

Syndrom polycystických ovarii

Jana Vrbíková

Endokrinologický ústav Praha, ředitelka doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Souhrn

Syndrom polycystických ovarii (PCOS) je v současné době doporučeno diagnostikovat podle tzv. ESHRE kritérií. Pro diagnózu podle nich stačí dva z následujících 3 symptomů: 1. morfologický obraz polycystických ovarii, 2. klinické projevy hyperandrogenizmu anebo laboratorní průkaz hyperandrogenemie a 3. oligo-anovulace. PCOS je komplexní onemocnění, v jehož patogenезi interagují genetické vlivy a vlivy prostředí. Nejde jen o gynekologické onemocnění, syndrom je doprovázený inzulinovou rezistencí, což vede ke zvýšenému výskytu diabetes mellitus 2. typu a porušené glukózové tolerance (4krát a 2krát, nezávisle na BMI). Také se častěji vyskytuje gestační diabetes mellitus. Dále je častější dyslipidemie, arteriální hypertenze, elevace CRP a homocysteinu, porucha funkce endotelu a silnější intima-media. Není však zcela jasné, zda jsou u žen s PCOS častější také kardiovaskulární příhody. PCOS je častější, než je náhodné, asociován s depresí, anxiózními stavy, poruchami příjmu potravy, dále s nealkoholickou steatohepatitidou a se syndromem spánkové apnoe – zejména u obézních žen. Z léčebných opatření máme k dispozici nefarmakologické metody – u obézních úpravu životního stylu zaměřenou na redukci hmotnosti, u kožních projevů hyperandrogenizmu kosmetická opatření, zejména laserovou terapii a farmakoterapii (kombinovaná hormonální kontraceptiva a antiandrogeny). Poruchy menstruačního cyklu můžeme řešit kontraceptivy nebo cyklicky podávanými gestageny, uplatní se i metformin.

Klíčová slova: antiandrogeny – diabetes mellitus – hormonální antikoncepce – inzulinová rezistence – ischemická choroba srdeční – metformin

Polycystic ovary syndrome

Summary

For diagnosing of polycystic ovary syndrome (PCOS) it is currently recommended to follow the ESHRE criteria. For diagnosis according to them two of the following three symptoms are sufficient: 1. morphology of polycystic ovaria, 2. clinical manifestations of hyperandrogenism or laboratory proof of hyperandrogenemia, and 3. oligo-anovulation. PCOS is a complex disorder in whose pathogenesis genetic and environmental effects interact. It is not a gynecological disorder alone, the syndrome is accompanied by insulin resistance which leads to increased incidence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance (4 times and twice, independently of BMI). Also gestational DM occurs more frequently. Dyslipidemia, arterial hypertension, elevated CRP and homocysteine levels, endothelial dysfunction and greater intima-media thickness are also more frequent. It is not quite clear, however, whether women with PCOS suffer cardiovascular events more frequently as well. More often than is accidental PCOS is associated with depression, anxiety and eating disorders, further with nonalcoholic steatohepatitis and with the sleep apnoea syndrome – especially in obese women. Therapeutic measures include non-pharmacological methods – lifestyle adjustments focused on weight reduction in obese individuals, cosmetic measures for dermatologic manifestation of hyperandrogenism, in particular laser and pharmacotherapy (combined hormonal contraceptives and antiandrogens). Menstrual irregularities can be treated with contraceptives or cyclical administration of gestagens, also metformin can be used.

Key words: antiandrogens – diabetes mellitus – hormonal contraception – insulin resistance – ischemic heart disease – metformin

Epidemiologie

Syndrom polycystických ovarii (polycystic ovary syndrome – PCOS) není jedno jasně definované onemocnění, ale je to syndromologická diagnostická jednotka, která zahrnuje heterogenní spektrum pacientek. PCOS se považuje za jednu z nejčastěji se vyskytujících endokrinopatií u žen ve fertilním věku. Jeho prevalence dosa-

huje při použití kritérií European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) až 20 % [1–3].

Nejde „jen“ o gynekologické onemocnění. Kromě poruchy menstruačního cyklu, kožních hyperandrogenních projevů a sterility tyto ženy trpí také dyslipidemií, ischemickou chorobou srdeční, porušenou glukózovou tolerancí (PGT) a diabetes mellitus 2. typu (DM2T).

Vzhledem k vysoké prevalenci této endokrinopatie a uvedené časté koincidenci s metabolickými chorobami tvořícími moderní globální pandemii tzv. „diabetes“ nejsou ekonomické dopady PCOS rozhodně zanedbatelné. V USA se předpokládá, že může jít o částku okolo 4 miliard dolarů ročně, z níž 40 % tvoří výdaje spojené s diagnostikou a léčbou DM2T [4].

