholesterolem ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )



U obou skupin žen jsme prokázali statisticky významný vztah mezi hodnotou BMI a hladinou triglyceridů (Obr. 16).

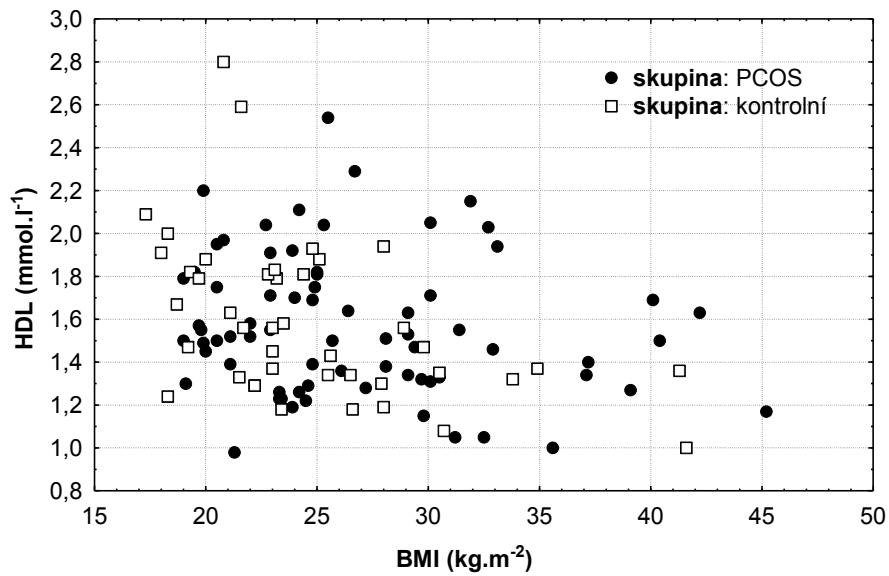
Obr. 16 Korelační graf mezi BMI ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) a triglyceridemií ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )



Negativní korelace byla u kontrolní skupiny prokázána mezi BMI a hladinou HDL cholesterolu (Obr. 17). Tím se lišily kontroly od žen s PCOS, kde hladina HDL s BMI negativní vazbu neměla.

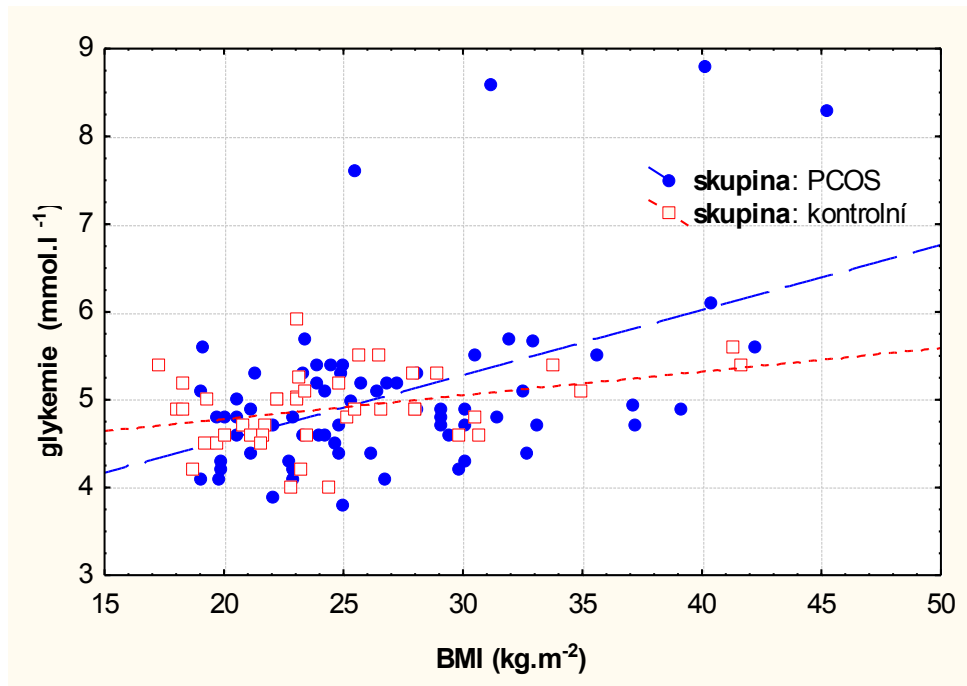


Obr. 17 Korelační graf mezi BMI ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) a HDL cholesterolem ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )

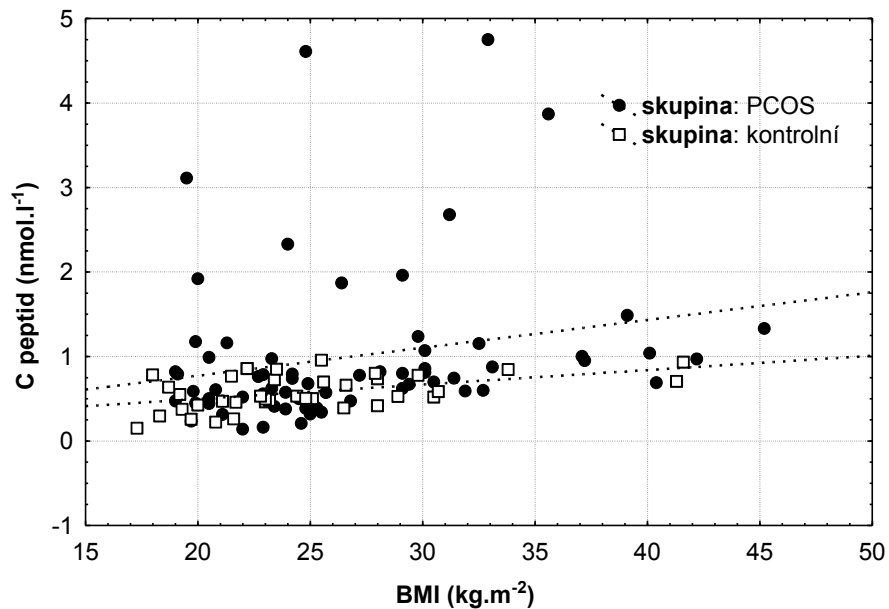


Hodnota BMI statisticky významně ovlivňovala u žen s PCOS i parametry sacharidového metabolismu – a to lačnou glykemií (Obr. 18) a C peptid (Obr. 19). Obdobnou korelační závislost, statisticky významnou, jsme prokázali i u žen kontrolních.

Obr. 18 Korelační graf mezi BMI ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) a lačnou glykemií ( $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )



Obr. 19 Korelační graf mezi BMI ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) a C peptidem ( $\text{nmol}\cdot\text{l}^{-1}$ )

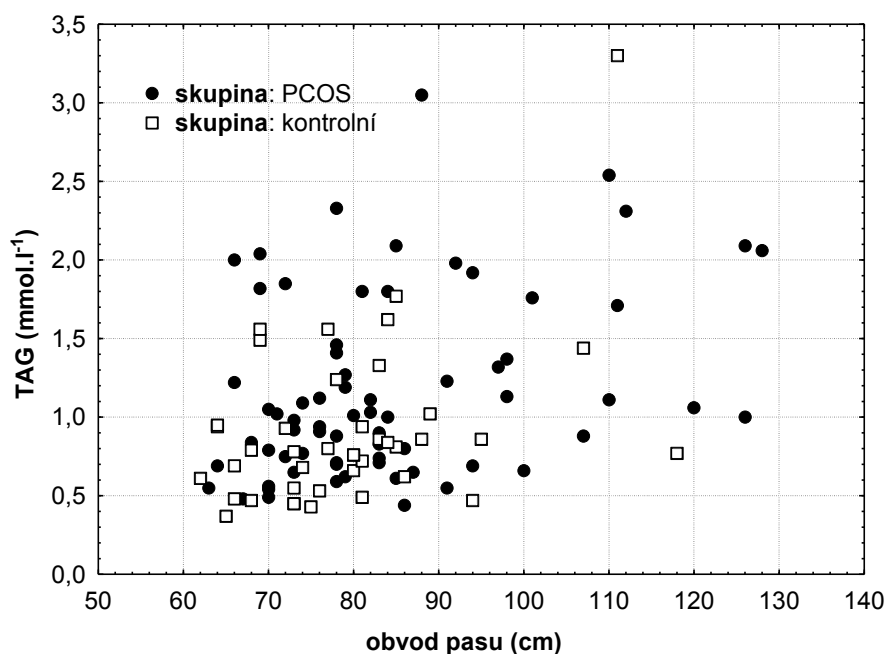


U žen s PCOS i u kontrolní skupiny s obvodem pasu statisticky významně rostly hodnoty TAG (Obr. 20), glykemie (Obr. 21), glykovaného hemoglobinu (Obr. 22) a C peptidu (Obr. 23) a snižovala se hladina HDL cholesterolu (Obr. 24).

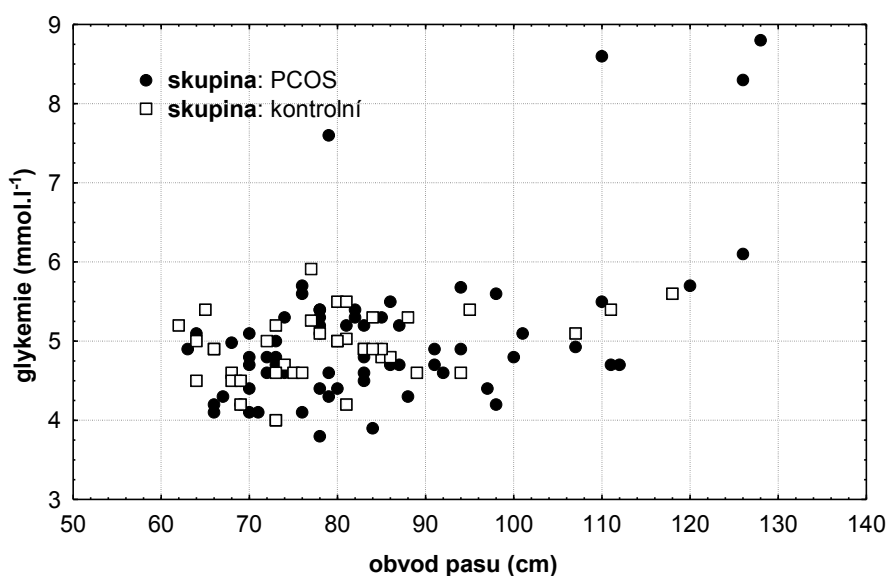
Hodnoty LDL vykazovaly statisticky významnou korelaci s obvodem pasu jen u žen s PCOS.

Celkový cholesterol s obvodem pasu nekoreloval.

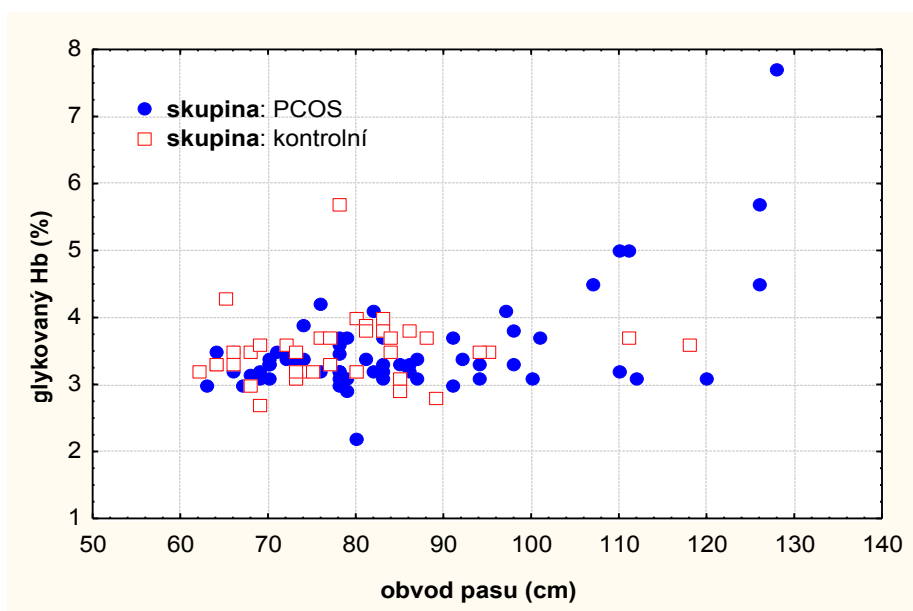
Obr. 20 Korelační graf mezi obvodem pasu (cm) a triglyceridemií ( $\text{mmol.l}^{-1}$ )



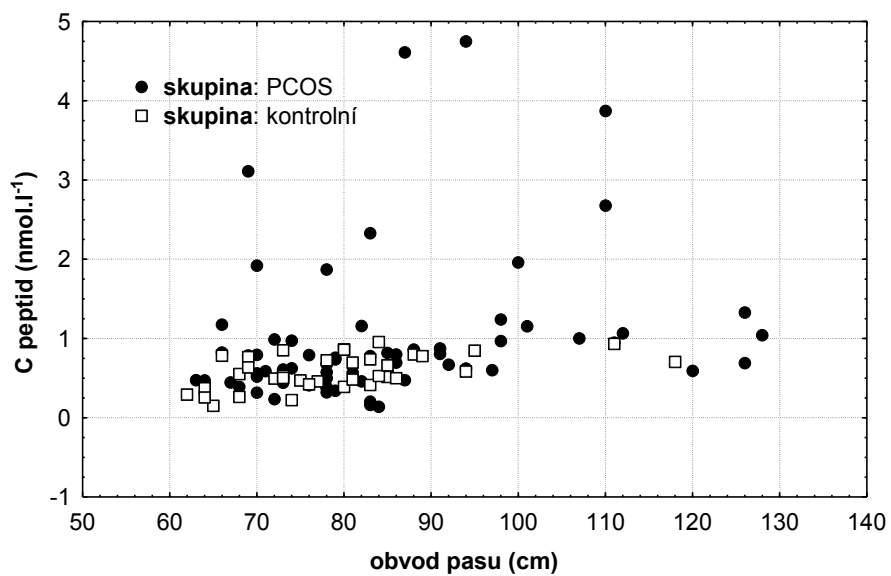
Obr. 21 Korelační graf mezi obvodem pasu (cm) a lačnou glykemií ( $\text{mmol.l}^{-1}$ )



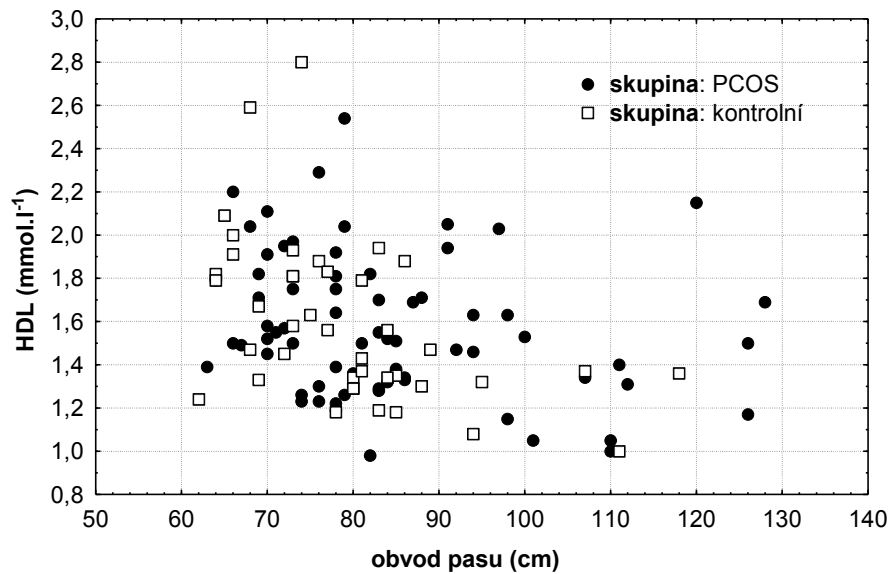
Obr. 22 Korelační graf mezi obvodem pasu (cm) a glykovaným hemoglobinem (%)



Obr. 23 Korelační graf mezi obvodem pasu (cm) a hodnotami C peptidu (nmol.l<sup>-1</sup>)

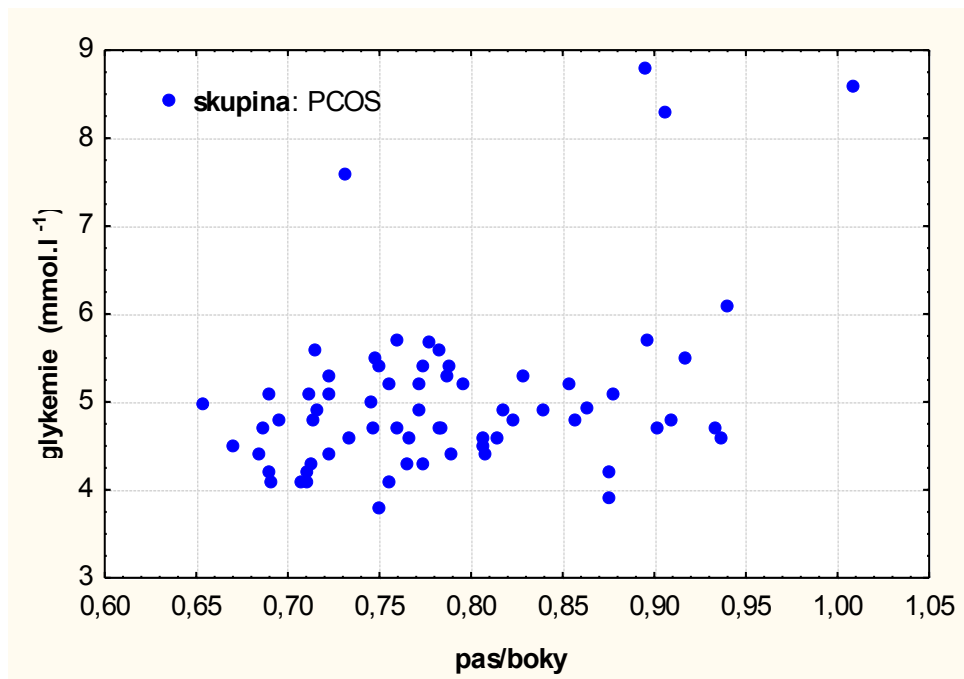


Obr. 24 Korelační graf mezi obvodem pasu (cm) a HDL cholesterolem ( $\text{mmol.l}^{-1}$ )

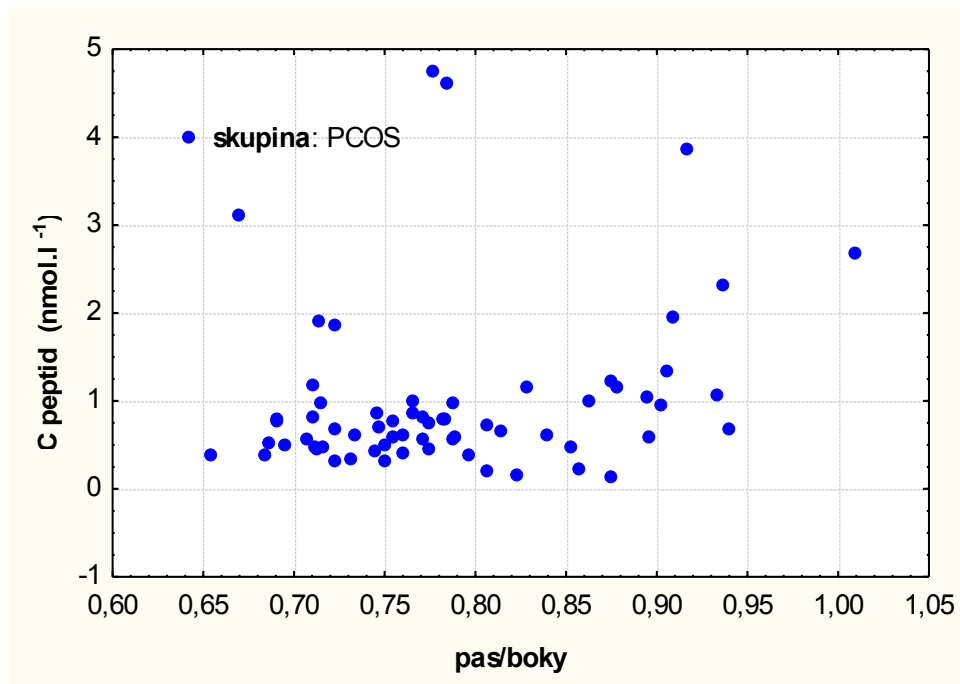


Poměr pas/boky u žen s PCOS statisticky významně pozitivně koreloval s hodnotami lačné glykemie (Obr. 25) a C peptidu (Obr. 26), negativně pak s hladinou HDL cholesterolu u žen s PCOS i u zdravých kontrol (Obr. 27).

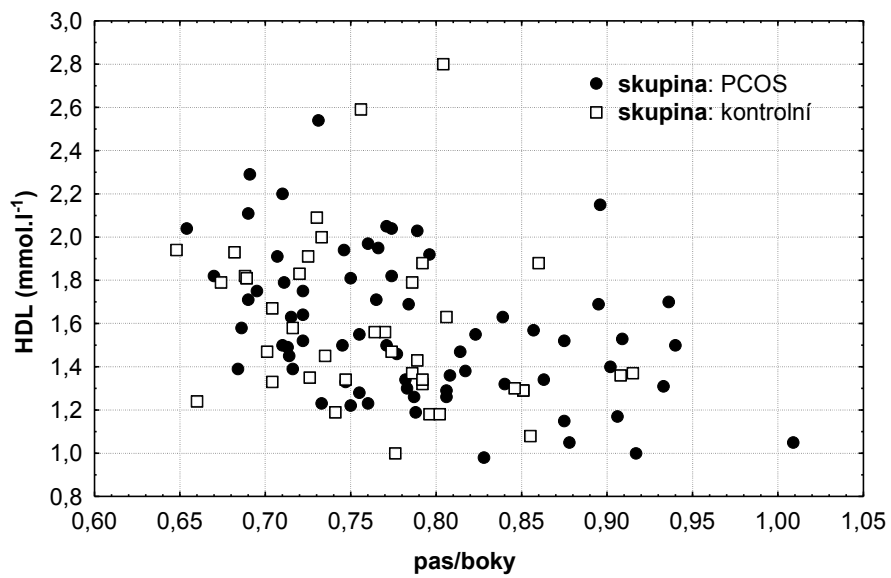
Obr. 25 Korelační graf poměru pas/boky a glykemie ( $\text{mmol.l}^{-1}$ ) u žen s PCOS



Obr. 26 Korelační graf poměru pas/boky a C peptidu ( $\text{nmol.l}^{-1}$ ) u žen s PCOS



Obr. 27 Korelační graf poměru pas/boky a HDL cholesterolu ( $\text{mmol.l}^{-1}$ )



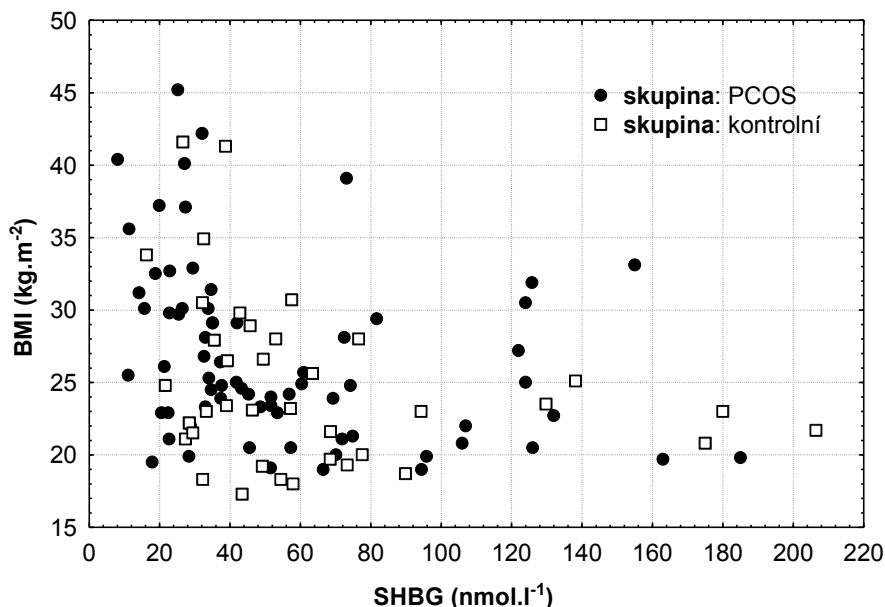
U žen s PCOS se statisticky významně snižovala hladina HDL cholesterolu v negativní korelaci se zvyšujícími se hodnotami glykemie a glykovaného hemoglobinu.