Kritéria pro diagnózu syndromu – definice

Není pochyb o tom, že mezi hlavní projevy PCOS patří hyperandrogenemie a její klinické důsledky označované souhrnně jako hyperandrogenismus (hirsutismus, akné a androgenní alopecie), dále pak oligo-anovulace a morfologické změny na vaječnících. Vzájemná kombinace a míra závažnosti těchto projevů je však velmi variabilní a může se i měnit v průběhu let u jedné pacientky.

V současné době je doporučeno užívat tzv. Rotterdamský konsenzus neboli ESHRE/ASRM (American Society for Reproductive Medicine) kritérií. Podle nich pro diagnózu PCOS stačí 2 z následujících 3 symptomů:

- morfologický obraz polycystických ovaríí (PCO)
- klinické projevy hyperandrogenismu anebo laboratorní průkaz hyperandrogenemie
- oligo-anovulace [5]

Vždy je nutné vyloučení jiných příčin, které by tuto kombinaci příznaků mohly způsobit.

Etiopatogeneza

PCOS je komplexní onemocnění, v jehož patogenезi interagují genetické vlivy a vlivy prostředí. Heritabilita PCOS je podle studií na dvojčatech 0,79 [6], což spolu s faktem, že se PCOS vyskytuje u 20–40 % ženských příbuzných prvního stupně [7], svědčí pro genetické pozadí tohoto onemocnění. Dědičnost PCOS je podobná dědičnosti diabetes mellitus 2. typu (DM2T), u nějž je ke vzniku onemocnění potřeba několik genetických variant s mírným efektem na manifestaci nemoci. Dnes jsou k dispozici celogenomové asociční studie, které na čínské populaci prokázaly asociaci s 11 kandidátními genovými lokusy, z nichž gen pro FSH receptor, DENND1A, RAB2B a THADA byly potvrzovány i na populaci žen kavkazoidního/europoidního typu. Jeden z transkriptů genu DENND1A, V2, zvyšuje v ovariu expresi genu pro C17,20 hydroxylázu/lyázu, což je klíčový enzym v regulaci biosyntézy androgenů [8].

Z vlivů prostředí hraje roli dieta: závažnější metabolické doprovodné jevy jsou přítomny u pacientek se zvýšeným příjmem nasycených tuků [9]. Dále se mohou uplatnit i endokrinní disruptory. Bylo prokázáno, že bisfenol A podporuje produkci androgenů a navozuje inzulinovou rezistenci [10]. U žen s PCOS byly prokázány jeho zvýšené hladiny [11] a asociace se stupněm jaterní steatózy a s inzulinovou rezistencí [12].

V patogenезi PCOS se uplatňuje hyperandrogenismus, ovarální dysfunkce, inzulinová rezistence, obezita a nadměrná sekrece luteinizačního hormonu (LH).

U žen s PCOS je v ovarích prokazatelná akumulace malých folikulů způsobená zástavou růstu ve stadiu o prů-

měru 5–7 mm (tzv. folikulární arrest). Na jeho vzniku se podílí intraovariální hyperandrogenemie, hyperinzulinemie a nadprodukce antimulleriánského hormonu (AMH) [10]. Ovariální thekální buňky pacientek s PCOS produkují více androgenů nežli thekální buňky zdravých žen [13].

Dalším faktorem uplatňujícím se v patogenезi PCOS, je zvýšená pulzní frekvence gonadotropiny uvolňujícího hormonu (gonadotropin releasing hormon – GnRH) s následnou zvýšenou sekrecí LH, která je způsobená oslabením negativní zpětné vazby progesteronu v hypotalamu pod vlivem androgenů [14]. Důsledkem jsou zvýšené hladiny LH, které jsou prokazatelné asi u 70 % žen s PCOS. Jde především o štíhlé ženy, protože LH negativně koreluje s body mass indexem (BMI) [15].

Obezita je u žen s PCOS přítomná častěji nežli u zdravých žen [16]. Obezita zhoršuje všechny projevy PCOS [17]. Na druhou stranu, hyperandrogenemie zvyšuje viscerální akumulaci tuku [18]. Obezita je spojena s inzulinovou rezistencí, která sama o sobě hraje důležitou roli při vzniku PCOS. Inzulinová rezistence je provázena hyperinzulinemií, která vede ke snížení tvorby sexuálního hormonu vázajícího globulinu (sex hormone-binding globulin – SHBG) v játrech a podporuje působení LH na produkci androgenů v ovariu. Inzulinová rezistence je však u PCOS přítomná i nezávisle na BMI. Předpokládá se, že je způsobena molekulárním mechanismem odlišným od inzulinové rezistence při DM2T, ale situace zatím nebyla objasněna [10].