Vyšší hodnoty triglyceridemie statisticky významně u této skupiny korelovaly s hodnotami C peptidu a glykovaného hemoglobinu.

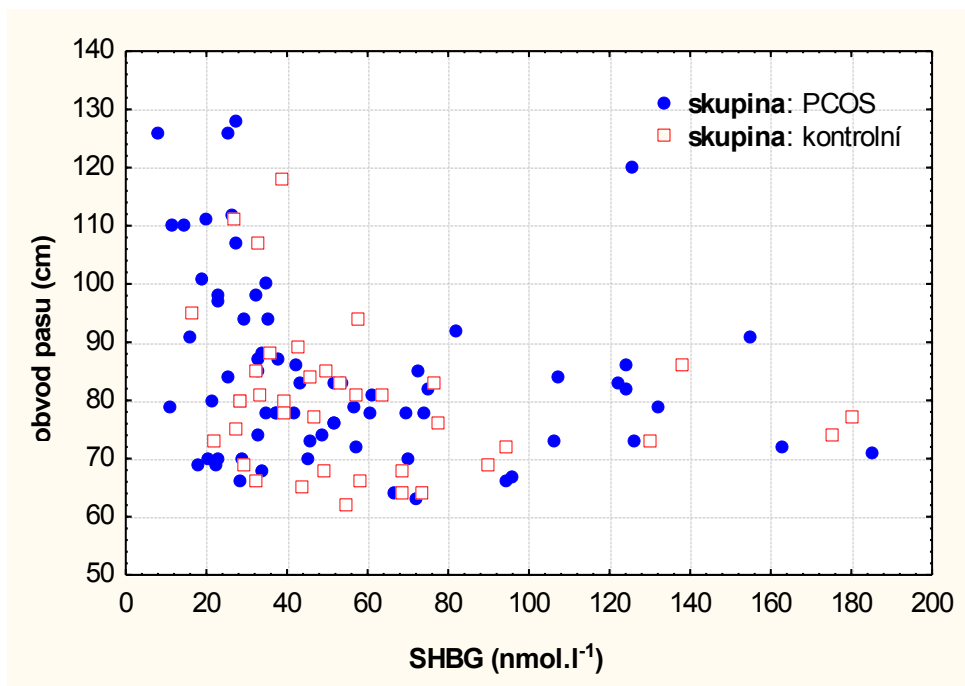
Lačná glykemie měla u žen s PCOS statisticky významný vztah k hodnotám LDL cholesterolu a glykovanému hemoglobinu.

Hodnoty SHBG měly u žen s PCOS statisticky významnou korelaci se všemi antropometrickými ukazateli (BMI, pas, poměr pas/boky, Obr. 28, 29, 30), z metabolických parametrů pak korelovaly s triglyceridemií a hladinou C peptidu (Obr. 31, 32). U kontrol SHBG s antropometrickými parametry nekoreloval, vztah jsme našli mezi SHBG a LDL cholesterolem a C peptidem. Na rozdíl od žen s PCOS měl SHBG vztah k hladinám HDL cholesterolu.

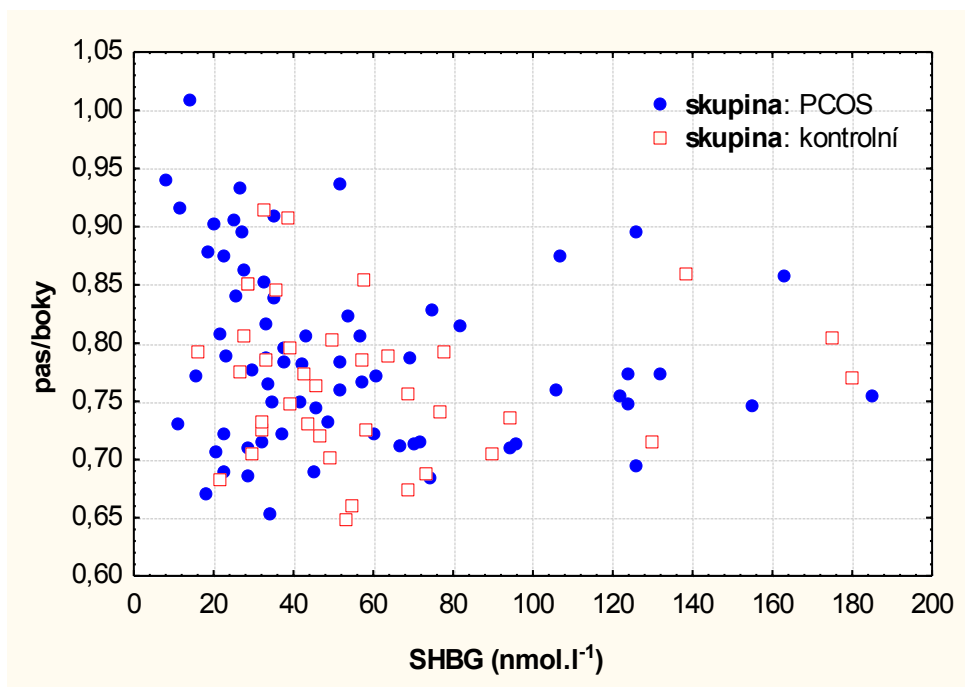
Obr. 28 Korelační graf mezi SHBG a BMI



Obr. 29 Korelační graf mezi SHBG a obvodem pasu

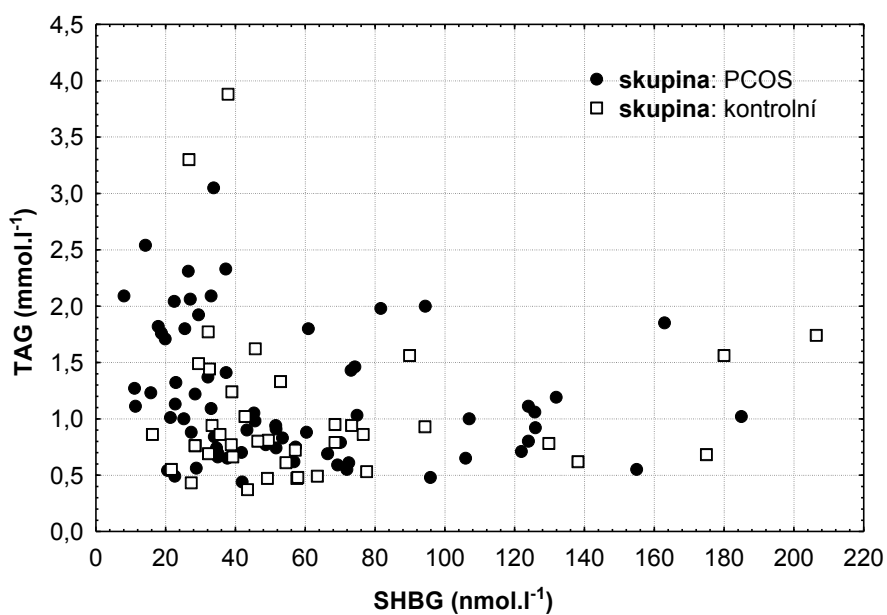


Obr. 30 Korelační graf mezi SHBG a poměrem pas/boky

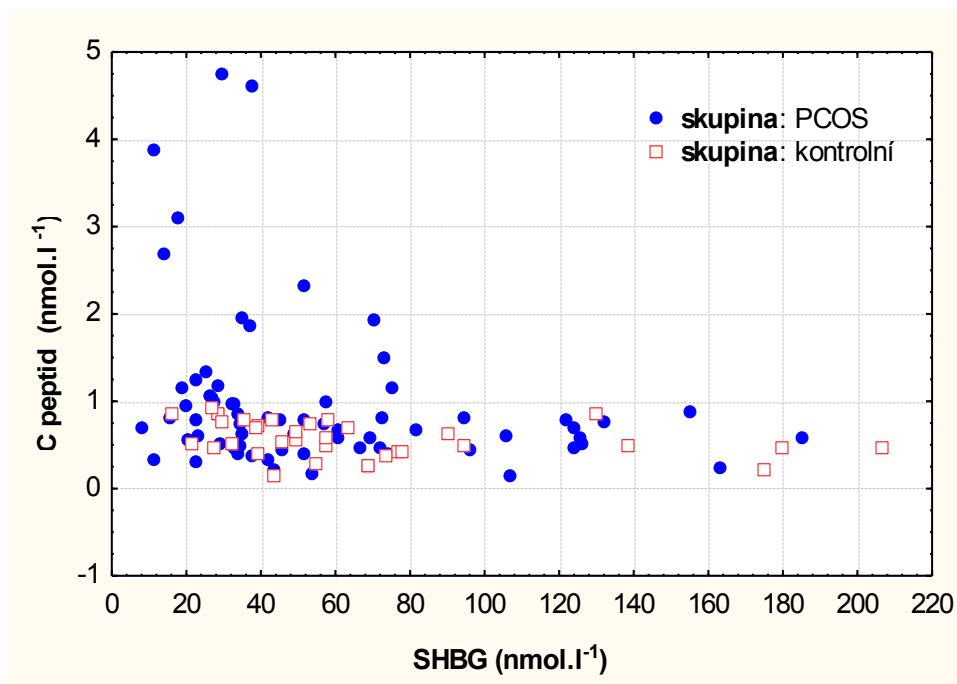




Obr. 31 Korelační graf mezi SHBG a TAG



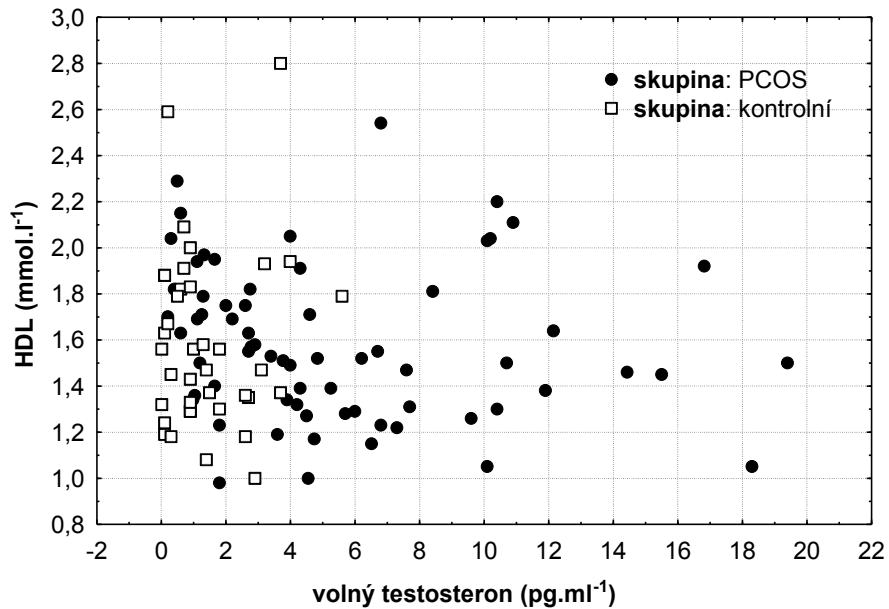
Obr. 32 Korelační graf mezi SHBG a C peptidem u PCOS a kontrol



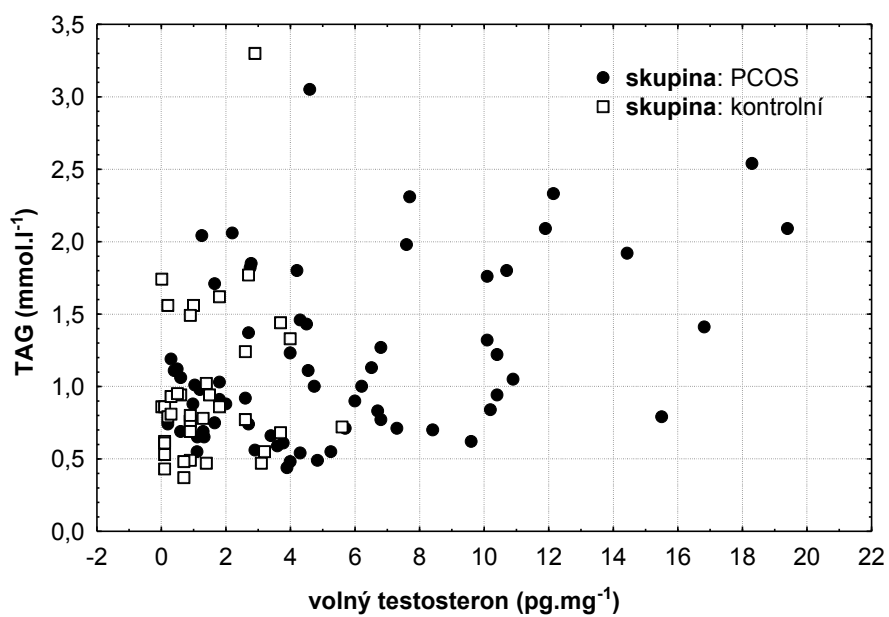
Hledali jsme korelace mezi androgeny a antropometrickými ukazateli – statisticky významný vztah jsme u žen s PCOS neprokázali, z metabolických

parametrů koreloval volný testosteron negativně statisticky významně s HDL a TAG (Obr. 33, 34).

Obr. 33 Korelační graf mezi volným testosteronem a HDL cholesterolem



Obr. 34 Korelační graf mezi volným testosteronem a TAG



Pro DHEAS jsme ve skupině žen s PCOS našli statisticky významný vztah k hladinám celkového a volného testosteronu, stejný vztah platil i ve skupině kontrolních žen.

Skupina žen s PCOS se od kontrol v hodnotách DHEAS nelišila.

Hladiny androstendionu byly sice u žen s PCOS ve srovnání s kontrolní skupinou statisticky významně vyšší, korelace s antropometrickými ani metabolickými parametry jsme však nenašli.

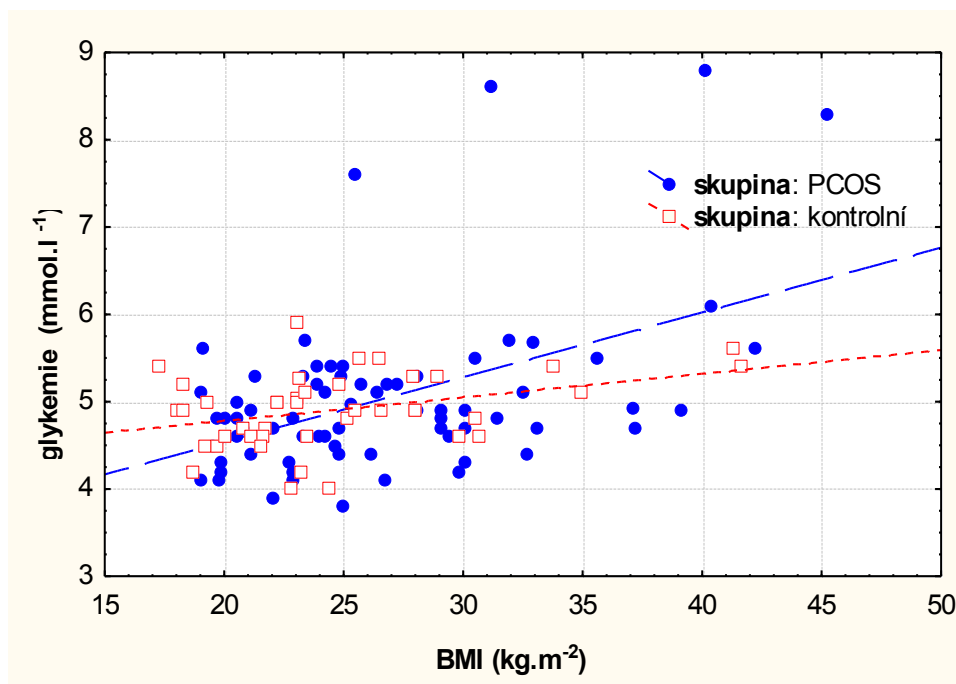
U kontrolní skupiny jsme našli statisticky významné korelace mezi BMI a TAG, lačnou glykemií a C peptidem, negativní byla korelace BMI s HDL cholesterolem, stejné korelace pak platily i pro obvod pasu.

Poměr pas/boky vykazoval u kontrolní skupiny statisticky významnou negativní korelaci jen s HDL cholesterolem.

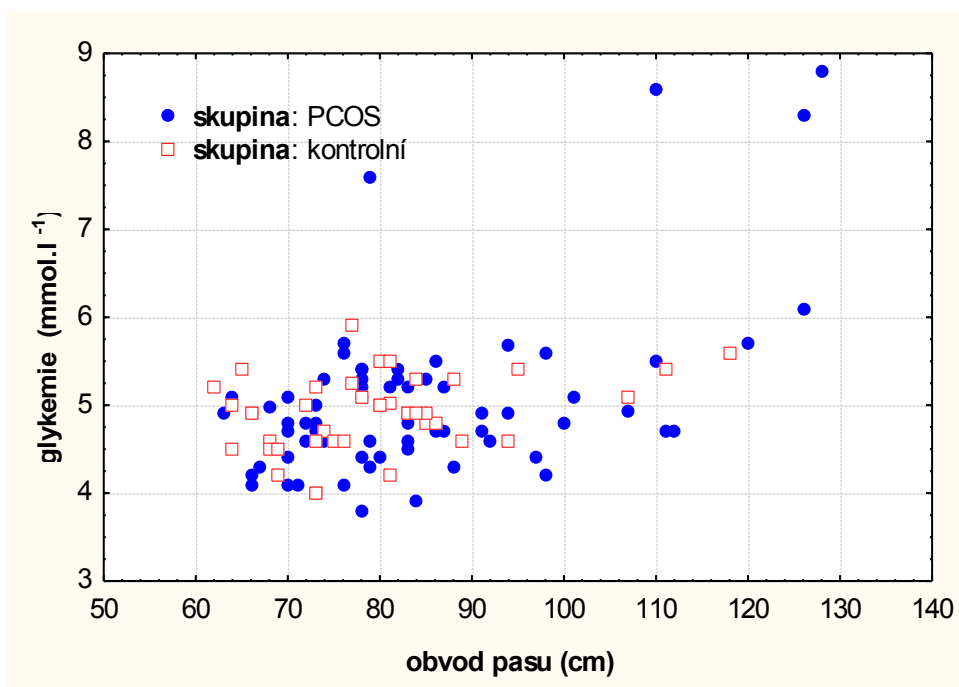
Z metabolických parametrů se snižovala hodnota HDL cholesterolu u kontrolních žen statisticky významně mimo rostoucí BMI, obvod pasu, pas/boky i s rostoucí hodnotou celkového cholesterolu, TAG a C peptidem.

U lačné glykemie jsme pozitivní korelaci prokázali pro vztah k BMI, obvodu pasu a glykovanému hemoglobinu v obou sledovaných skupinách (Obr. 35, 36 37).

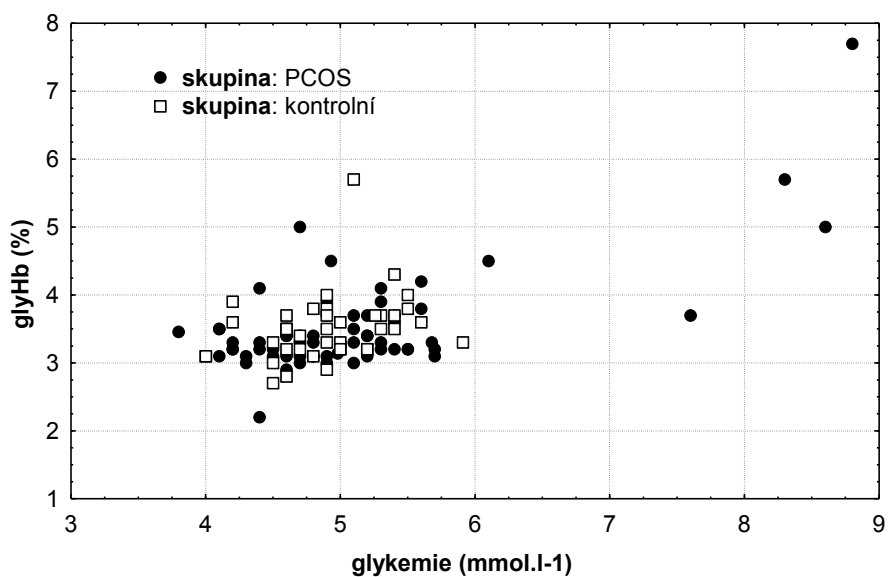
Obr. 35 Korelační graf mezi glykemií a BMI



Obr. 36 Korelační graf mezi glykemií a obvodem pasu



Obr. 37 Korelační graf mezi glykemií a glykovaným hemoglobinem



## 5 DISKUSE

Naše studie nenalezla u žen s PCOS vyšší BMI ve srovnání se zdravými kontrolami, průměrná hodnota BMI byla pro ženy s PCOS v mezích mírné nadváhy (26,76 kg.m<sup>-2</sup>), kontrolní skupina měla průměrné BMI při horní hranici normy (24,73 kg.m<sup>-2</sup>). Rozdíl nebyl statisticky významný, z hlediska věku byly obě skupiny v naší práci srovnatelné ( $p = 0,919$ ).

Podobné výsledky hodnot BMI se objevují v literatuře evropské – průměrné BMI žen s PCOS v Anglii je 25 kg.m<sup>-2</sup> (Balen et al. 1995), ve Finsku 28 kg.m<sup>-2</sup> (Taponen et al. 2004), 28 kg.m<sup>-2</sup> v Itálii (Carmina et al. 2006).

Naše výsledky jsme srovnali s vybranými studiemi z české a zahraniční literatury (Tab. 22).

Tab. 22 Srovnání BMI ve vybraných studiích

Studie rok dg. kritéria stát	Šarapatková 2011 Rott. ČR	Vrbíková 2003 NIH ČR	Vrbíková 2005 Rott. ČR	Vrbíková 2007 Rott. ČR	Carmina 2003 NIH Itálie	Ehrmann 2005 NIH USA	Apridonidze 2005 NIH USA
BMI kg.m <sup>-2</sup>	26,76	29,2 0,001	23 <0,001	27,5	29,7 <0,001	36,2 <0,001	33,7/39,3* <0,001/<0,001
Věk roky	31,6	30,7	24 <0,001	27,4 <0,001	25,8 <0,001	28,7 0,002	29,1/31* 0,008/0,549

Rott. – diagnostická kritéria dle Rotterdamského konsenzu

NIH – diagnostická kritéria dle National Institute of Health

\*hodnota BMI u žen bez metabolického syndromu/s metabolickým syndromem

Červeně jsou označeny statisticky významné rozdíly ve vztahu k souboru Šarapatková 2011.

Práce Vrbíkové et al. (2005) týkající se metabolického syndromu u mladých žen s PCOS dle Rotterdamského konsenzu nachází u skupiny 69 žen s PCOS průměrné BMI 23 kg.m<sup>-2</sup>, tedy ženy s PCOS byly štíhlejší než v naší studii ( $p < 0,001$ ), stejně tak i ženy kontrolní skupiny (průměrné BMI 21,9 kg.m<sup>-2</sup>). V této práci byly rozdíly v BMI mezi oběma skupinami statisticky signifikantní.

Výrazně nižší hodnoty BMI u obou skupin v této studii Vrbíkové et al. jsou podle našeho názoru ovlivněny náběrem žen do obou skupin – v naší práci měly ženy v kontrolní skupině i ženy s PCOS vyšší hmotnost, ale také byly podstatně starší - průměrný věk žen s PCOS u nás byl 31,6 let, v její skupině jen 24 let, stejně tak kontroly u nás měly průměrně 31,2 let, ve skupině Vrbíkové et al. 23,8 let. Rozdíl ve věku mezi soubory žen s PCOS i kontrolami ve srovnání s naší prací byly statisticky významné, stejně tak statisticky významný rozdíl byl i v zjištěném BMI mezi oběma studiemi, použita byla stejná diagnostická kritéria.

Vyšší věkovou kategorii v naší ordinaci si vysvětlujeme tím, že k vyšetření jsou odeslány ženy až v době, kdy si přejí po fázi užívání hormonální antikoncepce těhotenství a po jejím vysazení mají oligomenorheu/amenorheu nebo potíže s fertilitou.

I další provedené studie ukazují na narůstající hmotnost v průběhu života žen. V české studii (Vrbíková et al. 2003), která se zabývala kardiovaskulárními rizikovými faktory u mladých žen s PCOS, bylo sledováno 50 žen s PCOS a 335 kontrol, obě skupiny byly věkově srovnatelné s našimi pacientkami (průměrně 30,7 roků u žen s PCOS a 29,9 roků u kontrol,  $p = 0,353$  resp.  $p = 0,169$ ).

Ženy s PCOS v této práci měly vyšší hmotnost s průměrným BMI 29,2 kg.m<sup>-2</sup> ve srovnání s naší studií, kontrolní skupina pak odpovídala našemu sledování s průměrným BMI při horní hranici normy (24,1 kg.m<sup>-2</sup>  $p = 0,473$ ).

Rozdíly v BMI u žen s PCOS mezi prací Vrbíkové et al. (2003) a naší při srovnatelném věku byly statisticky významné.

Vyšší BMI u žen s PCOS v této studii Vrbíkové et al. vidíme v použití kritérií podle NIH z 1990, podle kterých jako PCOS jsou podle řady literárních prací diagnostikovány ženy s výraznějšími metabolickými odchylkami a s více vyjádřeným syndromem při vyšším stupni obezity.

Naše ženy, u nichž jsme k diagnóze použili kritéria Rotterdamského konsenzu, byly štíhlejší a v souhlasu s literárními údaji při použití těchto kritérií se nachází méně výrazné patologie v metabolických parametrech a ženy mají nižší BMI.

Nepřekvapuje, že ženy s PCOS z práce Vrbíkové et al. (2003) při srovnání s populací kontrol, která byla vybrána z randomizovaně selektovaného 1 % vzorku z 9ti oblastí v České republice jako součásti sledování rizik kardiovaskulárních

chorob (Cífková et al. 2000), se svým BMI statisticky významně od kontrolní skupiny lišily.

V další studii Vrbíkové et al. (2007) týkající se inzulínové rezistence byl soubor 244 žen s PCOS podle Rotterdamských kritérií průměrného věku 27,4 let a s BMI průměrně 27,5 kg.m<sup>-2</sup> – tedy v pásmu nadváhy podobně jako jsme našli v naší studii (v BMI mezi touto skupinou a našimi ženami nebyl statisticky významný rozdíl), po stránce věku byly ženy ze studie Vrbíkové statisticky významně mladší ( $p < 0,001$ ).

Naše hodnoty BMI jsme srovnali také s evropskými studiemi.

Carmina a Legro et al. srovnávali BMI u žen s PCOS v Itálii a USA. Šlo o 343 žen s PCOS v USA průměrného věku 28,1 let s vysokým BMI 40,3 kg.m<sup>-2</sup>, poměr pas/boky 0,85 a 301 sicilských žen s PCOS průměrného věku 25,8 let s BMI 29,7 kg.m<sup>-2</sup>, poměr pas/boky 0,83. Signifikantní rozdíl v BMI mezi oběma skupinami nepřekvapuje (Carmina et al. 2003).

Pokud srovnáme věk a BMI sicilských žen s naší skupinou, zjistíme, že statisticky významně mladší Italky měly rovněž statisticky významně vyšší hmotnost než Češky v naší studii, zachyceny byly ale ženy se závažnějším metabolickým profilem při použití kritérií dle NIH. Průměrné BMI z práce Carminy odpovídá české studii Vrbíkové et al. (2003), v níž však české ženy byly statisticky významně starší.

Řada studií uvádí významně vyšší BMI u žen s PCOS v USA, kde se pohybuje kolem 35–38 kg.m<sup>-2</sup> resp. až 42 kg.m<sup>-2</sup>, tedy v pásmu výrazné obezity, část žen je morbidně obézních.

Mimo již citovanou studii Carminy ve studii Ehrmanna et al. (2005) byly ženy s PCOS věkově mladší než naše (průměr 28,7 let,  $p 0,002$ ), jejich BMI však byl statisticky významně vyšší (36,2 kg.m<sup>-2</sup>)  $p < 0,001$ , byla použita diagnostická kritéria dle NIH.

Další studií z USA (Apridonidze et al. 2005) jsou ženy s PCOS, kdy skupina žen bez metabolického syndromu byla věkově statisticky významně mladší ve srovnání s ženami v naší práci (29 oproti našim 31,6 let,  $p 0,008$ ), ženy s metabolickým syndromem pak byly věkově srovnatelné (31 versus našich 31,6 let).

Naše ženy s PCOS jsou výrazně štíhlejší oproti oběma skupinám z USA (BMI v této americké studii je u žen s PCOS bez metabolického syndromu 33,7 kg.m<sup>-2</sup> a u žen s tímto syndromem 39,3 kg.m<sup>-2</sup>, u nás 26,76 kg.m<sup>-2</sup>), a to statisticky významně.

Ze srovnání je patrné, že naše věkově srovnatelné ženy byly oproti Američankám štíhlejší a neměly metabolický syndrom, byly štíhlejší i v porovnání s americkým souborem žen významně mladších a bez metabolického syndromu.

V americké studii DeUgartové et al. (2005) mají ženy s PCOS ve věku srovnatelném s naší studií BMI  $36,4 \text{ kg.m}^{-2}$  a poměr pas/boky 0,84 – což oboje jsou rozdíly statisticky významné ( $p < 0,001$ ).

Americká studie Talbottové et al. (1998) rozdělila ženy s PCOS a kontroly do věkových kategorií.

Její ženy s PCOS ve věku 19–25 let měly BMI  $27,1 \text{ kg.m}^{-2}$ , kontroly pak  $25,7 \text{ kg.m}^{-2}$ . Pacientky věkově srovnatelné s našimi (25–34 let) pak měly statisticky významně vyšší BMI  $28,7 \text{ kg.m}^{-2}$  i poměr pas/boky 0,82.

Stejně staré kontrolní ženy odpovídaly naší skupině ( BMI  $25,7\text{--}26,9 \text{ kg.m}^{-2}$ , poměr pas boky byl 0,73–0,8).

Tato studie vybočuje z výsledků jiných amerických prací nízkým BMI žen s PCOS. Domníváme se, že to je dáno způsobem výběru probandek (telefonický pohovor, užívání poměru LH:FSH jako diagnostického kritéria).

Výsledky BMI a parametrů viscerální obezity většiny amerických studií se výrazně liší od evropských výzkumů a odrážejí obezitu obecné populace v USA, která se pak promítá i do stupně obezity žen s PCOS.

Je nutné si také uvědomit, že americké práce zahrnují různé etnické skupiny včetně afroameričanů a Hispánců. Jde tedy o populaci etnicky různorodou, zatímco námi sledovaná skupina byla homogenní. K tomuto je nutno přihlížet při srovnávání výsledků provedených studií.

Náš kontrolní soubor žen nebyl velký, nicméně při srovnání se skupinou kontrol z populačního vzorku (Cífková et al. 2000) odpovídal věkem i svým průměrným BMI. Z toho usuzujeme, že námi vybraný kontrolní vzorek je v uvedených parametrech reprezentativní.

V naší práci jsme také srovnávali procento žen s PCOS, které měly nadváhu nebo byly obézní – šlo celkem téměř o polovinu – a to 51,4 %, obézních bylo 26,4% necelá polovina žen s diagnózou PCOS měla normální hmotnost (48,6 %).

U populace kontrolní byla nadváha v 14,3 %, obezita s BMI nad  $30 \text{ kg.m}^{-2}$  ve 23,8 %, normální hmotnost mělo 61,9 % kontrol.



Stejně jako se obě skupiny nelišily v BMI, tak ani procento žen s nadváhou a obezitou nebylo ve skupině žen s PCOS statisticky významně vyšší ( $\chi^2 = 2,66$ , odpovídající  $p = 0,264$ ) oproti kontrolní skupině.

Carmina našel v populaci žen s PCOS ze Sicílie 38 % s BMI nad 30 kg.m<sup>-2</sup>, skupina PCOS z USA pak měla obezitu nad tuto mez v 69 % případů.

Procento žen s PCOS s obezitou v naší práci je statisticky významně nižší oproti práci Carminy pro skupinu žen ze Sicílie, rozdíl si vysvětlujeme použitím kritérií dle NIH ve srovnávané práci.

Pokud vezmeme v úvahu literaturu, můžeme konstatovat, že údaje o procentu obezity u žen s PCOS se pohybují v poměrně širokém rozmezí 30–75 % (Ehrmann 2005), závisí na řadě faktorů (Evropa versus USA, použitá diagnostická kritéria, věk probandek).

Se zvyšujícím se BMI rostou i hodnoty obvodu pasu a poměru pas/boky ukazující na hromadění tuku ve viscerální oblasti.

Mimo BMI jsme srovnávali i naše nálezy dokumentující stupeň abdominální obezity – a to obvod pasu a poměr pas/boky.

Tab. 22 Srovnání obvodu pasu a poměru pas/boky u žen s PCOS ve vybraných studiích

Studie	Šarapatková	Vrbíková	Vrbíková	Vrbíková	Carmina	Ehrmann	Apridonidze
rok	2011	2003	2005	2007	2003	2005	2005
dg.	Rott.	NIH	Rott.	Rott.	NIH	NIH	NIH
kritéria							
stát	ČR	ČR	ČR	ČR	Itálie	USA	USA
BMI kg.m <sup>-2</sup>	26,76	29,2 0,001	23 <0,001	27,5	29,7 <0,001	36,2 <0,001	33,7/39,3* <0,001/<0,001
Věk roky	31,6	30,7	24 <0,001	27,4 <0,001	25,8 <0,001	28,7 0,002	29,1/31* 0,008/0,549
Obvod pasu cm	84,4	–	74	81,7/94,8*	–	103,6	–
Poměr pas/boky	0,79	–	–	–	0,83 $p < 0,001$	–	–

Rott. – diagnostická kritéria dle Rotterdamského konsenzu

NIH – diagnostická kritéria dle National Institute of Health

\* ženy s inzulinorezistencí

Průměrné hodnoty obvodu pasu byly u žen s PCOS i kontrol v naší studii v normě a obě skupiny se v tomto ukazateli statisticky významně nelišily.

V americké studii Apridonidzeho ženy věkově srovnatelné s naší skupinou měly až v 85 % obvod pasu nad 88 cm, jiné americké studie uvádějí 67 % žen s PCOS s obvodem pasu nad normu. Ve studii Ehrmanna (2005) pak byl obvod pasu u žen s PCOS (podle NIH) dokonce v průměru 103,6 cm.

V naší studii mělo obvod pasu nad horní hranicí normy 27,1 % žen s PCOS a 14,6 % žen kontrolní skupiny, tedy mnohem méně než ve studiích z USA, což jsme očekávali i s ohledem na výrazně nižší průměrné BMI našich žen z obou skupin.

Studie Vrbíkové (2005) provedená u výrazně mladších českých žen, také za použití Rotterdamských kritérií pro diagnózu PCOS, našla obvod pasu průměrně 74 cm u žen s PCOS a 68,2 cm u kontrolní skupiny – jde o hodnoty výrazně nižší než ty, které jsme zjistili v naší práci (84,4 cm u PCOS a 79,4 cm u kontrol; průměrné hodnoty u obou souborů odpovídají normě, při testování získáme v obou případech statisticky významný rozdíl  $p < 0,001$ ). Tento výsledek souvisí s nižším BMI podstatně mladších žen Vrbíkové.

Lze tedy konstatovat, že podobně jako pro BMI je statisticky významný rozdíl ve stupni abdominální obezity hodnocené obvodem pasu mezi mladšími a staršími ženami s PCOS v ČR.

Pokud jsme se zabývali poměrem pas/boky, tak v naší studii mělo nad normu 11,6 % žen s PCOS, u kontrol to bylo 4,9 %. Obě skupiny se podobně jako v BMI a obvodu pasu v tomto parametru nelišily.

V porovnání s procentem žen s viscerální obezitou hodnocenou obvodem pasu se ukazuje citlivost poměru pas/boky nižší, neboť v naší studii podchytil méně jak polovinu žen s abdominálním hromaděním tuku v obou skupinách (u žen s PCOS mělo břišní obezitu podle obvodu pasu 27,1%, u kontrol pak mělo nad normu obvod pasu 14,6%) .

Pokud jsme srovnali tento ukazatel se studií Carminy a Legra (2003), pak naše ženy s PCOS měly průměrně poměr pas/boky 0,79, sicilské ženy s PCOS byly statisticky významně mladší (25,8 roků), ale měly průměrně poměr pas/boky 0,83 a americké ženy 0,85. Carmina prokázal statisticky významný rozdíl mezi

Američankami a ženami ze Sicílie. Pokud srovnáme výsledky s našimi, prokážeme mezi skupinami statisticky významný rozdíl. ( $p < 0,001$ ), zařazeny byly ženy s vyšším BMI podle kritérií NIH.

Celkově lze konstatovat, že ženy s PCOS v našich a evropských studiích jsou statisticky signifikantně štíhlejší než v USA, svou roli zde může hrát zejména ve srovnání s ČR i etnická různorodost americké populace.

Ve věku kol 30ti let mají české i evropské ženy s PCOS průměrné BMI v pásmu nadváhy. Data naší studie jsou konzistentní s výsledky u nás i v Evropě.

Také můžeme říci, že vyšší BMI najdeme u skupiny žen s PCOS, které byly diagnostikovány podle kritérií NIH z 1990 a která postihují ženy s těžšími symptomy nemoci a také s výraznějšími metabolickými odchylkami, to platí i pro ženy evropské (včetně ČR). Takto vybraná skupina žen pak může vykazovat statisticky významný rozdíl v BMI ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých žen.

I při použití kritérií NIH pro evropské ženy s PCOS mají americké ženy s PCOS vyšší BMI a také výraznější stupeň viscerální obezity.

Bylo opakovaně prokázáno, že s věkem stoupá BMI, a to jako u žen s PCOS, tak u kontrolní populace (Talbot et al. 1998).

Nárůst hmotnosti vede k hromadění tuku na břicho, což prokazuje statisticky významný vztah mezi BMI a ukazateli abdominální obezity (obvod pasu, poměr pas/boky), který jsme našli nejen u našich žen s PCOS, ale i u kontrolní skupiny. Výsledky souhlasí s uvedenými studiemi i při jejich srovnávání.

Podle ukazatelů břišní obezity lze říci, že v Evropě se ženy s PCOS od kontrol při použití kritérií Rotterdamského konsenzu nemusí výrazněji lišit. Pokud jsou zařazeny ženy podle kritérií NIH, které mají výraznější patologie, mohou se rozdíly oproti kontrolám prokázat.

I když se prokazují rozdíly v BMI a stupni břišní obezity u žen s PCOS ve vztahu k věku, k původu (USA versus Evropa), k etniku, je patrné, že samotná obezita ani podíl břišní obezity sama o sobě není příčinou PCOS. I pacientky štíhlé bez břišní obezity mají hyperandrogenemii/hyperandrogenismus a oligo/amenorheu.

To jen potvrzuje, že obezita sama o sobě PCOS nezpůsobuje, zhoršuje však jeho projevy.

Rozdíly mezi ženami s PCOS a kontrolní skupinou jsme hledali v parametrech lipidového spektra. Výsledky dostupných studií jsou v otázce patologie lipidového metabolismu u nemocných žen a zdravých kontrol nejednoznačné.

Tab. 22a Srovnání výsledků lipidového spektra žen s PCOS studie Šarapatkové s vybranými studiemi

	Šarapatková 2011 ČR	Carmina 2003 Itálie	Legro 2003 USA	Vrbíková 2003 ČR	Vrbíková 2005 ČR	Vrbíková 2007 ČR
TAG mmol/l	1,17	1,03**	1,76**	1,23	0,86	1,05/1,52*
LDL mmol/l	2,66	2,83	3,02**	3,37**	–	–
HDL mmol/l	1,57	1,25**	1,04**	1,16**	1,37**	1,61/1,23*

ženy bez IR/s IR\*

\*\* statisticky významný rozdíl s výsledky Šarapatková 2011

V naší studii jsme prokázali statisticky významný rozdíl v hladinách triglyceridemie (ženy s PCOS měly TAG zvýšené) a to i přesto, že hodnoty byly v mezích normy.

Průměrně měly ženy s PCOS v naší práci triglyceridémii  $1,17 \text{ mmol.l}^{-1}$ , 23,9 % mělo hladinu nad hranici normy. Ženy kontrolní skupiny měly průměrnou triglyceridémii  $1,01 \text{ mmol/l}$ , patologickou hodnotu mělo 9,3 % žen.

V dalších parametrech (celkový, HDL a LDL cholesterol) se obě skupiny nelišily, hodnoty byly v obou skupinách v referenčních mezích normy.

Nepotvrdili jsme tak práce, které naznačovaly, že ženy s PCOS mají vyšší celkový a LDL cholesterol ve srovnání se stejně starými kontrolami (Talbot et al. 1998). V hodnotách triglyceridemie tato studie stejně jako my prokázala statisticky významný rozdíl. Práce Talbotové hodnotila ženy starší (PCOS průměrného věku 35,3 a kontroly 36,7 roků), ženy měly ve skupině PCOS i kontrol vyšší BMI než naše

studie (PCOS 29,9 kg.m<sup>-2</sup>, kontroly 26,6 kg.m<sup>-2</sup>) a srovnatelný měly poměr pas/boky pouze u kontrol (průměrně u PCOS 0,83, u kontrol 0,76).

Rozdíly v lipidémii v této studii a naší práci mohou být ovlivněny způsobem náběru pacientek i užíváním estrogenní terapie u 16 % žen s PCOS a 20 % žen kontrolních, naše ženy žádnou terapii neměly.

Ve studii Carminy, Legra et al. (2003) měly ženy s PCOS na Sicílii statisticky významně nižší BMI oproti Američankám, překvapivě rozdíl v poměru pas/boky mezi oběma skupinami nebyl prokázán.

V lipidovém spektru tato práce prokázala rozdíl podobně jako my v triglyceridémii mezi studovanými skupinami, v LDL a celkovém cholesterolu rozdíl nebyl. Rozdíl byl prokázán i pro HDL cholesterol.

Hodnota triglyceridemie mezi našimi hodnotami u žen s PCOS (1,17 mmol.l<sup>-1</sup>) a ženami sicilskými (1,03 mmol.l<sup>-1</sup>) a americkými (1,76 mmol.l<sup>-1</sup>) se lišila (*p* = 0,040 resp. *p* < 0,001) – ve srovnání s Italkami měly naše ženy vyšší hodnoty a to i přesto, že byly štíhlejší. Tento rozdíl může být dán rozdílnou strukturou diety u nás a ve Středomoří.

Obéznější Američanky měly triglyceridemie výrazně vyšší již v oblasti patologických hodnot.

V práci Vrbíkové et al. z 2003 při sledování rizik kardiovaskulárních chorob se prokázal u žen s PCOS dle NIH, které byly statisticky významně obéznější než kontrolní skupina, statisticky významné rozdíly v hodnotách LDL a HDL cholesterolu. Rozdíly v triglyceridémii se v této práci ani při statisticky významném hmotnostním rozdílu žen s PCOS a kontrol neprokázaly (TAG u žen s PCOS 1,23, kontroly 1,11 mmol.l<sup>-1</sup>, výsledky jsou podobné jako v naší práci).