Klinické projevy Hirsutismus

Jako hirsutismus označujeme nadměrné terminální ochlupení v androgen dependentních oblastech. Je ho třeba odlišit od hypertrichózy, což je generalizované ochlupení i v oblastech, které nepokládáme za androgen dependentní [19]. K hodnocení závažnosti hirsutismu se využívá semikvantitativního skóre Ferrimana a Gallwaye, které hodnotí hustotu a rozložení ochlupení v 9 oblastech hodnotami od 0 do 4 (ochlupení mužského typu). Za normální je považováno skóre do 6–8. Výskyt závisí na etniku: u severoamerických žen s PCOS je hirsutismus přítomný u 60–80 %, zatímco v Japonsku pouze u 20 % [20].

Akné

Vznik akné je multifaktoriální a podílí se na něm kromě působení androgenů na kůži, vedoucímu k nadprodukci kožního mazu, i jiné vlivy, zejména infekce *Propionibacterium acne*. Výskyt akné ale až u 50 % není provázen hyperandrogenemií. Přesto, pokud se akné manifestuje později, po 20. roce života anebo perzistuje déle či je neobvykle závažné, měli bychom myslet na možnost hyperandrogenního stavu [21].

Akné je možno v klinické praxi hodnotit pomocí jednoduché semikvantitativní škály. Jako mírné akné se označuje výskyt méně než 10 papul na jedné straně obličeje, jako středně závažné přítomnost 10 a více papul a pustul na jedné straně obličeje anebo šíření akneiformních eflorescencí na ramena a krk. Jako těžké je označováno akné provázené kožními hlubokými infiltráty.

Androgenní alopecie

Jako androgenní alopecii označujeme ztrátu vlasů v oblastech typických pro muže. Jde o frontotemporoparietální krajinu. Závažnost alopecie hodnotíme podle Ludwigova schématu [21]. Androgenní alopecie je často doprovázena normálními hladinami cirkulujících androgenů a nepokládá se proto za specifickou pro PCOS. U androgenní alopecie bylo prokázáno zvýšení aktivity 5 α -reduktázy v kůži, snížená aromatizace na estrogeny a zvýšený počet androgenních receptorů [22].

Poruchy menstruačního cyklu a sterilita

Nepravidelný menstruační cyklus patří mezi základní rysy PCOS. Oligomenorea je přítomna až u 80 % pacientek. Naopak, u 80–90 % pacientek s oligomenoreou je prokázán PCOS. Můžeme se setkat i se sekundární a vzácněji také s primární amenoreou. PCOS je příčinou amenorey asi ve 40 %. Oligomenorea je obvykle přítomná od menarche, později v adolescenci bývá maskovaná užíváním antikoncepce, ale po jejím vysazení se klinický obraz vrací. U některých pacientek se pak může objevovat dysfunkční krvácení způsobené neoponovaným působením estrogenů při anovulačních cyklech na děložní sliznici [23].

PCOS je přítomný u 90–95 % žen s anovulační sterilitou. Obezita exacerbuje riziko sterility [23].

Diagnostika

Laboratorní vyšetření

Většina pacientek s PCOS má zvýšené hladiny alespoň jednoho z hlavních androgenů – testosteronu, dehydroepiandrosteronu (DHEAS) anebo androstendionu [24]. Spolehlivost vyšetření však závisí na kvalitě metody a na referenční populaci. Většina komerčních kitů ke stanovení testosteronu detekuje hyperandrogenemii, ale již se nehodí k její přesné kvantifikaci. K měření koncentrace androgenů by s výjimkou DHEAS neměly být užívány přímé imunoassaye [25]. Hladiny volného testosteronu lépe než celkový testosteron korelují s klinickou manifestací hyperandrogenizmu, a tak je stanovení volného testosteronu v doporučeních upřednostňováno před stanovením celkového testosteronu [26]. Dobrou vypovídající schopnost má také index volného testosteronu, což je poměr koncentrací testosteronu a sexuálního hormonu vázajícího globulinu (T/SHBG) [27]. Perspektivní je stanovení antimulleriánského hormonu (AMH), jehož výhodou je nezávislost hladin na menstruačním cyklu [28].

Morfologie ovaríí

Nejnovější diagnostická kritéria vyžadují přítomnost alespoň 25 malých folikulů v ovariu anebo zvětšený objem ovaríí [29].

Pozdní komplikace

Diabetes mellitus

Výskytu a patogenezi inzulínové rezistence (IR) u PCOS byla v poslední době věnována poměrně systematická

pozornost [30–36]. Předpokládá se, že PCOS je doprovázen poruchou signalizace inzulínu, která je specifická pro toto onemocnění.