U žen s PCOS v citované studii se hodnoty LDL pohybovaly již v oblasti patologických hodnot – 3,37 mmol.l<sup>-1</sup>. Významný rozdíl mezi našimi ženami s PCOS (průměrný LDL 2,66 mmol.l<sup>-1</sup>; *p* < 0,001) u věkově srovnatelných skupin lze vysvětlit menším stupněm nadváhy a obezity u našich pacientek při použití Rotterdamských diagnostických kritérií, opět se potvrdilo, že kritéria podle NIH diagnostikují ženy s těžší formou onemocnění PCOS a také s výraznějšími metabolickými patologiemi.

U kontrolní skupiny byla hladina LDL podle našeho sledování 2,66 mmol.l<sup>-1</sup>, v uvedené práci pak 2,79 mmol.l<sup>-1</sup> – rozdíl v hodnotách mezi oběma kontrolními

populacemi není statisticky významný ( $p = 0,284$ ), hodnotíme ji jako doklad reprezentativnosti námi vybraného vzorku kontrol.

Práce Šindelky et.al. (2002), která sledovala menší skupinu žen s PCOS (celkem 22 žen s PCOS a 20 kontrol) a zaměřila se především na otázku působení inzulinu, žádné rozdíly v lipidovém spektru nezaznamenala a hladiny lipidů byly v mezích normy, stejně tak i hodnoty lačné glykemie. Rozdíly nebyly ani při rozdělení žen s PCOS na štíhlé a obézní s BMI nad  $30 \text{ kg.m}^{-2}$ .

Vrbíková et al. ve své práci z roku 2005 (Rotterdamská kritéria) našla významně nižší triglyceridemie – u žen s PCOS  $0,86 \text{ mmol.l}^{-1}$  a u kontrol  $0,79 \text{ mmol.l}^{-1}$ , obě skupiny se v tomto parametru nelišily, a to ani po adjustaci na BMI. Zvýšené hodnoty mělo jen 1,4 % kontrol a 5,8 % žen s PCOS. Šlo ale o mladé štíhlé ženy v obou sledovaných skupinách, významně se věkem i BMI lišících od našich skupin.

V práci z 2007 pak Vrbíková et al. zjistili u žen s PCOS, které nemají IR, triglyceridemie  $1,05 \text{ mmol.l}^{-1}$ , u PCOS s IR pak  $1,52 \text{ mmol.l}^{-1}$  – obě skupiny se v tomto parametru statisticky signifikantně lišily, významný byl i rozdíl po strážce BMI a věku od skupiny žen z práce z 2005.

Naše skupiny starších žen s vyšším BMI a obvodem pasu měly podle očekávání oproti uvedené studii Vrbíkové z 2005 TAG vyšší (i když v průměru v pásmu normy) a statisticky průkazně se mezi sebou lišily.

Pokud jsme naše výsledky triglyceridemie srovnali se studií sledující kardiovaskulární rizika žen s PCOS ve věku odpovídajícím našim pacientkám (Vrbíková et al. 2003), zjistili jsme, že ženy s PCOS podle kritérií NIH měly ve srovnání s naším souborem srovnatelné triglyceridemie (naše  $1,17$  versus Vrbíková et al.  $1,23 \text{ mmol.l}^{-1}$ , rozdíl nebyl statisticky významný ( $p = 0,417$ ) při statisticky významně rozdílné hmotnosti ( $29,2 \text{ kg.m}^{-2}$  versus  $26,76 \text{ kg.m}^{-2}$  v naší studii).

Srovnatelné byly triglyceridemie také v obou kontrolních souborech žen (průměr jejich studie byl  $1,11 \text{ mmol.l}^{-1}$ , naše kontroly  $1,01 \text{ mmol.l}^{-1}$ ,  $p = 0,334$ , rozdíl není významný),

V práci Vrbíkové et al. (2003) se statisticky významný rozdíl v hodnotách TAG mezi ženami s PCOS a kontrolami neprokázal i přes statisticky významný rozdíl v BMI mezi oběma skupinami. Pokud bychom ale její skupinu žen s PCOS srovnali statisticky s TAG kontrol naší skupiny, která byla velmi nízká, statisticky významný

rozdíl se prokáže (PCOS u Vrbíkové et al. 1,23 mmol.l<sup>-1</sup> versus naše kontroly 1,01 mmol.l<sup>-1</sup>, rozdíl mezi těmito skupinami je statisticky významný  $p = 0,040$ ).

Ve srovnání s výsledky americké studie Apridonidze et al. (2005) se opět ukazuje rozdíl mezi ženami našich souborů, které jsou celkově štíhlejší a mají menší obvod pasu, a souborem v USA, kde triglyceridemií nad normu 1,69 mmol.l<sup>-1</sup> mělo 35 % žen s PCOS, u nás 23,9%, rozdíly byly statisticky významné.

Lze konstatovat, že i u žen s PCOS je nižší BMI i stupeň abdominální adipozity spojen s nižší triglyceridemií. Tuto korelaci jsme prokázali v naší práci i v kontrolní skupině.

Samotná obezita a hromadění viscerálního tuku však u žen s PCOS zvýšené triglyceridemie nevysvětluje, neboť při srovnání s kontrolami můžeme prokázat při srovnatelných antropometrických parametrech statisticky významný rozdíl v TAG oproti zdravým kontrolám.

Rozporné nálezy se pak týkají HDL cholesterolu – typicky bývá u dyslipidemií spojených s metabolickým syndromem sniženy, nicméně práce provedené u žen s PCOS a to i těch, které mají nadváhu nebo jsou obézní, přináší nejednoznačné výsledky.

V naší studii jsme rozdíly v hodnotách HDL cholesterolu mezi oběma skupinami nezaznamenali. Statisticky významnou korelaci u žen s PCOS jsme našli mezi BMI a TAG, pro HDL jsme korelaci neprokázali.

Snížené hladiny HDL cholesterolu pod 1,3 mmol.l<sup>-1</sup> dle doporučení ATP III (1997) mělo u nás 20,9 % kontrolní skupiny a 21,1 % žen s PCOS. Při tom průměrné hodnoty HDL cholesterolu byly poměrně vysoké - 1,57 mmol.l<sup>-1</sup> u kontrol i žen s PCOS.

S ohledem na relativní štíhlost sledovaných žen s PCOS podle Vrbíkové et al. (2005) i jejich nižší věk je poněkud překvapivé relativně vysoké procento kontrolních žen se sníženou hladinou HDL cholesterolu pod 1,29 mmol.l<sup>-1</sup> – 24,6%, u žen s PCOS to bylo 34,8 %. Průměrné hodnoty v obou skupinách byly v její práci 1,48 mmol.l<sup>-1</sup> u kontrol a 1,37 mmol.l<sup>-1</sup> u žen s PCOS, rozdíly mezi skupinami nebyly statisticky významné. Při srovnání těchto výsledků s našimi daty byl statisticky významný rozdíl u žen s PCOS ( $p < 0,001$ ), kontroly se v HDL nelišily ( $p = 0,155$ ).

Přestože námi sledované ženy s PCOS byly výrazně starší a měly vyšší BMI, měly paradoxně oproti této práci Vrbíkové statisticky významně vyšší hodnoty HDL cholesterolu.

Další studie Vrbíkové et al. (2003) sledující kardiovaskulární rizika naopak zaznamenala statisticky významné snížení hladin HDL cholesterolu mezi kontrolami a ženami s PCOS diagnostikovanými podle kritérií NIH.

Hodnoty HDL cholesterolu u kontrolní skupiny Vrbíkové et al. byly srovnatelné s našimi (1,54 mmol.l<sup>-1</sup>;  $p = 0,650$ ), ženy s PCOS pak měly průměrný HDL cholesterol již patologický (1,16 mmol.l<sup>-1</sup>), což je výrazně nižší hodnota, než jakou jsme zaznamenali my ( $p < 0,001$ ). Rozdíl si vysvětlujeme výrazně vyšším BMI u skupiny žen s diagnózou PCOS podle kritérií NIH.

Podle americké studie Apridonidze et al. (2005) v jeho souboru žen s PCOS byly snížené hodnoty HDL cholesterolu až v 68 % případů, šlo o výrazně obézní ženy s viscerální obezitou charakterizovanou obvodem pasu nad 88 cm.

Práce Legra et al. (2001) prezentovala výsledky sledování výskytu dyslipidémie u žen s PCOS, které byly rozděleny na štíhlé a obézní a srovnány s kontrolami (Tab. 23).

Tab. 23 Metabolismus tuků a cukrů u žen s PCOS (Legro et al. 2001)

	PCOS štíhlé	Kontroly štíhlé	PCOS obézní	Kontroly obézní
BMI kg.m <sup>-2</sup>	23,1	23	37	32
Věk roky	25	29	28	32
Poměr pas/boky	0,76	0,75	0,85	0,79
Glykemie mmol/l	4,61	4,55	4,94	4,83
Celk.chol.mmol/l	4,69	4,04	5,15	4,51
LDL mmol/l	2,98	2,28	3,37	3,03
HDL mmol/l	1,17	1,11	0,91	0,80
TAG mmol/l	1,16	1,19	2,19	1,58

červeně – statisticky významný rozdíl

V práci Legro et al. (2001) prokázali u žen s PCOS statisticky zvýšené hodnoty celkového a LDL cholesterolu bez ohledu na přítomnost obezity. Obézní ženy s PCOS měly ve srovnání s obézními kontrolami signifikantně vyšší TAG.



Paradoxně našel u obézních žen s PCOS signifikantně vyšší HDL cholesterol než u kontrolních obézních žen. Při adjustaci na věk a BMI byly hodnoty HDL u všech žen PCOS oproti kontrolám statisticky významně vyšší.

V absolutních číslech byly hodnoty HDL všech žen, ať již s PCOS nebo kontrol bez ohledu na BMI, patologicky snížené, což je nepochybně zajímavý náález, zejména u štíhlých žen v obou skupinách.

Statisticky signifikantní rozdíl prokázala i Vrbíková et al. (2005) mezi PCOS skupinou českých a amerických žen z práce Apronidze et al. (2005).

Pokud vezmeme v úvahu výsledky dvou studií Vrbíkové et al. a studii americkou a srovnáme je s vlastními výsledky, můžeme konstatovat, že se vzrůstajícím BMI lze u žen s PCOS očekávat patologické lipidové spektrum.

I v naší studii jsme prokázali korelaci mezi BMI a parametry lipidového spektra – u žen s PCOS pro celkový a LDL cholesterol a triglyceridy, u kontrolní skupiny pak se vzrůstajícím BMI statisticky významně rostly hodnoty triglyceridů, negativní vztah byl k HDL cholesterolu. Tím se lišily kontroly od žen s PCOS, u nichž hladina HDL s BMI negativní vazbu neměla.

I v literatuře se objevují v hodnocení HDL u žen s PCOS nejednoznačné výsledky a uvádí se i protektivní vliv vyšších hladin HDL u těchto žen z hlediska kardiovaskulárních chorob.

Ještě citlivějším parametrem než BMI se jeví ukazatelé stupně viscerální obezity – a to obvod pasu, resp. poměr pas/boky.

Tyto parametry statisticky významně negativně korelují s HDL cholesterolem nejen u žen s PCOS, ale i u kontrolní skupiny.

Samotný obvod pasu je i podle našich výsledků v soulase s literaturou dostatečným ukazatelem viscerální obezity a dobře koreluje u skupiny vyšetřované i kontrolní s hodnotami nejen HDL cholesterolu, ale i triglyceridemií.

Bez ohledu na ev. přítomnost PCOS je tedy jak hodnota HDL cholesterolu, tak i triglyceridemie závislá na stupni viscerální obezity.

I přes vztah těchto parametrů ke stupni viscerální obezity jsme prokázali statisticky významný rozdíl v triglyceridemii mezi ženami s PCOS a zdravými se srovnatelným BMI i obvodem pasu a poměrem pas/boky.

To vše ukazuje na vliv jiných faktorů na lipidové spektrum žen s PCOS než jakým je prostá abdominální obezita.

Rozdíly v hodnotách TAG mezi PCOS a kontrolami byly nalezeny mezi ženami s PCOS s IR a bez ní (Vrbíková et al. 2003) .

Proto jsme ještě rozdělili soubor žen s PCOS na ty, které měla hodnoty C peptidu zvýšené a u nichž jsme tedy mohli předpokládat IR a jejich hodnoty lipidového profilu ve srovnání s ženami s PCOS, které měly C peptid v normě,

Zvýšené hodnoty C peptidu mělo celkem jen 9 žen (12,5 %), rozdíly v lipidovém spektru, androgenemii (celkový a volný testosteron, androstendion) jsme oproti ženám s normální hodnotou C peptidu neprokázali. SHBG se blížil statistické významnosti. Myslíme si, že k posouzení rozdílů by bylo třeba získat větší skupinu žen s předpokladem IR.

K charakteristikám metabolického syndromu patří hyperglykemie nalačno. Naše ženy s PCOS i kontrolní se v tomto parametru pohybovaly v normě, průměrné hodnoty glykemie byly  $5,04 \text{ mmol.l}^{-1}$  u PCOS a  $4,91 \text{ mmol.l}^{-1}$  u kontrol. Rozdíly mezi oběma skupinami nebyly statisticky významné.

Celkově 11,3 % žen (to je 8 žen) s PCOS mělo glykemie nalačno nad normu  $5,6 \text{ mmol.l}^{-1}$ , u kontrol to bylo 2,4 % (pouze 1 žena).

Stejně výsledky našly i jiné studie.

Vrbíková et al. (2007) ve své studii našli jen 1 ženu kontrolní skupiny s lačnou hyperglykemií (1,4 %), ve skupině PCOS tuto abnormitu neprokázali. Také neprokázali statisticky významný rozdíl v glykemiích mezi kontrolami a ženami s PCOS.

Ve studii DeUgarteové se skupina žen s PCOS od kontrol v hodnotách lačné glykemie rovněž nelišila. Její ženy s PCOS byly mladší (27,4 roky), kontroly byly statisticky významně starší (36,5 roků). Skupiny se lišily statisticky významně v BMI (PCOS  $36,4 \text{ kg.m}^{-2}$  a kontroly  $27,8 \text{ kg.m}^{-2}$ , poměr pas boky se lišil také statisticky významně (PCOS 0,84, kontroly 0,8). Lačná glykemie byla o žen s PCOS průměrně  $4,83 \text{ mmol.l}^{-1}$ , u kontrol  $4,97 \text{ mmol.l}^{-1}$ . I přes významný rozdíl v BMI i stupni viscerální obezity byly lačné glykemie v obou skupinách srovnatelné.

Lačná hyperglykemie není kupodivu častým nálezem ani u výrazně obézních amerických žen. Apridonidze et al. (2005) ji našli jen u 3,8 % svého souboru.

Také soubor Vrbíkové et al. (2003) ve studii kardiovaskulárních rizik nenalezl statisticky významné rozdíly v hodnotách lačných glykemií, a to i při statisticky významném rozdílu v BMI mezi oběma skupinami.

V souhlasu s provedenými studiemi plyne, že snaha použít stanovení lačné glykemie jako jednoduchého parametru k diagnóze poruchy tolerance cukrů a IR (Carmina et al. 2004) místo pracnějšího a také náročnějšího provedení orálního glukózového tolerančního testu, není schůdná. ADA (American Diabetes Association) navrhovala hodnoty 6,11–6,99 mmol.l<sup>-1</sup>. Proti tomuto stály argumenty, které poukazovaly na to, že dříve než dojde k vzestupu glykemie nalačno, je porušena sekrece inzulínu po stimulaci.

Vrbíková et al. 2007 našli u 12,3 % souboru zvýšenou glykemií nalačno, provedením oGTT se prokázala PGT v 6ti případech, DM 2. typu u 1 pacientky. Ve studii z roku 2003 (Vrbíková et al.) nenalezli u pacientek s poruchou glukózové tolerance dle WHO žádnou, která by odpovídala kritériím ADA. Naopak 2 pacientky s hyperglykemií nalačno měly normální oGTT.

Legro provedl studii u 71 žen s PCOS (klasifikace dle NIH) a 23 kontrol. U všech provedl orální glukózový toleranční test (oGTT). Pokud srovnáme jeho výsledky s našimi, zjistíme, že skupina amerických kontrol byla starší než naše ženy (36,17 let), měla jen mírně vyšší BMI (29,25 kg.m<sup>-2</sup>, poměr pas/boky 0,79).

Skupina amerických žen s PCOS, které měly oGTT v normě, měla při průměrném věku 27,4 let vysoký průměrný BMI 35,69 kg.m<sup>-2</sup>, poměr pas/boky byl v mezích normy (0,82). Ženy s poruchou glukózové tolerance resp. DM pak při průměrném věku 29,56 let měly vyšší průměrný BMI 38,72 kg.m<sup>-2</sup> a vyšší poměr pas/boky 0,85. Celkově tedy autor při první návštěvě odhalil u 25 žen (ze 67, což je 37,3 %) poruchu glukózové tolerance a u 7 DM (10,4 %) – což je oboje vysoké procento, liší se od Vrbíkové et al (2007) a odráží komplikace vyššího stupně obezity amerických žen s PCOS.

Kupodivu starší kontrolní obézní ženy v americké práci neměly poruchu tolerance cukru.

Srovnali jsme průměrné hodnoty lačné glykemie u žen s PCOS v této práci s našimi a Vrbíkové et al. (2003) (Tab. 24). Statisticky významný rozdíl jsme našli mezi našimi ženami a oběma skupinami žen Legra et al. Průměrná lačná glykemie

žen bez PGT byla statisticky významně nižší, naproti tomu ženy s PGT měly průměrnou lačnou glykemií statisticky významně vyšší.

Přes uvedené rozdíly průměrných hodnot se domníváme, že z hodnot lačných glykemií nelze na poruchu metabolismu glukózy u jednotlivce usuzovat.

Tab 24 Srovnání hodnot lačné glykemie u žen s PCOS ve 3 studiích

	<b>Šarapatková</b> <b>2011</b>	<b>Vrbíková</b> <b>2003</b>	<b>Legro NGT</b> <b>2001</b>	<b>Legro PGT</b> <b>2001</b>
<b>lačná glykemie</b> <b>mmol.l-1</b>	5,04	5,18	<b>4,72</b>	<b>5,48</b>

NGT normální tolerance glukózy

PGT porucha tolerance glukózy

Červeně jsou označeny významné rozdíly vzhledem k Šarapatková 2011

V naší studii jsme v oblasti lačných glykemií 6,11 - 6,99 mmol.l<sup>-1</sup> nenalezli žádné ženy, pouze ve skupině s PCOS měly 4 ženy (5,6 %) hodnoty vyšší.

Na základě literárních údajů i vlastních výsledků souhlasíme se závěrem, že sledování lačné glykemie z hlediska pátrání po časných stádiích poruch glukózové tolerance resp. DM není přínosné a jde nepochybně o parametr z hlediska poruchy metabolismu cukrů velmi pozdní.

U žen s PCOS jsme sledovali i hodnoty glykovaného hemoglobinu – statisticky významný rozdíl jsme oproti kontrolám nenalezli.

Pokud jsme naše nálezy srovnali s prací Ehrmanna, pak ten u svých žen s PCOS (dle NIH), které byly navíc signifikantně mladší, ale dle BMI, obvodu pasu i poměru pas/boky výrazně obézní, našel u bílých žen průměrné hodnoty glykovaného hemoglobinu jižvpatologické - 5,1 resp. 5,3 % (šlo o 408 žen s resp. bez pozitivní rodinné anamnézy DM), což je ve srovnání s naší skupinou (glykovaný Hb průměrně 3,53 %) statisticky významně vyšší hodnota.

Glykovaný hemoglobin v práci Legra byl u žen s PCOS a normální tolerancí glukózy také patologický - 6 (%) (p < 0,001) a statisticky se lišil od kontrol s normálním oGTT, které byly obéznější a starší, ale glykovaný hemoglobin měly

průměrně statisticky významně nižší (5,3 %, nicméně i tato hodnota je patologická). V hodnotách lačné glykemie ani inzulínu mezi skupinami rozdíl nebyl.

Ukazuje to na vyšší glykemie žen s PCOS a to i přes to, že glykemie nalačno měly v normě. Průměrné glykemie žen s PCOS, které měly PTG nebo DM, byly při horní hranici normy (5,53 mmol.l<sup>-1</sup>).

Jak ženy kontrolní, tak pacientky s PCOS měly ovšem statisticky významně vyšší glykovaný Hb oproti oběma skupinám našich žen (PCOS průměrně 3,53 %, zdravé kontroly 3,5 %) ( $p < 0,001$ ). V hodnotách lačných glykemií mezi naším souborem a souborem z práce Legra et al. (2005) rozdíl nebyl.

Z hlediska dalšího vývoje glycidového metabolismu by bylo zajímavé sledovat dlouhodobě ženy z uvedené americké práce, a to jak kontrolní skupinu, tak pacientky s PCOS – jejich glykemie při patologické hodnotě glykovaného hemoglobinu musí být opakovaně vysoké.

Pro hodnocení sacharidového metabolismu a produkce inzulínu jsme provedli vyšetření hladin C peptidu.

Ten vzniká v ekvimolárním poměru s inzulínem po rozštěpení proinzulinu. Na rozdíl od inzulínu není metabolicky degradován játry. Jde tedy o parametr dobře korelující s hladinou inzulínu, který je v ambulantní praxi z hlediska nároků na zpracování vzorku, transport, svůj biologický poločas a laboratorní stanovení dobře dostupný.

Prokázali jsme signifikantně zvýšené hodnoty C peptidu u žen s PCOS oproti hodnotám u kontrolní skupiny. Při tom v hodnotách lačných glykemií ani v hodnotách glykovaného hemoglobinu jako ukazatele glykemií v dlouhodobějším časovém horizontu se obě skupiny žen nelišily.

Statisticky významný rozdíl v hodnotách C peptidu mezi ženami s PCOS a kontrolami prokázala i Vrbíková et al. (2007). Šlo o 244 žen s PCOS podle Rotterdamského konsenzu, ve věku průměrně 27,4 roku s BMI 27,5 kg.m<sup>-2</sup>, BMI bylo u žen s PCOS podobné jako v naší studii – 49,2 % bylo štíhlých, 22,9 % mělo nadváhu a 27,9 % bylo obézních.

U těchto žen autorka našla 40,2 % prevalenci IR u žen s PCOS za použití HOMA indexu. Při rozdělení podle BMI měly štíhlé ženy IR v 14,6 %, při nadváze resp. obezitě podle očekávání se procento IR zvýšilo na 42,5 resp. 71,8 %. Rozdíl

prevalence IR byl oproti zdravým kontrolám výrazný (7,2 %), kontroly ale byly výrazně štíhlejší (nadváha jen u 4 % a obezita u 10,5 %).

U žen s PCOS a IR byl C peptid  $1,36 \text{ mmol.l}^{-1}$ , u pacientek sensitivních pak byl statisticky významně nižší ( $0,69 \text{ mmol.l}^{-1}$ ). Rozdíly byly u žen s PCOS s IR a inzulinsektivních statisticky významné v hodnotách lačné glykemie i lačného inzulínu.

V našem souboru byla hodnota C peptidu u žen s PCOS  $0,99 \text{ mmol.l}^{-1}$ . Rozdíl v tomto parametru u žen s PCOS mezi naší studií a citovanou studií pro ženy inzulinrezistentní je statisticky významný ( $p = 0,002$ ). Při srovnání našich žen s PCOS a žen inzulinsektivních (Vrbíková et al. 2007) je rovněž statisticky významný ( $p = 0,001$ ).

Naše ženy tedy v průměru nedosahují tak vysokých hodnot C peptidu jako ženy s IR dle citované studie, hodnocené HOMA indexem, statisticky významně se od těchto žen liší. Mají ale současně statisticky vyšší hodnoty C peptidu než inzulinsektivní ženy z uvedené studie. Vysvětlujeme si tyto rozdíly vyšším počtem žen ve studii Vrbíkové et al..

V jiné práci se Vrbíková et al. (2005) zabývala výskytem metabolického syndromu u žen s PCOS a nenalezla statisticky významný rozdíl v hodnotách lačného inzulínu mezi kontrolami a ženami s PCOS. Šlo o studii s mladými ženami, normosteničky nebo ženy s mírnou nadváhou, zahrnuto bylo 69 žen s PCOS.

Šindelka et al. (2002) se věnovali otázce působení inzulínu u žen s PCOS s obezitou a s normální hmotností. Použili k vyšetření metodu euglykemického clampu. Výsledky prokázaly normální působení inzulínu u neobézních žen s PCOS, u žen s nadváhou a obezitou pak byla přítomna zhoršená inzulinová senzitivita. Ukázal se opět fakt, že efekt inzulínu v cílových tkáních je u obézních žen horší.

Výsledky se tedy lišily od závěrů Dunaifa et al. 1996 a Changa et al. (2005), kteří popsali inzulinorezistenci i u normosteniček s PCOS.

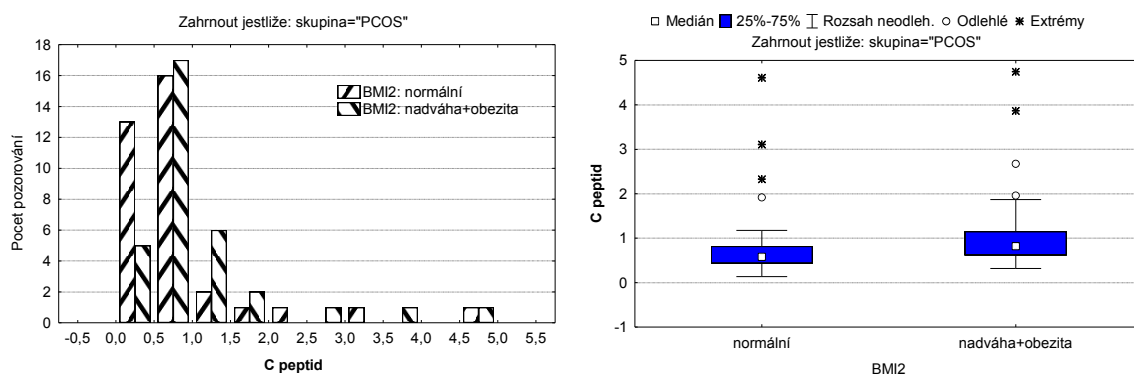
Studie DeUgarteové (2005) rozdělila věkově srovnatelné ženy s PCOS na inzulinorezistentní (PCOS-IR) a bez IR (PCOS –non – IR). Rozdíl mezi oběma skupinami žen byl statisticky významný pro BMI  $41,8 \text{ kg.m}^{-2}$  versus  $26,6 \text{ kg.m}^{-2}$ , poměr pas/boky ( $0,87$  versus  $0,79$ ). I při takto markantním rozdílu v antropometrických parametrech se skupiny v lačné glykemii statisticky významně

nelišily. Skupina žen bez inzulinorezistence pak byla svými antropometrickými parametry srovnatelná s našimi ženami s PCOS.

Celkově na základě všech výsledků lze dovodit, že ženy s PCOS pro udržení normoglykemie mají vyšší hodnoty C peptidu, což svědčí pro potřebu vyšší produkce inzulínu, což je nález opakovaně v literatuře doložený (Dunaif, Finegood 1996, Ehrmann et al. 1999, Legro et al. 1999).

Pokud rozdělíme naše ženy s PCOS na skupinu normosteniček s BMI do 25 včetně a ženy s nadváhou nebo obezitou, zjistíme C peptid pro ženy s nadváhou statisticky významně vyšší ( $p=0,014$ ) (Obr. 38).

Obr. 38 Hodnoty C peptidu u normosteniček a žen s nadváhou a obezitou



Tyto ženy s PCOS tedy mají oproti svým štíhlým protějškům se stejným onemocněním vyšší hladiny inzulínu, který potřebují pro udržení normoglykemií.

Rozdílné výsledky v průkazu IR mohou být podmíněny výběrem pacientek se syndromem s řadou stupňů fenotypických projevů. Nicméně jednoznačná byla vazba nadváhy a obezity a IR. V tomto případě je ale otázka, zda tyto nálezy nepatří jen k nadváze a obezitě jako takové.

Inzulinorezistence je jedním z rizikových faktorů pro rozvoj diabetes mellitus 2. typu.

Stále se diskutuje o prevalenci poruchy glukózové tolerance a DM u žen s PCOS – studie Legra uvádí u žen s BMI nad  $27 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$  10% s poruchou tolerance glukózy (PGT) a u 1,5 % žen s DM. Podobné výsledky uvádí Vrbíková et al. (2007) – při BMI  $26 \text{ kg}/\text{m}^2$  mělo 10 % poruchu tolerance glukózy a u 1% šlo o DM. Výrazný nárůst výskytu PGT a DM uvádí Legro s nárůstem BMI (nad  $32 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$  byla PGT u 30 %, resp. 7,5 % DM).

Opakovaně byly v některých pracích prokázány korelace mezi SHBG a inzulinorezistencí.

V naší práci jsme statisticky významný rozdíl v hodnotách SHBG mezi skupinou žen s PCOS a kontrolami neprokázali.

Statisticky významnou korelaci jsme však našli mezi hladinami SHBG a antropometrickými ukazateli (BMI, obvod pasu, pas/boky) u žen s PCOS, pro kontrolní skupinu žen jsme tento vztah neprokázali, a to i při srovnatelných antropometrických charakteristikách obou skupin.

Statisticky významně negativně korelovaly hladiny SHBG s hodnotami volného testosteronu v obou skupinách, stejně tak jsme prokázali statisticky významný vztah mezi SHBG a hladinami C peptidu v obou skupinách.

Z toho jsme v souhlasu s literárními údaji potvrdili, že hladiny SHBG jsou ovlivněny androgeny a že mají vztah k inzulinemii resp. inzulinorezistenci.

Přes uvedené významné rozdíly v parametrech ovlivňujících syntézu SHBG jsme ale nepotvrdili literární údaj o signifikantně snížených hodnotách SHBG u žen s PCOS.

Pokud srovnáme charakteristiku našeho souboru (BMI, obvod pasu, glykemie nalačno, HDL cholesterol, TAG) jako složky metablického syndromu a srovnáme s věkově srovnatelným souborem žen s PCOS (dle NIH) v práci Ehrmanna et al. (2006), nacházíme statisticky významné rozdíly – a to nejen v porovnání Američanek s metabolickým syndromem, ale i bez něj (Tab. 25).



Tab. 25 Srovnání charakteristik souboru žen s PCOS (Šarpatková 2011) a (Ehrmann et al. 2006)

	<b>ČR Olomouc</b>	<b>USA s metabol. sy.</b>	<b>USA bez metabol. sy.</b>
<b>Počet</b>	72	123	245
<b>Věk (roky)</b>	31,6	29,2	28,1
<b>BMI kg.m<sup>-2</sup></b>	26,76	40,4	33,8
<b>Obvod pasu cm</b>	84,43	112,7	97,9
<b>Poměr pas/boky</b>	0,79	0,91	0,86
<b>Lačná glykemie mmol.l<sup>-1</sup></b>	5,04	5,25	4,97
<b>Celkový chol. mmol.l<sup>-1</sup></b>	4,76	5,23	4,74
<b>HDL mmol.l<sup>-1</sup></b>	1,57	0,99	1,31
<b>TAG mmol.l<sup>-1</sup></b>	1,17	2,30	1,17
<b>LDL mmol.l<sup>-1</sup></b>	2,66	3,25	2,90

Červeně jsou označeny významné rozdíly vzhledem k Šarpatková 2011

Americké soubory žen se podle očekávání mezi sebou statisticky významně lišily v parametrech BMI, obvodu pasu, poměru pas/boky, ve všech parametrech lipidového spektra, v lačné glykemii a SHBG. Hodnoty celkového testosteronu byly srovnatelné. Autor tak uzavírá, že již v období 3. dekády života prakticky třetina žen s PCOS má vyvinutý metabolický syndrom, a to bez vztahu k rase a etniku. Spojovacím článkem mezi PCOS a metabolickým syndromem je pak hyperinzulinemie, kterou se obě jeho skupiny lišily.

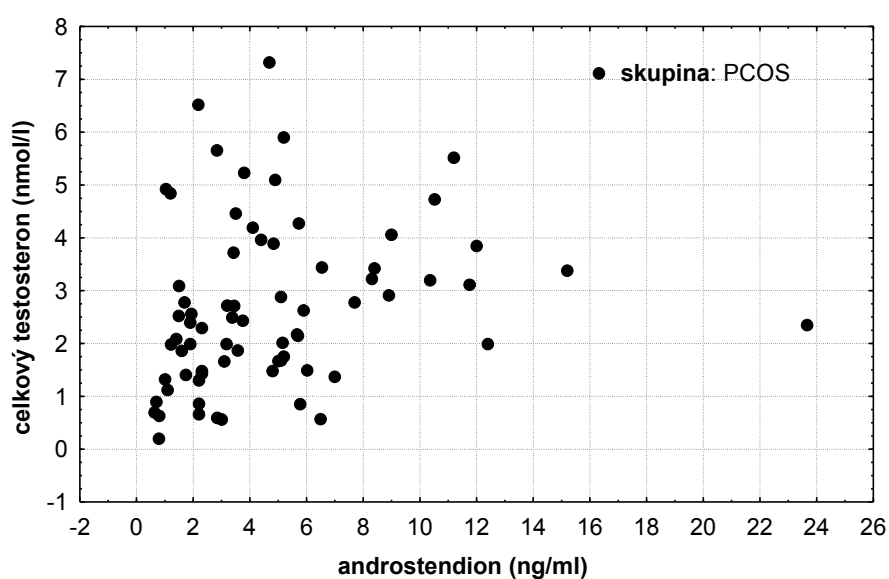
V naší práci tak vysokou četnost rozvinutého metabolického syndromu u žen s PCOS neprokazujeme.

Naše ženy s PCOS byly při srovnání s touto studií signifikantně starší a výrazně štíhlejší. Měly výrazně nižší obvod pasu i poměr pas/boky. Oproti ženám v USA bez metabolického syndromu měly kupodivu signifikantně vyšší lačnou glykemii. V parametrech lipidového spektra se pak jednoznačně lišily od žen v USA s metabolickým syndromem ve všech ukazatelích, oproti ženám bez metabolického syndromu měly signifikantně vyšší HDL cholesterol, v dalších parametrech lipidového spektra pak byly i přes své výrazně příznivější antropometrické parametry srovnatelné.

V literatuře uváděný rozdíl v hladinách DHEAS mezi ženami s PCOS a kontrolami jsme rovněž nepotvrdili (DeUgarte et al. 2005).

Androstendion koreloval u žen s PCOS s testosteronem (Obr.39), jiné závislosti jsme neprokázali.

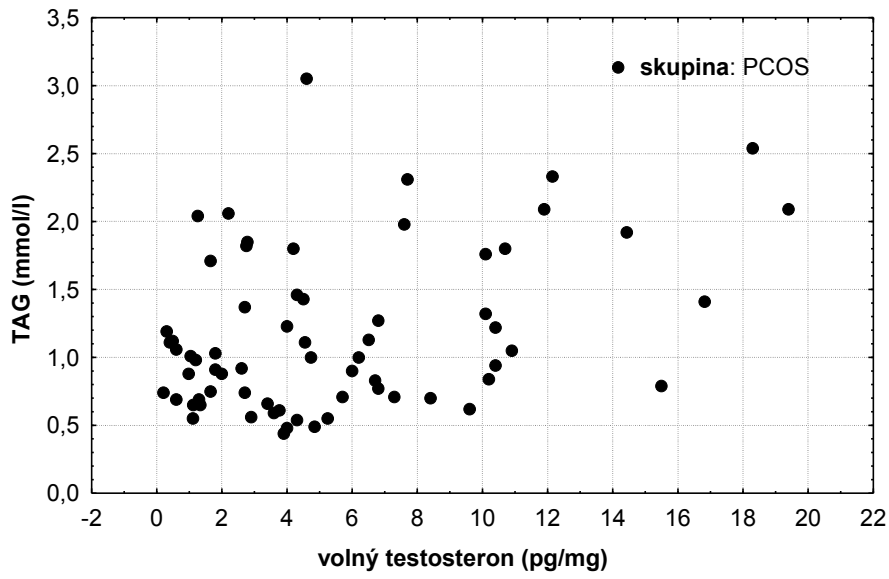
Obr. 39 Korelační graf androstendionu a celkového testosteronu u žen s PCOS



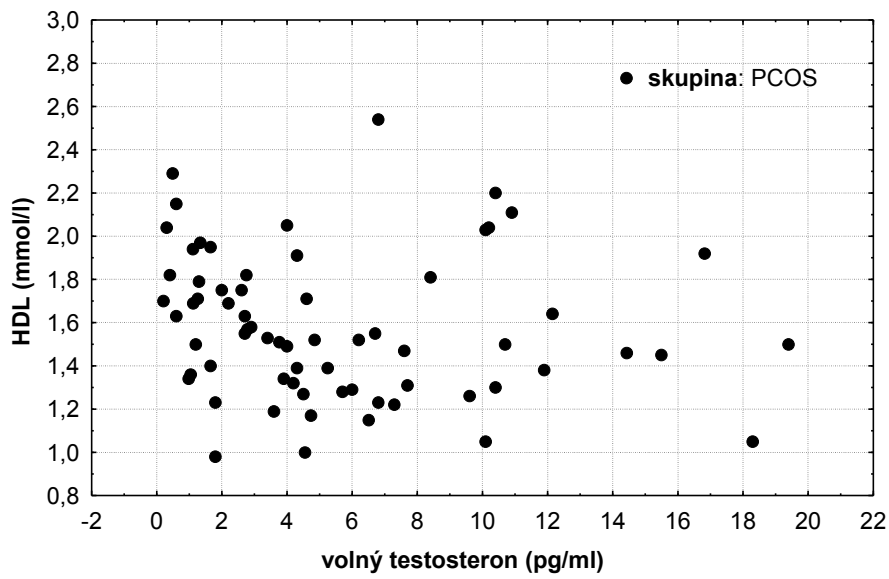
Legro et al. našel vztah mezi hladinami androgenů a TAG, další korelace mezi androgeny a lipidovým spektrem nezaznamenal.

V naší práci jsme mezi sledovanými metabolickými parametry našli u žen s PCOS jen korelaci volného testosteronu a TAG, negativně pak koreloval volný testosteron s HDL (Obr.40). Jiné vztahy jsme neprokázali, antropometrické ukazatele s androgenním profilem nekorelovaly.

Obr. 39 Korelační graf volného testosteronu a TAG u žen s PCOS



Obr. 40 Korelační graf volného testosteronu a HDL cholesterolu u žen s PCOS



## 6 ZÁVĚR

Ke studiu jsme si vybrali syndrom polycystických ovarií jako jedno z nejčastějších endokrinologických onemocnění žen ve fertilním věku s velmi pestrým fenotypickým vyjádřením.

I přes svou četnost stále není jasná etiologie a patogeneza této choroby, nejvíce se nyní prosazuje koncepce polygenního onemocnění s neúplnou penetrací a s výrazným vlivem zevního prostředí na klinickou manifestaci choroby.

Určitá nejednotnost panuje i v používaných diagnostických kritériích, což ztěžuje srovnání výsledků jednotlivých studií mezi sebou.

Diagnóza PCOS je pro ženu významná od fertilního věku, kdy přináší problémy s oligo/amenorheou, hirsutismem, akne či androgenní alopecií a fertilitou, až po metabolické komplikace, které jsou s PCOS spojené. K diagnóze dospějeme per exclusionem s nutností vyloučit celou řadu jiných nosologických jednotek, které mohou také být spojeny s hirsutismem. Významná je spolupráce s gynekologem – a to jak při diagnóze, tak při terapii (zjištění ovariální polycystózy vaginální sonografií, řešení oligo/amenorhey, infertility).

Cílem naší práce bylo porovnat antropometrické a metabolické charakteristiky žen s PCOS a kontrolní skupinou zdravých žen a získané výsledky srovnat s údaji v české a světové literatuře.

V naší práci jsme nenalezli statisticky významné rozdíly v antropometrických parametrech (BMI, obvod pasu, pas/boky) v obou věkově srovnatelných skupinách žen. Naše skupina žen s PCOS se v průměru pohybovala v pásmu mírné nadváhy, vyšší procento žen s nadváhou a obezitou ve sledované skupině nebylo prokázáno. Námi zjištěné hodnoty korespondují s daty v ČR i Evropě, významně se pak liší od amerických studií, které nacházejí podstatně obéznější ženy s vyšším stupněm viscerální obezity. Prokázali jsme i význam věku a BMI.

Naše zjištění jsou dalším dokladem, že obezita sama o sobě PCOS nezpůsobuje, zhoršuje však tíži klinických projevů.

Podle očekávání se obě skupiny statisticky významně lišily v hodnotách androgenů – a to testosteronu celkového, volného i androstendionu, naopak v hodnotách DHEAS jako adrenálního androgenu byly obě skupiny srovnatelné.

Z metabolických parametrů jsme v metabolismu lipidů našli statisticky významný rozdíl mezi ženami s PCOS a kontrolami v hodnotách triglyceridemie, ostatní parametry (celkový, HDL a LDL cholesterol) byly srovnatelné. Náš nález odpovídá řadě studií, které v hodnotách HDL a LDL cholesterolu rozdíl mezi ženami s PCOS a kontrolami neprokázaly. Vysoké hodnoty HDL u našich žen s PCOS rovněž souhlasí s literárními údaji, i když v tomto směru jsou studie nejednotné.

Z vybraných charakteristik sacharidového metabolismu jsme mezi oběma skupinami našli statisticky významný rozdíl v hodnotách C peptidu jako markeru produkce inzulínu. Tento nález nás vedl k závěru, že k udržení glykemií srovnatelných s kontrolní skupinou potřebují ženy s PCOS vyšší hladiny inzulínu. Z tohoto zjištění lze usuzovat na inzulínorezistenci u těchto žen, představující riziko pro vznik diabetes mellitus 2. typu.

SHBG se v obou skupinách na rozdíl od některých parametrů statisticky významně nelišil, koreloval u žen s PCOS se všemi antropometrickými ukazateli. V obou skupinách pak hodnoty SHBG statisticky významně korelovaly s hodnotami C peptidu a testosteronemii. To potvrzuje vliv inzulíniemie a androgenů na syntézu SHBG v játrech.

Celkově jsme tedy u žen s PCOS ve srovnání se stejně starými antropometricky srovnatelnými kontrolami našli rizikovější metabolický profil charakterizovaný vyššími hodnotami triglyceridů a vyšší inzulíniemi.

Nepochybně zajímavé by bylo provedení orálního glukózového tolerančního testu u žen s PCOS resp. sledování tohoto parametru v delším časovém horizontu.

Eventuální dopad nalezených patologií v metabolickém profilu žen s PCOS na jejich kardiovaskulární riziko bude možno zjistit až s odstupem 10ti a více let. Hodnocení však i tak je obtížné s ohledem na podávanou terapii u části žen (HAK, protokoly IVF).

Je zapotřebí provedení dalších studií za použití standardizovaných diagnostických kritérií tak, aby bylo možno co nejlépe identifikovat ženy se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních nemocí a metabolických komplikací, zejména poruch metabolismu sacharidů.

Nicméně i z naší práce je patrné, že ženy s PCOS při stejných antropometrických parametrech mají významné metabolické patologie a zasluhují si tak naši pozornost nejen při řešení problémů ve fertilním věku (hirsutismus,

oligo/amenorhea, infertilita), ale z pohledu intervence svých nepříznivých metabolických charakteristik.

## PŘÍLOHY

- sledované parametry a porovnání jejich statistické významnosti – PCOS a kontroly
- korelační závislosti mezi jednotlivými parametry u žen s PCOS
- korelační závislosti mezi jednotlivými parametry u kontrolní skupiny žen
- srovnání vybraných charakteristik souboru Šarapatková 2011 s publikovanými studiiemi
- grafické znázornění vybraných charakteristik souboru žen s PCOS a kontrol

## Sledované parametry a porovnání jejich statistické významnosti – PCOS a kontroly (U test)

Označené testy jsou významné na hladině  $p < 0,05$

	<i>Sčt poř.</i>	<i>Sčt poř.</i>	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>Úroveň</i>	<i>Z</i>	<i>Úroveň</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>Přesné</i>
	<i>PCOS</i>	<i>kontrolní</i>			<i>p</i>	<i>upravené</i>	<i>P</i>	<i>PCOS</i>	<i>kontrolní</i>	<i>p</i>
<b>BMI</b>	4466,5	2088,5	1185,5	1,92	0,055	1,92	0,055	72	42	<b>0,055</b>
<b>Pas</b>	4177,5	2038,5	1177,5	1,57	0,116	1,57	0,115	70	41	<b>0,116</b>
<b>pas/boky</b>	4044,5	2060,5	1199,5	1,33	0,184	1,33	0,184	69	41	<b>0,185</b>
<b>chol.</b>	4170,5	2384,5	1438,5	0,51	0,607	0,52	0,607	71	43	<b>0,608</b>
<b>LDL</b>	4081	2474	1525	-0,01	0,993	-0,01	0,993	71	43	<b>0,995</b>
<b>HDL</b>	4114	2441	1495	0,18	0,854	0,18	0,854	71	43	<b>0,857</b>
<b>TAG</b>	4476	2079	1133	2,30	0,021	2,30	0,021	71	43	<b>0,021</b>
<b>Glykemie</b>	4004,5	2436,5	1448,5	-0,25	0,801	-0,25	0,800	71	42	<b>0,802</b>
<b>C peptid</b>	4035	1636	895	2,62	0,009	2,62	0,009	68	38	<b>0,009</b>
<b>glyHb</b>	3288	2277	1143	-1,04	0,300	-1,04	0,298	65	40	<b>0,303</b>
<b>TSH</b>	4055	2386	1483	0,05	0,962	0,05	0,962	71	42	<b>0,965</b>
<b>ft4</b>	3707,5	2733,5	1151,5	-2,02	0,044	-2,02	0,044	71	42	<b>0,043</b>
<b>FSH</b>	4341	2214	1311	1,18	0,238	1,18	0,238	72	42	<b>0,240</b>
<b>LH</b>	4481	2074	1171	2,00	0,045	2,00	0,045	72	42	<b>0,045</b>
<b>E2</b>	4277	2278	1375	0,81	0,421	0,81	0,421	72	42	<b>0,424</b>
<b>progesteron</b>	3671,5	2323,5	1186,5	-1,13	0,259	-1,13	0,259	70	39	<b>0,260</b>
<b>celkový testosteron</b>	4916,5	1753,5	807,5	4,28	0,000	4,28	0,000	72	43	<b>0,000</b>
<b>SHBG</b>	3883	2445	1255	-1,12	0,261	-1,12	0,261	72	40	<b>0,264</b>
<b>volný testosteron</b>	4504	1167	426	5,71	0,000	5,71	0,000	68	38	<b>0,000</b>
<b>androstendion</b>	4649,5	1678,5	858,5	3,53	0,000	3,53	0,000	72	40	<b>0,000</b>
<b>DHEAS</b>	4034	2182	1402	0,01	0,990	0,01	0,990	72	39	<b>0,993</b>
<b>17OH progesteron</b>	4683	1095	429	5,60	0,000	5,60	0,000	71	36	<b>0,000</b>
<b>PRL</b>	4277,5	2277,5	1374,5	0,81	0,419	0,81	0,419	72	42	<b>0,421</b>
<b>Hct</b>	3000,5	1850,5	1047,5	-0,51	0,614	-0,51	0,614	62	36	<b>0,615</b>



## Korelační závislosti mezi jednotlivými parametry u žen s PCOS

Spearmanovy korelace (PCOS) ChD vynechány párove Oznac. korelace jsou významné na hl. p <,05000 Zhrnout podmínku: skupina="PCOS"												
Promenná	BMI	pas	pas/boky	chol.	LDL	HDL	TAG	glykemie	C peptid	glyHb	TSH	ft4
<b>BMI</b>	1,000	<b>0,883</b>	<b>0,510</b>	<b>0,294</b>	<b>0,356</b>	-0,177	<b>0,304</b>	<b>0,372</b>	<b>0,361</b>	0,243	0,176	-0,046
<b>pas</b>	<b>0,883</b>	1,000	<b>0,782</b>	0,216	<b>0,301</b>	<b>-0,275</b>	<b>0,304</b>	<b>0,364</b>	<b>0,379</b>	<b>0,258</b>	0,161	0,053
<b>pas/boky</b>	<b>0,510</b>	<b>0,782</b>	1,000	0,074	0,203	<b>-0,423</b>	0,228	<b>0,285</b>	<b>0,265</b>	0,240	0,095	0,052
<b>chol.</b>	<b>0,294</b>	0,216	0,074	1,000	<b>0,863</b>	<b>0,414</b>	<b>0,524</b>	0,105	0,029	-0,021	-0,043	-0,124
<b>LDL</b>	<b>0,356</b>	<b>0,301</b>	0,203	<b>0,863</b>	1,000	0,073	<b>0,303</b>	<b>0,249</b>	-0,020	0,068	-0,128	-0,069
<b>HDL</b>	-0,177	<b>-0,275</b>	<b>-0,423</b>	<b>0,414</b>	0,073	1,000	-0,005	<b>-0,250</b>	-0,205	<b>-0,276</b>	0,080	-0,084
<b>TAG</b>	<b>0,304</b>	<b>0,304</b>	0,228	<b>0,524</b>	<b>0,303</b>	-0,005	1,000	0,128	<b>0,271</b>	<b>0,289</b>	-0,002	-0,121
<b>glykemie</b>	<b>0,372</b>	<b>0,364</b>	<b>0,285</b>	0,105	<b>0,249</b>	<b>-0,250</b>	0,128	1,000	0,127	<b>0,365</b>	-0,011	0,140
<b>C peptid</b>	<b>0,361</b>	<b>0,379</b>	<b>0,265</b>	0,029	-0,020	-0,205	<b>0,271</b>	0,127	1,000	0,120	0,067	0,142
<b>glyHb</b>	0,243	<b>0,258</b>	0,240	-0,021	0,068	<b>-0,276</b>	<b>0,289</b>	<b>0,365</b>	0,120	1,000	0,016	-0,044
<b>TSH</b>	0,176	0,161	0,095	-0,043	-0,128	0,080	-0,002	-0,011	0,067	0,016	1,000	<b>-0,308</b>
<b>ft4</b>	-0,046	0,053	0,052	-0,124	-0,069	-0,084	-0,121	0,140	0,142	-0,044	<b>-0,308</b>	1,000
<b>FSH</b>	-0,059	-0,002	0,047	0,079	0,033	0,037	0,088	-0,006	0,117	-0,052	-0,173	0,149
<b>LH</b>	-0,076	-0,059	-0,080	0,091	0,092	-0,100	0,065	0,211	-0,086	-0,085	-0,208	0,223
<b>E2</b>	0,116	0,038	-0,110	-0,078	0,045	<b>-0,241</b>	-0,201	0,164	-0,048	-0,044	-0,045	0,137
<b>prog</b>	-0,063	-0,093	-0,168	-0,087	-0,176	0,181	-0,098	0,068	-0,068	-0,179	0,088	0,104
<b>celk.test.</b>	0,113	0,119	-0,046	-0,211	-0,218	0,041	-0,164	0,058	0,007	0,082	-0,022	0,106
<b>SHBG</b>	<b>-0,387</b>	<b>-0,319</b>	<b>-0,240</b>	-0,162	-0,140	0,119	<b>-0,290</b>	-0,144	<b>-0,308</b>	-0,227	-0,147	0,084
<b>vol.test.</b>	0,074	0,017	0,028	-0,054	-0,029	<b>-0,249</b>	<b>0,289</b>	0,138	-0,015	0,202	-0,118	-0,015
<b>androstendion</b>	0,086	0,001	-0,024	-0,141	-0,172	-0,019	-0,006	-0,059	0,132	-0,127	0,080	-0,058
<b>DHEAS</b>	0,011	0,075	0,101	-0,004	0,052	-0,081	-0,025	0,035	-0,032	0,046	-0,084	0,052
<b>170H prog.</b>	0,002	-0,059	-0,162	-0,084	-0,053	-0,100	0,014	-0,015	0,027	-0,243	-0,086	0,052
<b>PRL</b>	<b>-0,243</b>	-0,166	-0,108	-0,185	<b>-0,264</b>	0,093	-0,150	<b>-0,293</b>	-0,076	-0,108	<b>0,270</b>	-0,085
<b>hct</b>	<b>0,299</b>	<b>0,373</b>	<b>0,268</b>	0,100	0,179	-0,134	0,002	<b>0,279</b>	0,034	0,220	0,033	0,053

## Korelační závislosti mezi jednotlivými parametry u žen s PCOS

Spearmanovy korelace (PCOS) ChD vynechány párove Oznac. korelace jsou významné na hl. p <,05000 Zhrnout podmínku: skupina="PCOS"												
Promenná	FSH	LH	E2	prog	celkov test.	SHBG	vol.test	andros ten dio	DHEAS	170H prog.	PRL	hct
BMI	-0,059	-0,076	0,116	-0,063	0,113	-0,387	0,074	0,086	0,011	0,002	-0,243	0,299
pas	-0,002	-0,059	0,038	-0,093	0,119	-0,319	0,017	0,001	0,075	-0,059	-0,166	0,373
pas/boky	0,047	-0,080	-0,110	-0,168	-0,046	-0,240	0,028	-0,024	0,101	-0,162	-0,108	0,268
chol.	0,079	0,091	-0,078	-0,087	-0,211	-0,162	-0,054	-0,141	-0,004	-0,084	-0,185	0,100
LDL	0,033	0,092	0,045	-0,176	-0,218	-0,140	-0,029	-0,172	0,052	-0,053	-0,264	0,179
HDL	0,037	-0,100	-0,241	0,181	0,041	0,119	-0,249	-0,019	-0,081	-0,100	0,093	-0,134
TAG	0,088	0,065	-0,201	-0,098	-0,164	-0,290	0,289	-0,006	-0,025	0,014	-0,150	0,002
glykemie	-0,006	0,211	0,164	0,068	0,058	-0,144	0,138	-0,059	0,035	-0,015	-0,293	0,279
C peptid	0,117	-0,086	-0,048	-0,068	0,007	-0,308	-0,015	0,132	-0,032	0,027	-0,076	0,034
glyHb	-0,052	-0,085	-0,044	-0,179	0,082	-0,227	0,202	-0,127	0,046	-0,243	-0,108	0,220
TSH	-0,173	-0,208	-0,045	0,088	-0,022	-0,147	-0,118	0,080	-0,084	-0,086	0,270	0,033
ft4	0,149	0,223	0,137	0,104	0,106	0,084	-0,015	-0,058	0,052	0,052	-0,085	0,053
FSH	1,000	0,367	-0,218	-0,119	-0,126	-0,049	-0,134	0,000	-0,045	-0,023	-0,021	-0,128
LH	0,367	1,000	0,231	-0,080	0,151	-0,089	0,033	0,059	0,033	0,265	-0,112	0,062
E2	-0,218	0,231	1,000	0,280	0,103	-0,010	0,076	-0,073	-0,221	0,294	-0,095	0,022
prog	-0,119	-0,080	0,280	1,000	-0,106	0,232	-0,273	-0,152	-0,116	-0,119	0,118	-0,122
celk.test.	-0,126	0,151	0,103	-0,106	1,000	-0,099	0,240	0,346	0,373	0,165	0,146	0,217
SHBG	-0,049	-0,089	-0,010	0,232	-0,099	1,000	-0,294	-0,007	-0,145	-0,052	0,097	-0,226
vol.test.	-0,134	0,033	0,076	-0,273	0,240	-0,294	1,000	0,302	0,351	0,323	-0,160	-0,009
androstendion	0,000	0,059	-0,073	-0,152	0,346	-0,007	0,302	1,000	0,137	0,566	0,088	-0,245
DHEAS	-0,045	0,033	-0,221	-0,116	0,373	-0,145	0,351	0,137	1,000	-0,091	0,095	0,173
170H prog.	-0,023	0,265	0,294	-0,119	0,165	-0,052	0,323	0,566	-0,091	1,000	-0,076	-0,193
PRL	-0,021	-0,112	-0,095	0,118	0,146	0,097	-0,160	0,088	0,095	-0,076	1,000	-0,025
hct	-0,128	0,062	0,022	-0,122	0,217	-0,226	-0,009	-0,245	0,173	-0,193	-0,025	1,000

## Korelační závislosti mezi jednotlivými parametry u kontrolní skupiny žen

Spearmanovy korelace (PCOS) ChD vynechány párove Oznac. korelace jsou významné na hl. $p < ,05000$ Zhrnout podmínku: skupina="kontrolní"												
Promenná	BMI	pas	pas/boky	chol.	LDL	HDL	TAG	glykemie	C peptid	glyHb	TSH	ft4
BMI	1,000	0,903	0,399	0,012	0,260	-0,484	0,333	0,325	0,434	0,197	0,017	0,127
pas	0,903	1,000	0,672	-0,019	0,180	-0,507	0,315	0,310	0,484	0,226	0,045	-0,005
pas/boky	0,399	0,672	1,000	-0,033	0,011	-0,378	-0,027	0,254	0,280	0,197	0,144	-0,137
chol.	0,012	-0,019	-0,033	1,000	0,784	0,342	0,110	0,218	0,025	0,342	0,125	-0,012
LDL	0,260	0,180	0,011	0,784	1,000	-0,062	0,228	0,213	0,202	0,187	0,094	0,042
HDL	-0,484	-0,507	-0,378	0,342	-0,062	1,000	-0,341	-0,286	-0,468	0,043	-0,206	-0,108
TAG	0,333	0,315	-0,027	0,110	0,228	-0,341	1,000	0,166	0,189	0,057	0,150	0,013
glykemie	0,325	0,310	0,254	0,218	0,213	-0,286	0,166	1,000	0,097	0,391	0,329	-0,049
C peptid	0,434	0,484	0,280	0,025	0,202	-0,468	0,189	0,097	1,000	-0,064	0,176	0,095
glyHb	0,197	0,226	0,197	0,342	0,187	0,043	0,057	0,391	-0,064	1,000	0,058	0,077
TSH	0,017	0,045	0,144	0,125	0,094	-0,206	0,150	0,329	0,176	0,058	1,000	-0,329
ft4	0,127	-0,005	-0,137	-0,012	0,042	-0,108	0,013	-0,049	0,095	0,077	-0,329	1,000
FSH	-0,016	-0,024	0,097	0,270	0,299	0,095	-0,021	-0,106	0,166	0,209	0,318	-0,052
LH	-0,127	-0,233	-0,117	0,020	0,110	0,047	-0,120	-0,136	0,099	0,100	0,081	-0,118
E2	-0,021	-0,056	-0,000	-0,066	-0,174	-0,046	-0,112	0,031	0,024	0,018	-0,152	0,060
prog	-0,002	0,063	0,194	-0,139	-0,290	0,183	-0,177	-0,163	-0,063	0,023	-0,259	0,026
celk.test.	0,392	0,218	-0,053	0,207	0,280	-0,046	-0,010	0,168	0,215	0,073	-0,079	0,214
SHBG	-0,294	-0,308	-0,177	-0,118	-0,331	0,377	-0,043	-0,304	-0,487	0,173	-0,215	-0,023
vol.test.	0,380	0,325	0,053	0,107	0,072	-0,023	0,142	0,116	0,288	0,011	-0,072	0,309
androstendiol	0,092	-0,082	-0,293	0,137	0,139	-0,040	0,144	-0,083	0,180	0,207	0,089	0,157
DHEAS	0,429	0,302	0,104	0,058	0,151	-0,355	0,088	0,212	0,463	-0,022	0,267	0,093
17OH prog.	-0,106	-0,180	-0,280	-0,014	-0,001	0,016	0,152	-0,310	-0,026	-0,031	-0,165	0,168
PRL	0,122	0,034	-0,186	-0,266	-0,184	0,033	-0,168	-0,228	-0,003	-0,211	-0,216	0,203
hct	0,124	0,131	0,116	0,130	0,108	0,004	0,199	0,017	0,351	-0,108	0,363	-0,115

## Korelační závislosti mezi jednotlivými parametry u kontrolní skupiny žen

Spearmanovy korelace (PCOS) ChD vynechány párove Oznac. korelace jsou významné na hl. p <,05000 Zhrnout podmínku: skupina="kontrolní"												
Promenná	FSH	LH	E2	prog	celk.te st.	SHBG	vol.test	andros tendion	DHEAS	170H prog.	PRL	hct
BMI	-0,016	-0,127	-0,021	-0,002	0,392	-0,294	0,380	0,092	0,429	-0,106	0,122	0,124
pas	-0,024	-0,233	-0,056	0,063	0,218	-0,308	0,325	-0,082	0,302	-0,180	0,034	0,131
pas/boky	0,097	-0,117	-0,000	0,194	-0,053	-0,177	0,053	-0,293	0,104	-0,280	-0,186	0,116
chol.	0,270	0,020	-0,066	-0,139	0,207	-0,118	0,107	0,137	0,058	-0,014	-0,266	0,130
LDL	0,299	0,110	-0,174	-0,290	0,280	-0,331	0,072	0,139	0,151	-0,001	-0,184	0,108
HDL	0,095	0,047	-0,046	0,183	-0,046	0,377	-0,023	-0,040	-0,355	0,016	0,033	0,004
TAG	-0,021	-0,120	-0,112	-0,177	-0,010	-0,043	0,142	0,144	0,088	0,152	-0,168	0,199
glykemie	-0,106	-0,136	0,031	-0,163	0,168	-0,304	0,116	-0,083	0,212	-0,310	-0,228	0,017
C peptid	0,166	0,099	0,024	-0,063	0,215	-0,487	0,288	0,180	0,463	-0,026	-0,003	0,351
glyHb	0,209	0,100	0,018	0,023	0,073	0,173	0,011	0,207	-0,022	-0,031	-0,211	-0,108
TSH	0,318	0,081	-0,152	-0,259	-0,079	-0,215	-0,072	0,089	0,267	-0,165	-0,216	0,363
ft4	-0,052	-0,118	0,060	0,026	0,214	-0,023	0,309	0,157	0,093	0,168	0,203	-0,115
FSH	1,000	0,549	-0,160	-0,150	0,041	-0,087	0,074	0,308	0,007	-0,030	-0,209	0,318
LH	0,549	1,000	0,174	-0,087	0,251	-0,117	-0,018	0,391	0,161	0,120	-0,106	0,294
E2	-0,160	0,174	1,000	0,320	0,125	-0,111	-0,107	0,263	0,202	0,238	-0,097	-0,207
prog	-0,150	-0,087	0,320	1,000	-0,138	0,447	-0,118	0,008	-0,067	0,351	0,043	-0,195
celk.test.	0,041	0,251	0,125	-0,138	1,000	-0,326	0,564	0,415	0,623	-0,064	0,189	0,384
SHBG	-0,087	-0,117	-0,111	0,447	-0,326	1,000	-0,297	-0,073	-0,381	0,273	0,015	-0,235
vol.test.	0,074	-0,018	-0,107	-0,118	0,564	-0,297	1,000	0,354	0,325	0,080	0,403	0,187
androstendion	0,308	0,391	0,263	0,008	0,415	-0,073	0,354	1,000	0,513	0,292	0,295	0,173
DHEAS	0,007	0,161	0,202	-0,067	0,623	-0,381	0,325	0,513	1,000	-0,138	0,185	0,313
170H prog.	-0,030	0,120	0,238	0,351	-0,064	0,273	0,080	0,292	-0,138	1,000	0,062	-0,331
PRL	-0,209	-0,106	-0,097	0,043	0,189	0,015	0,403	0,295	0,185	0,062	1,000	-0,055
hct	0,318	0,294	-0,207	-0,195	0,384	-0,235	0,187	0,173	0,313	-0,331	-0,055	1,000

## Srovnání vybraných charakteristik souboru Šarapatková 2011 s publikovanými studii

Test prumeru vuci referencni konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podminku: skupina="kontrolni"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencni konstanta	t	SV	p
vek	31,39535	7,000475	43	1,067562	23,80000	7,114665	42	0,000000

Test prumeru vuci referencni konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podminku: skupina="kontrolni"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencni konstanta	t	SV	p
vek	31,39535	7,000475	43	1,067562	29,90000	1,400713	42	0,168645

Test prumeru vuci referencni konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podminku: skupina="PCOS"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencni konstanta	t	SV	p
vek	31,54167	7,635974	72	0,899908	30,70000	0,935281	71	0,352814

Test prumeru vuci referencni konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podminku: skupina="kontrolni"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencni konstanta	t	SV	p
<b>BMI</b>	24,73333	5,664725	42	0,874086	24,10000	0,724566	41	0,472833

Test prumeru vuci referencni konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podminku: skupina="PCOS"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencni konstanta	t	SV	p
vek	31,54167	7,635974	72	0,899908	27,40000	4,602321	71	0,000018

Test prumeru vuci referencni konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podminku: skupina="PCOS"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencni konstanta	t	SV	p
vek	31,54167	7,635974	72	0,899908	29,10000	2,713240	71	0,008355

Test prumeru vuci referencni konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podminku: skupina="PCOS"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencni konstanta	t	SV	p
<b>pas/boky</b>	0,786754	0,078101	69	0,009402	0,840000	-5,66317	68	0,000000

Test prumeru vuci referencni konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podminku: skupina="PCOS"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencni konstanta	t	SV	p
<b>BMI</b>	26,75556	6,078475	72	0,716355	28,70000	-2,71436	71	0,008330

		Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="PCOS"							
Promenná		Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>pas/boky</b>		0,786754	0,078101	69	0,009402	0,820000	-3,53601	68	0,000736

		Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="PCOS"							
Promenná		Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>vek</b>		31,54167	7,635974	72	0,899908	35,30000	-4,17635	71	0,000083

		Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="PCOS"							
Promenná		Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>BMI</b>		26,75556	6,078475	72	0,716355	29,90000	-4,38951	71	0,000039

		Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="kontrolní"							
Promenná		Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>BMI</b>		24,73333	5,664725	42	0,874086	26,60000	-2,13556	41	0,038736

		Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="kontrolní"							
Promenná		Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>vek</b>		31,39535	7,000475	43	1,067562	36,70000	-4,96894	42	0,000012

		Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="kontrolní"							
Promenná		Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>pas/boky</b>		0,763000	0,065431	41	0,010219	0,760000	0,293583	40	0,770595

		Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="PCOS"							
Promenná		Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>pas/boky</b>		0,786754	0,078101	69	0,009402	0,830000	-4,59959	68	0,000019

		Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="PCOS"							
Promenná		Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>TAG (mmol/l)</b>		1,173803	0,579666	71	0,068794	1,030000	2,090349	70	0,040220

		Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="PCOS"							
Promenná		Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>TAG (mmol/l)</b>		1,173803	0,579666	71	0,068794	1,760000	-8,52109	70	0,000000

Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="PCOS"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>TAG (mmol/l)</b>	1,173803	0,579666	71	0,068794	1,230000	-0,816895	70	0,416760

Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="kontrolni"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>TAG (mmol/l)</b>	1,006279	0,695266	43	0,106027	1,110000	-0,978249	42	0,333553

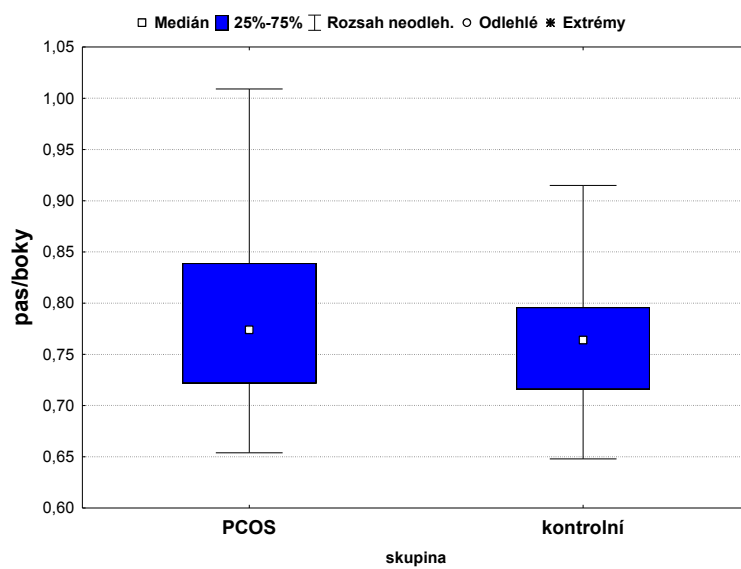
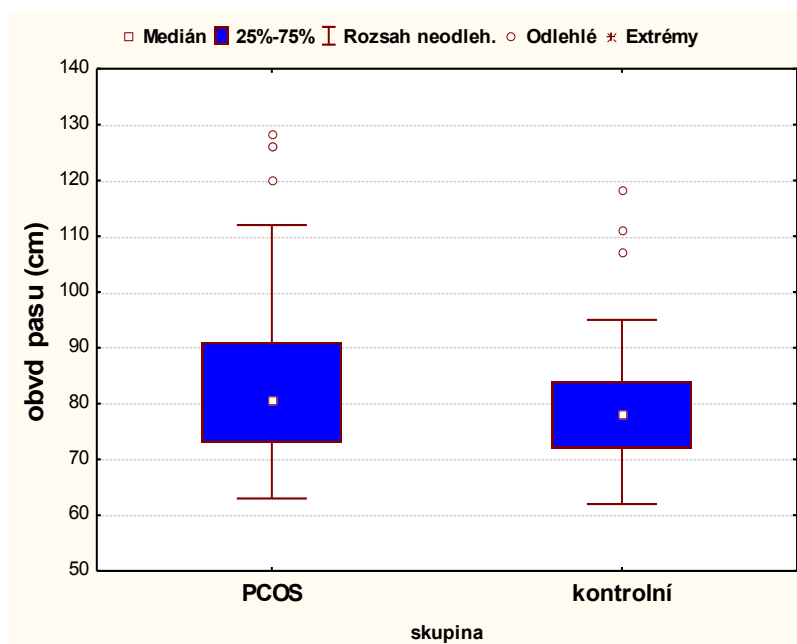
Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="PCOS"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>TAG (mmol/l)</b>	1,173803	0,579666	71	0,068794	1,230000	-0,816895	70	0,416760

Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="kontrolni"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>TAG (mmol/l)</b>	1,006279	0,695266	43	0,106027	1,110000	-0,978249	42	0,333553

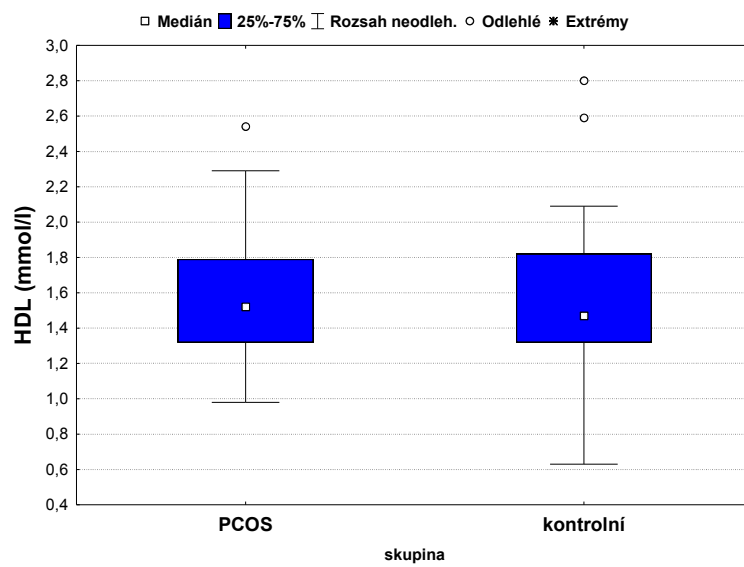
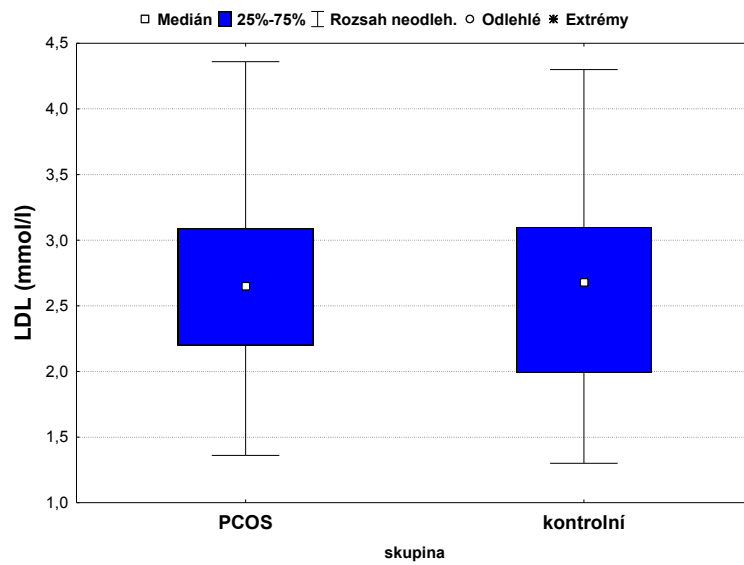
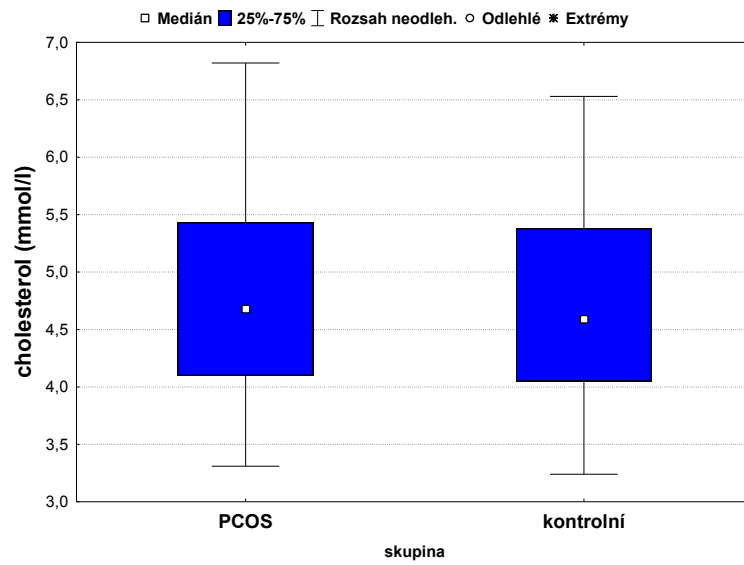
Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="kontrolni"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>TAG (mmol/l)</b>	1,006279	0,695266	43	0,106027	1,230000	-2,11003	42	0,040854

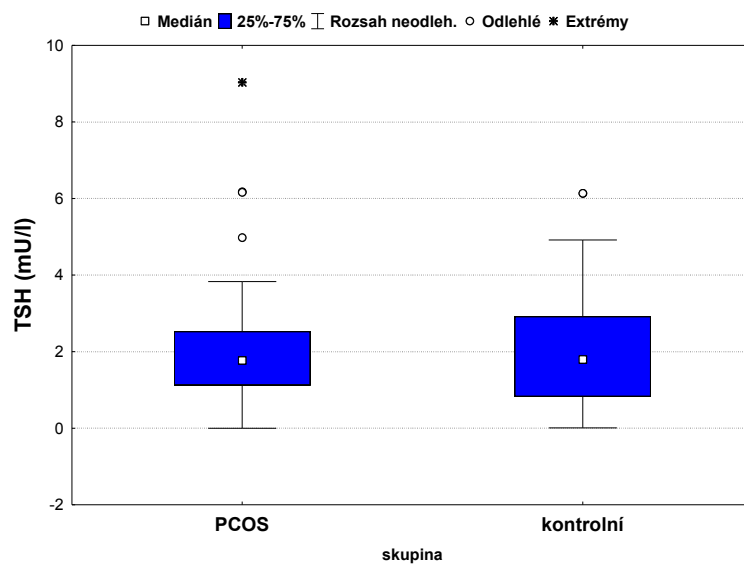
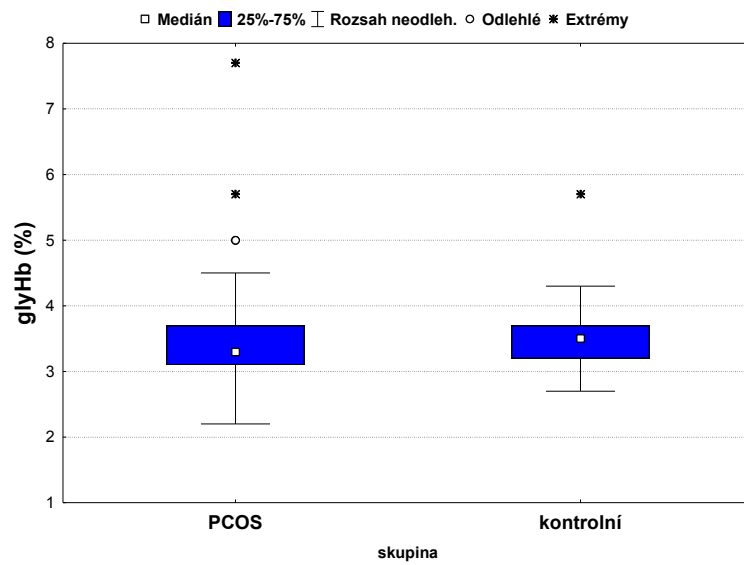
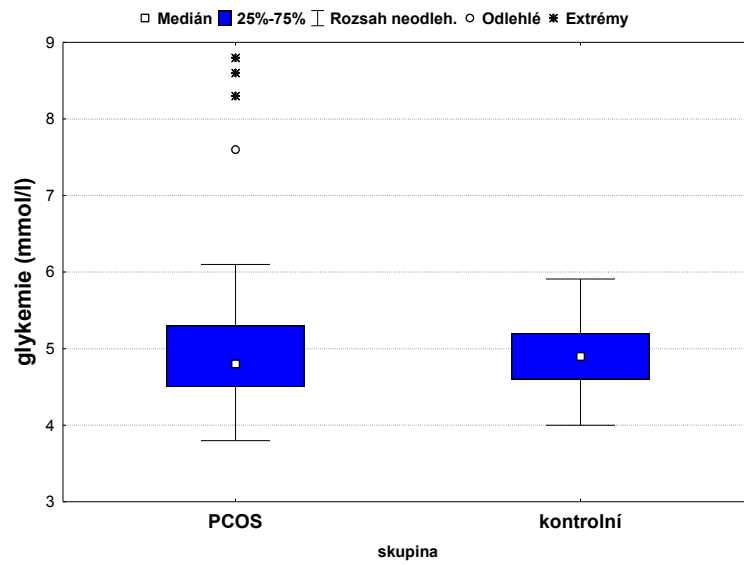
Test prumeru vuci referencní konstante (hodnote) (PCOSdopl) Zhrnout podmínku: skupina="PCOS"								
Promenná	Prumer	Sm.odch.	N	Sm.chyba	Referencní konstanta	t	SV	p
<b>glyHb</b>	3,526154	0,759695	65	0,094229	5,100000	-16,7024	64	0,000000

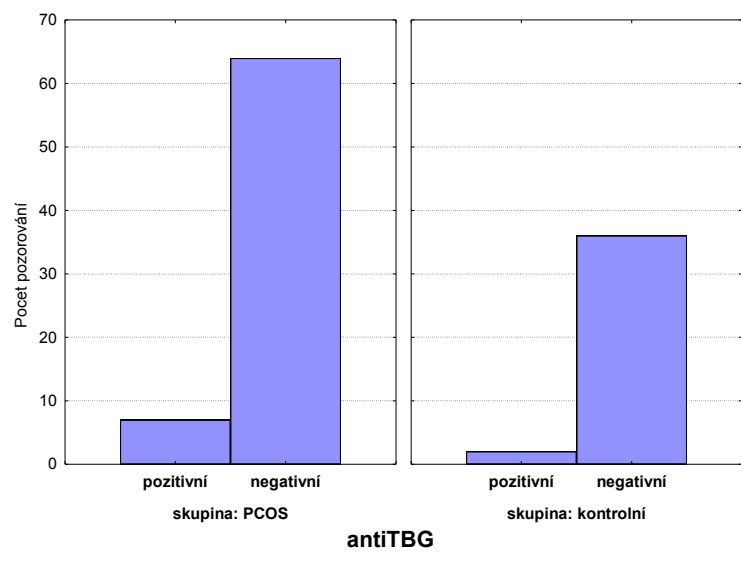
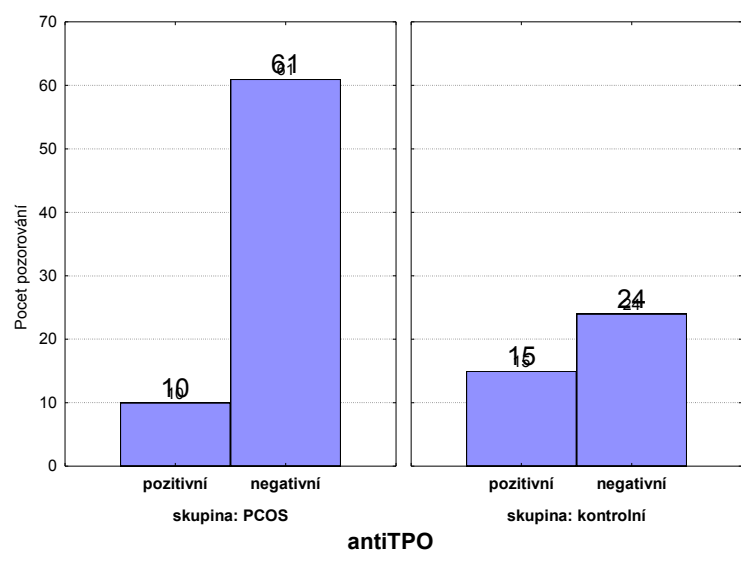
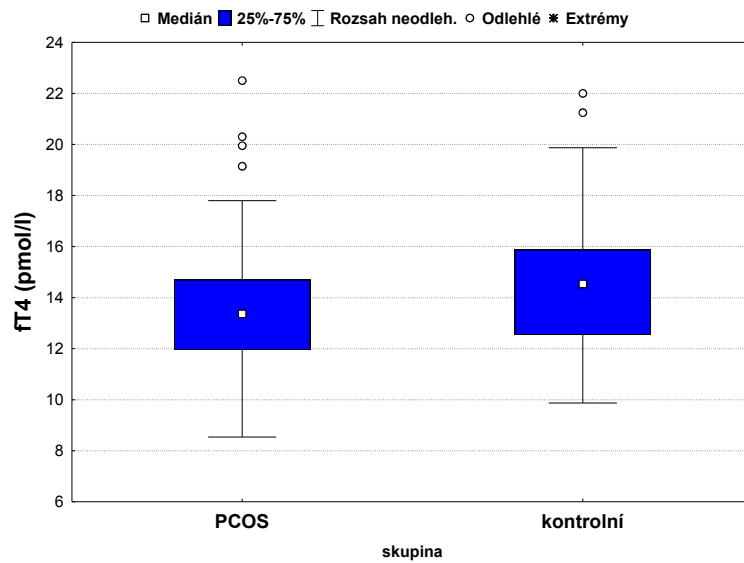
## Grafické znázornění vybraných charakteristik souboru žen s PCOS a kontrol

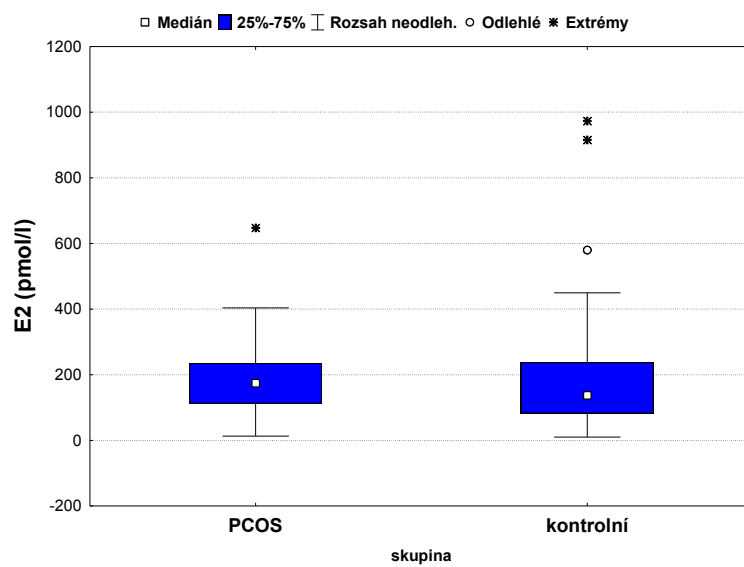
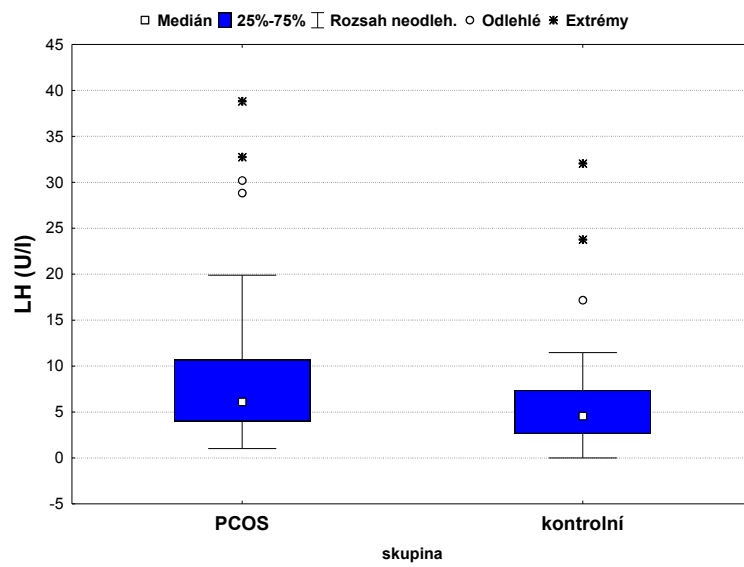
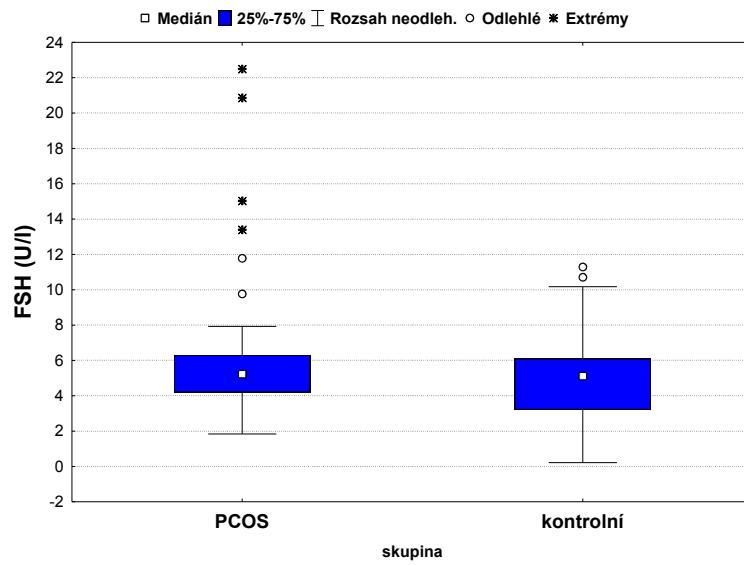


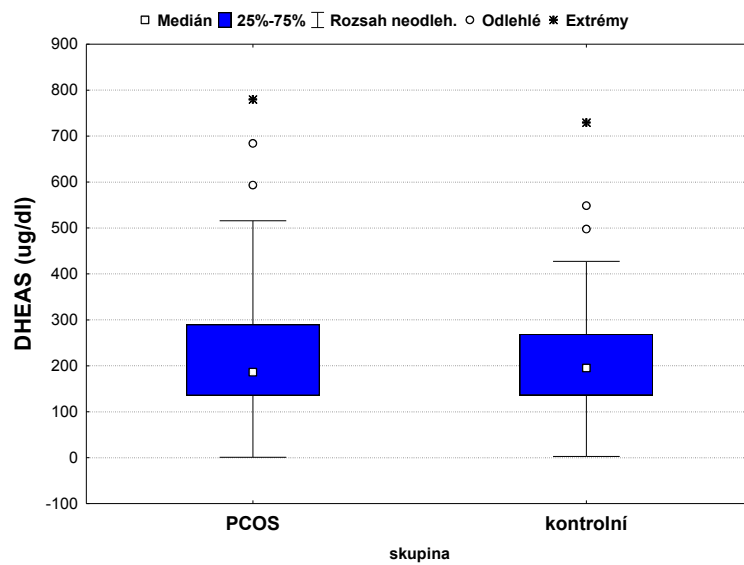
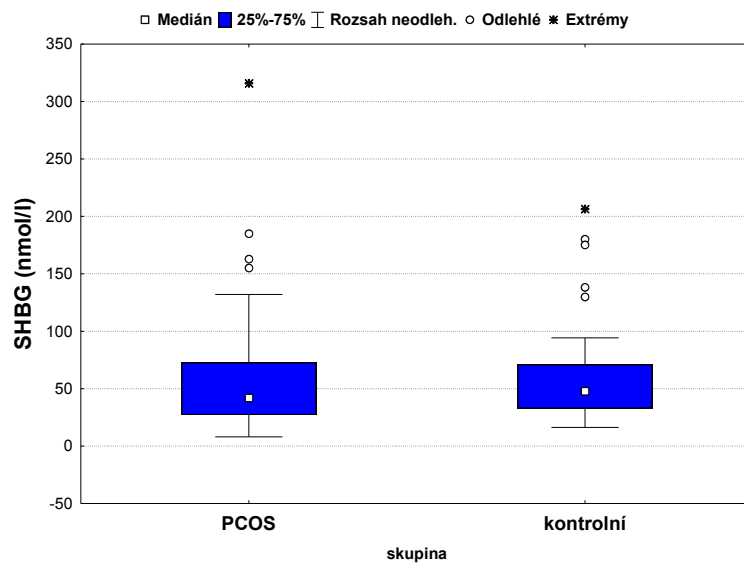
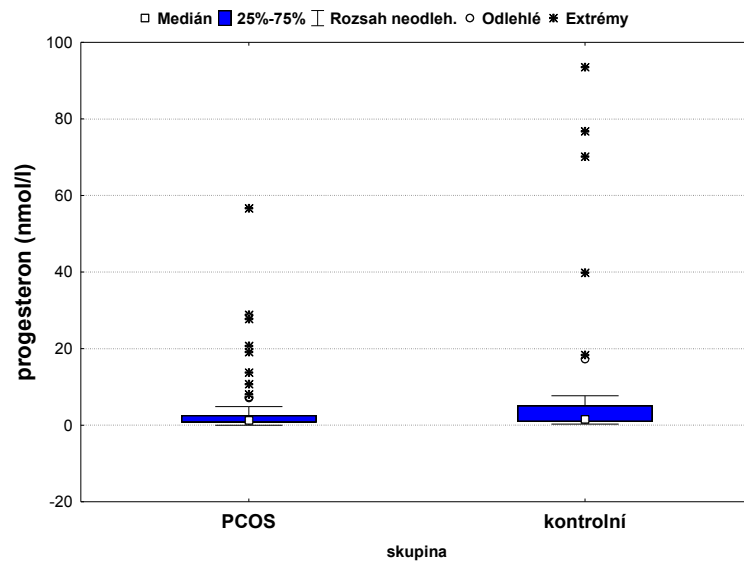


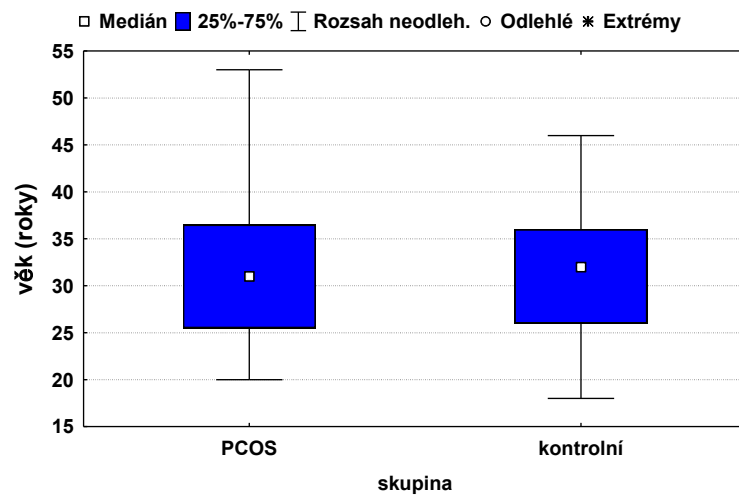
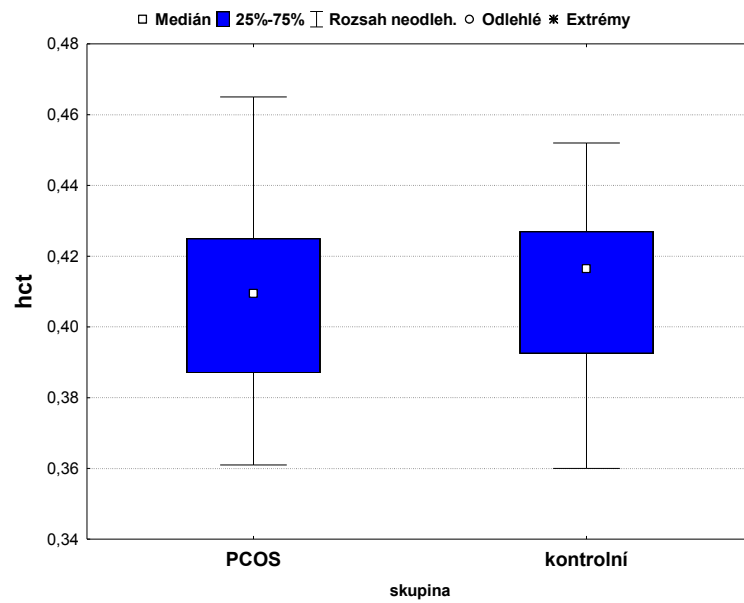
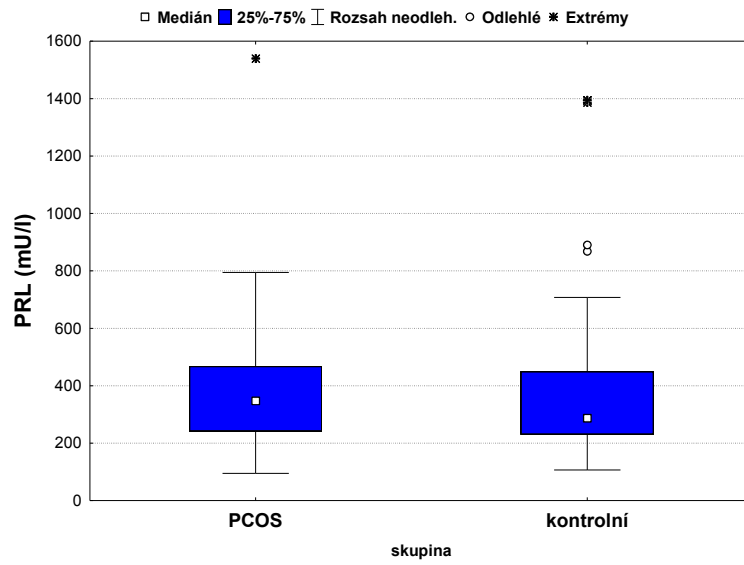












## LITERATURA

Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 355–359.

Adams JM, Taylor AE, Crowley WF Jr, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4343.

Allen SE, Potter HD, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia among nonhirsute oligo-ovulatory women. *Fertil Steril* 1997; 67: 569.

Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2081.

Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929.

Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434–2438.

Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentise AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69: 236–241.

Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76: 517–524.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–9.

Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453–62.

Azziz R. Epidemiology and pathogenesis of the polycystic ovary syndrome in adults UptoDate, 2010

Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility and Sterility* 2005; 83: 1454–60.

Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome Is a Family Affair. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93, 5: 1579–1581.

Azziz R. Epidemiology and pathogenesis of the polycystic ovary syndrome in adults. UpToDate 2009

Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 810–5.

Azziz R. Diagnosing the diagnosis: why we must standardize the defining features of polycystic ovary syndrome. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 3–5.

Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1303–1306.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–2749.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237–4245.

Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1626–32.

Azziz R et al. Adrenal excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17-20 lyase dysregulation. *JCEM* 80, 1995: 400-405.

Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2107–11.

Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 522-5.

Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8 Suppl 2:123.

Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904–910.

Bendlová B, Vrbíková J, Šaffková J, Stárka L. Genetické pozadí syndromu polycystických ovaríí. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 4, č. 1 (2001), 58-62.



Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000;143: 639–47.

Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 351–361.

Borgia F, Cannavo S, Guarneri F, Cannavo SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 201–4.

Broekmans, FJ, Knauff, EA, 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: 1210.

Burghen, GA, Givens, JR, Kitabchi, AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113.

Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Orio F. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 153–160.

Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1807–1812.

Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS) arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1897–1899.

Carmina E. Genetic and environmental aspect of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1151–1159.

Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003; 18: 2289–2293.

Carmina E, Wong L, Chang L, Paulson RJ, Sauer MV, Stanczyk FZ, et al. Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum Reprod* 1997; 12: 905–9.

Carmina E, Rosato F, Janni A. Increased DHEAs levels in PCO syndrome: evidence for the existence of two subgroups of patients. *J Endocrinol Invest* 1986; 9: 5–9.

Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1999; 71: 319–22.

Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 82: 661–5.

Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* 2003;149: 439–42

Ciaraldi TM, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SCC. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 577– 83.

Cibula D, Skrha J, Hill M, Fanta M, Haakova L, Vrbikova J, et al. Prediction of insulin sensitivity in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5821–5.

Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Živný J, Skibová J. Increased risk of non insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 15.

Cibula D, Živný J. Hyperandrogenní syndrom (syndrom polycystických vaječnicků) – terminologie, historie, prevalence, etiologie, genetika. *Čes Gynek* 2000; 5: 292 – 297.

Cibula D, Živný J. Hyperandrogenní syndrom (syndrom polycystických vaječnicků) – diagnostická kritéria, diferenciální diagnostika, klinické příznaky a laboratorní nálezy (symptomatologie), pozdní rizika. *Čes Gynek* 2000; 6: 424 – 431.

Cibula D, Hill M, Fanta M, Haaková L, Vrbíková J, Živný J, Škrha J. : Prediction of insulin sensitivity in nonobese women with polycystic ovary syndrome *JCEM*, Roč. 87, č. 12 (2002), 5821-5825.

Cibula D. Is insulin resistance an essential component of PCOS?: The influence of confounding factors *Hum Reprod* Roč. 19, č. 4 (2004), 757-759

Clarke AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10: 2705–2712.

Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 127–34.

Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2027.

Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119.

Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30: 459-470.

Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM. Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1135–1142.

Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochran review. *Hum Reprod* 2007; 22: 1200–1209.

Čermáková I, Vrbíková J, Dušková M, Stárka L. Sexuální steroidy a inzulinová rezistence. *DMEV* 2003; 3: 143–150.

Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Lindstedt G, Tengborn L. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994; 61: 455–60.

DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005; 83: 1454–1460.

Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006.

Diamanti-Kandarakis E Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 735–42.

Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 131.

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774.

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobriansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165–1174.

Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamid restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesteron. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4047–4052.

Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 48.

Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin secretion and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520.

Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, et al. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 66.

Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2108-16.

Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfeld RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520–527.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfeld RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–146.

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223–1236.

Escobar-Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies *Eur J Endocrinol Metab* 1998; 145: 6119-24.

ESHRE/ASRM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.

Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 361–367.

Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM. Transabdominal versus transvaginal ultrasound in the diagnosis of polycystic ovaries in a population of randomly selected women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 54–9.

Ferriman D, Purdie AW. The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. *Postgrad Med J* 1983; 59: 17–20.

Fink RI, Kolterman OG, Griffin J, Olefsky JM. Mechanism of insulin resistance in ageing. *J Clin Invest* 1983; 71: 1523–35.

Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhoea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 569–574.

Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1175-80.

Forgue, E, Massabuau, G. L'ovaire a petits kystes (cont.). *Revue de Gynécologie et de Chirurgie Abdominale* 1910; 14: 209.

Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 831-6.

Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444.

Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 241-249.

Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 658-63.

Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 46: 46-52.

Glueck CJ, Streicher P, Wang P. Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1177-1189.

Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 908-915.

Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes, prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 2004; 19: 510-521.

Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14: 631-53.

Gompel A, Wright F, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Contribution of plasma androstenedione to alpha-androstenediol glucuronid in women with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol metab* 1986; 62: 441-4.

Gonzales F, et al. Evidence of heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 66, 1996: 354-61.

Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *Sleep Med* 2002;3:401-4.

Graf MJ, Richards CJ, Brown V, et al. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. *Clin Endocrinol.* 1990; 33: 119–131.

Grinker JA, Tucker KL, Vokonas PS, Rush D. Changes in patterns of fatness in adult men in relation to serum indices of cardiovascular risk: the Normative Aging Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(10): 1369-78.

Guagnano MT, Ballone E, Colagrande V, Della Vecchia R, Manigrasso MR, Merlitti D, Riccioni G, Sensi S. Large waist circumference and risk of hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(9): 1360-64.

Haffner SM, D'Agostino R, Saad MF, Rewers M, Mykkanen L, Selby J, et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996; 45: 742–8.

Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, et al. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005; 37: 438–44.

Haisenleder DJ, Dalkin AC, Ortolano GA, Marshall JC, Shupnik MA. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology* 1991; 128: 509-17.

Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Anyaoku V, Koistinen R, Seppala M, Franks S. Response of sex hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-1 to an oral glucose tolerance test in obese women with polycystic ovary syndrome before and after calorie restriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 363–7.

Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810–1812.

Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810-2. [Erratum, *Lancet* 2003; 362: 1082.]

Hassan MA, Killick SR. Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries in women who have no symptoms of polycystic ovary syndrome is not associated with subfecundity or subfertility. *Fertil Steril* 2003; 80: 966–75.

Hegele RA. Phenomics, lipodystrophy, and the metabolic syndrome. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14: 133–7.

Hefler-Frischmuth J, et al. Serologie markers of autoimmunity in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; Mar 16.

Heresová J, Vrzáňová M. Hirsutismus. *Med. pro praxi* 2007; 4: 165 – 171.

Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K, Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 714–8.

Hoffman M, et al. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 42, 1984: 76-81.

Hughes C, Elgasim M, Layfield R, Atiomo W. Genomic and post-genomic approaches to polycystic ovary syndrome—progress so far: Mini Review. *Hum Reprod* 2006; 21: 2766–2775.

Hughesdon, PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 59.

Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83: 1717–23.

Chang PL, Lindheim SR, Lowre C, Ferin M, Gonzalez F, Berglund L, et al. Normal ovulatory women with polycystic ovaries have hyperandrogenic pituitary–ovarian responses to gonadotropin-releasing hormone-agonist testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 995–1000.

Chereau A. *Mémoires pour servir à l'étude des maladies des ovaries*. Paris: Fortin, Masson & Cie, 1844.

Chhabra S, McCartney CR, Yoo RY, Chang RJ, Marshall JC. Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator evidence for varied effects in hyperandrogenemic adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2810–2815.

Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF II, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2562-8.

Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche—normal variant or forerunner of adult disease?. *Endocr Rev* 2000; 21: 671.

Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 363–9.

Joffe H, Taylor AE, Hall JE. Editorial: polycystic ovarian syndrome-relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2946.

Joseph-Horne R, Mason H, Batty S, White D, Hillier S, Urquhart M, et al. Luteal phase progesterone excretion in ovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2002; 17: 1459–63.

Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75: 53–58.

Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Selby JV, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, Sholinsky P, et al. Insulin sensitivity and abdominal obesity in African-American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1996; 45: 1547–55.

Kelly CJG, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JMC. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 742–6.

Khoury MY, Baracat EC, Pardini DP, Haidar MA, da Motta EL, de Lima GR. Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation. *Sao Paulo Med J* 1996; 114: 1222–5.

Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and nonobese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32: 213–20.

Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 105–11.

Kirchner A, Jacobs J.B. Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site(s) of androgen disorders in man. *JCEM* 33, 1971: 199–209.

Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078–82.

Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 137–41.

Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L, et al. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 289.

Kousta E, Cela E, Lawrence N, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 501–7.



Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2720.

Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29–38.

Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 644–9.

Laitinen J, Taponen S, Martikainen H, Pouta A, Millwood I, Hartikainen AL, Ruokonen A, Sovio U, McCarthy MI, Franks S, Järvelin MR 2003 Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27: 710–715

Lahita RG. Gender disparity in systemic lupus erythematosus, *J Clin Rheumatol* 2008 14: 185-187.

Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 31–41.

Legro RS, Kunesman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2134–8.

Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14956–60.

Legro RS, 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: 2694.

Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 607.

Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:14956.

Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165.

Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302–312.

- Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 2007; 356: 551–566.
- Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1357.
- Lonsdale RN, et al. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology* 1991, 19: 77-81.
- Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003053.
- Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. *J Women Health Gend Based Med* 2002, 11: 585-599.
- Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003; 79: 956–962.
- Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrhoeic subjects with polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp* 1994; 43:1536–42.
- Marshall JC, Kelch RP. Gonadotropin-releasing hormone: role of pulsatile secretion in the regulation of reproduction. *N Engl J Med* 1986; 315: 1459–1468.
- Matalliotakis I, Kourtis A, Koukoura O, Panidis D. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Arch Gyn Obst* 2006; 274(4): 187 – 97.
- Mather KJ, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1851-6.
- Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril*. 2000; 73: 150–156.
- McCartney CR, Prendergast KA, Chhabra S, et al. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1714.
- Mitwally MF, Witchel SF, Casper RF. Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 163–167.
- Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 779.

Mikkonen K, Vainionpaa LK, Pakarinen AJ, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004; 62: 445

Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 525–33.

Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 139–46.

Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity - related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-9.

Muderris II, Bayram F, Guven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 38–41

NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.

Nelson VL, Legro RS, Strauss JF III, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 946–957.

Nelson VL, Qin KN, Rosenfeld RL, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5925–5933.

Nestler JE, Powers LP, Matt DW. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *JCEM* 1991; 72: 83-89

Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositol-glycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2001–5.

Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:1876–80.

Nicolas MH, Crave JC, Fimbel S, Simean A, Pugeat M. Hyperandrogenism in hirsute and obese women. Effects of a low calorie diet *Presse Med* 1993; 22: 19–22.

Norman RJ, Hague WM, Masters SC, Wang XJ. Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1995; 10: 2258–61.

O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, DeUgarte, CM, Bartolucci, AA, Azziz, R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005; 83: 1454.

Orio F jr., Palomba S, Cascella T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4588–4593.

Oti M, Huynen MA, Brunner HG. Phenome connections. *Trends Genet* 2008; 24: 103–6.

Petriková J, Lazúrová I. Syndróm polycystických ovárií a autoimunitné ochorenia. *Vnitř lék* 2010; 5: 414 – 417.

Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103: 1410-5.

Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 576-80.

Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870–2.

Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Horm Res* 1996; 45:148–55.

Popovic V, Spremovic S. The effect of sodium valproate on luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary disease. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 104–108.

Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20: 535–582. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–47.

Poretsky L, Bhargava G, Kalin M. Regulation of human ovarian insulin receptors in vivo. *Metabolism* 1999; 39: 161-166

Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91: 363–70.

Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595–1607.

Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57: 1320.

Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid* 2004;14 (Suppl 1): S5–15.

Reinehr T, de Sousa G, Roth CL, Andler W. Androgens before and after weightloss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5588.

The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7.

Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 365-370.

Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JF. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the androgen excess society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4546–4556.

Shaw LJ, Merz CNB, Azzis R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-DeHoff RM, Johnson BD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from NIH sponsored women ischemia syndrome evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1276–1284.

Shi Y, Guo M, Yan J, Sun W, Zhang X, Geng L, et al. Analysis of clinical characteristics in large-scale Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Neuroendocrinol Lett* 2007; 28: 807–10.

Schiebinger RJ, Chrousos GP, Cutler GB Jr, Loriaux DL. The effect of serum prolactin on plasma adrenal androgens and the production and metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate in normal and hyperprolactinemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 202–9

Souter I, Sanchez LA, Perez M, Bartolucci AA, Azziz R. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1914–20.

Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 650–67.

Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009, 160: 791 – 797.

Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 587–594.

Stárka L, Hill M, Dušková M, Čermáková I. Jak je to s mužským ekvivalentem syndromu polycystických ovarií? DMEV 2003; 2: 88 – 92.

Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935; 29: 181–191.

Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1153–1160

Šarapatková H. Současný pohled na syndrom polycystických ovarií. Interní med 2008; 10: 461-465

Šindelka G, Škrha J, Cibula D, Prázný M. Působení inzulínu u syndromu polycystických ovarií. ČLČ 2002; 24: 769 – 772.

Talbott E, Clerici A, Berga SL, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. J Clin Epidemiol. 1998; 51: 415–422.

Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 1995; 15: 821–826.

Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2248–2256.

Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2114–8.

Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. J Dermatol 1997; 24: 223–9.

The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report

Ricardo Azziz, M.D., M.P.H.,<sup>a</sup> Enrico Carmina, M.D.,<sup>b</sup> Didier Dewailly, M.D.,<sup>c</sup> Evanthia Diamanti-Kandarakis, M.D.,<sup>d</sup> Hector F. Escobar-Morreale, M.D., Ph.D.,<sup>e</sup> Walter Futterweit, M.D.,<sup>f</sup> Onno E. Janssen, M.D.,<sup>g</sup> Richard S. Legro, M.D.,<sup>h</sup> Robert J. Norman, M.D.,<sup>i</sup> Ann E. Taylor,<sup>j</sup> and Selma F. Witchel, M.D.,<sup>k</sup> (Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society\*) Fertility and Sterility 2009, Vol.91, No 2, 456-488.

Vallisneri A. I storia della Generazione dell'Uomo, e degli Animali, se sia da' vermicelli spermatici, o dalle uova. Venezia: Appreso Gio Gabbriel Hertz, 1721.

Van Gleder CJ, Gomes dos Santos ML. Polycystic ovarian syndrome. Evidence for an autoimmune mechanism in some cases. *J Reprod Med* 1993; 38: 381-386.

Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduced hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-54.

Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-72.

Vexiau P, Husson C, Chivot M, Brerault JL, Fiet J, Julien R, et al. Androgen excess in women with acne alone compared with women with acne and/or hirsutism. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 279-83.

Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and day time sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 517-20.

Vrbíková J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 11: 277-91.

Vrbíková J, Stárka L, Vondra K. Syndrom polycystických ovaríí a inzulinová rezistence. *DMEV* 1998; 3: 128-132.

Vrbíková J, Cífková R, Jirkovská A, Lánská V, Platilová H, Zamrazil V, Stárka L. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 5: 980-984.

Vrbíková J, Vondra K, Cibula D, Dvořáková K, Stanická S, Šrámková D, Šindelka G, Hill M, Bendlová B, Škrha J. Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 12: 3328-3332.

Vrbíková J, Bendlová B. Syndrom polycystických ovaríí v roce 2006. *ČLČ* 2007; 3: 218-222.

Vrbíková J, Dvořáková K, Grimmichova T, Hill M, Stanicka S, Cibula D, Bendlova B, Stárka L, Vondra K. Prevalence of insulin resistance and prediction of glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2007; 5: 639-644.

Vrbíková J, Stanická S. Syndrom polycystických ovaríí. *Trendy soudobé diabetologie*: 151-179.

Vrbíková J, Stárka L. Syndrom polycystických ovaríí. *Postgraduální medicína*, Roč. 8, č. 5 (2006), 482-486.

Vrbíková J. Syndrom polycystických ovaríí = Polycystic ovary syndrome. *Interní medicína pro praxi*, Roč. 5, č. 11 (2003): 554-557.

Vrbíková J. Syndrom polycystických ovarií (PCOS). Interní medicína pro praxi, Roč. 12, Suppl. A (2010), s. A15.

Vrbíková J, Cibula D, Dvořáková K, Stanická S, Šindelka G, Hill M, Fanta M, Vondra K, Skrha J. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome JCEM Roč. 89, č. 6 (2004): 2942-2945.

Vrbíková J. Je syndrom polycystických ovarií součástí autoimunitních onemocnění? – editorial. Vnitřní lékařství, Roč. 56, č. 5 (2010): 368.

Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 165.

Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: result of a 31 year follow-up study. Hum Fertil (Camb) 2000; 3: 101–105.

Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, Ranney GB, Givens JR. Androgen parameters and their correlation with body weight in one hundred thirty-eight women thought to have hyperandrogenism. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 602–6.

Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 61: 946–951.

Wilson RC, Nimkarn S, Domic M, Obeid J, Azar M, Najmabadi H, et al. Ethnic-specific distribution of mutations in 716 patients with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Mol Genet Metab 2007; 90: 414–21.

Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, et al. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 724.

Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikiyriakidou A, Georgiou I. Association of the (TAAAA)<sub>n</sub> repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5976–5980.

Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1660 – 6.

Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003; 79: 1358–64.

Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3871–3875.



Yildiz BO, Knochenhauer ES Azziz, R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 162 - 168.

Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031–6.

Yilmaz M, Nesliban B, Ayvaz G, Karakoc A, Füsün T, Cakir N, Arslan M. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocystein levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20, 12: 3333 – 3340.

Zamrazil V, Bilek R, Cerovska J, Delange F. The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success. *Thyroid*. 2004;14: 49-56.

Zamrazil V, Čeřovská J. Jodový deficit a jeho důsledky. *Interní med* 2000:9.

Zamrazil V. Subklinické tyreopatie. *Interní med* 2004:6 295-299.

Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications, 1992: 377–84.