Příbuzní 1. stupně pacientek s PCOS jsou častěji, nežli je tomu u ostatní populace, postiženi DM2T [37] a dysfunkce B-buněk Langerhansových ostrůvků byla u nich prokázána již v 2.–3. deceniu [38]. I přes určité kontroverze se předpokládá, že výskyt gestačního diabetes mellitus (GDM) je u žen s PCOS vyšší, nežli je tomu u jinak zdravé populace [39]. Obezita se u žen s PCOS vyskytuje častěji, nežli je tomu u jinak zdravých žen [40,41]. Štíhlé ženy s PCOS byly obvykle v provedených prevalenčních studiích porušenou glukózovou tolerancí (PGT) a DM2T postiženy méně často nežli obézní [42]. Recentní metaanalýza prokázala však zvýšený výskyt PGT a DM u žen s PCOS nezávisle na BMI. Prevalence PGT byla zvýšena asi 2,5krát (OR 2,54; 95% CI 1,44–4,47), a prevalence DM2T 4krát (OR 4,00; 95% CI 1,97–8,10) [43]. Tyto výsledky potvrdila i rozsáhlá epidemiologická australská studie, která hodnotila u více než 8 000 náhodně vybraných žen, z nichž 478 mělo PCOS, údaje o tom, zda byl ženě někdy diagnostikován GDM nebo DM2T. Výskyt GDM byl 3krát vyšší u PCOS nežli tomu bylo u zdravých kontrol, a to i u štíhlých žen, podobně jako výskyt DM2T, který byl až 10krát vyšší [44].

Ischemická choroba srdeční

PCOS bývá provázený vyšším výskytem rizikových faktorů ischemické choroby srdeční (ICHS) a samozřejmě tedy může být provázen i zvýšeným výskytem metabolického syndromu (MetSy). U žen s PCOS byla opakovaně popsána dyslipidemie. Obvyklým nálezem je snížení HDL-cholesterolu (zejména HDL-2a), vyšší hladiny LDL-cholesterolu (převážně tzv. malé denzní částice LDL) a vyšší hladiny triglyceridů [45–50]. Metaanalýza prokázala u žen s PCOS snížení HDL-cholesterolu o 0,16 mmol/l, zvýšení LDL-cholesterolu o 0,31 mmol/l a triglyceridů o 0,20 mmol/l [51].

Zatím málo systematické pozornosti bylo věnováno výskytu arteriální hypertenze. Dostupné studie jsou malé, průřezové a zatížené mnoha metodickými úskalími. U postmenopauzálních žen s PCOS je popisován v porovnání s kontrolní populací vyšší výskyt arteriální hypertenze [52,53]. U žen ve fertilním věku jsou údaje rozporné, některé svědčí pro vyšší hodnoty systolického krevního tlaku a vyšší výskyt arteriální hypertenze jen u obézních žen s PCOS [54,55], další prokazují vyšší průměrný krevní tlak v průběhu 24hodinového ambulantního monitorování [56], což ale jiní autoři nepotvrdili [57].

U PCOS byla sledována i řada dalších nezávislých rizikových faktorů ICHS. Velká pozornost je u žen s PCOS v posledních letech věnována markerům mírného chronického zánětu. Hladiny CRP (C-reaktivní protein) jsou u žen s PCOS vyšší nežli u kontrol bez ohledu na věk a BMI [58] stejně tak jako hladiny homocysteinu.

U žen s PCOS je již v premenopauzálním věku nacházena porucha endoteliální funkce. Zdá se, že některé

aspekty poruchy cévní reaktivity jsou přítomné u všech žen s PCOS bez ohledu na současnou obezitu. U štíhlých žen s PCOS byla prokázána hyperdynamická cirkulace [59], rezistence trombocytů na účinky kysličníku dusnatého a snížená reaktivita cévní stěny po podání salbutamolu, ukazující na sníženou na endotelu dependentní vazodilataci [60]. Naopak, porucha mikrovaskulární reaktivity na inzulin byla prokazatelná jen u obézních žen s PCOS [61].

U žen s PCOS byla nalezena silnější intima-media na a. carotis [62–64] a vyšší výskyt plaků. Metaanalýza kontrolovaných studií nachází šíři intimy o 0,07 mm silnější nežli u zdravých kontrol [65]. Ženy s PCOS měly až 5krát častější koronární kalcifikace, a ty měly větší rozsah, než tomu bylo u kontrolních osob [66]. Tuto metodu využili i v Pittsburské studii, jedné z největších prospektivně sledovaných kohort žen s PCOS. Výskyt kalcifikací v koronárním řečišti byl vázán na přítomnost metabolického syndromu, zatímco rozsah aortálních kalcifikací byl predikován hladinou testosteronu [67].

Prekvapivě, i přes výše uvedený „rizikovější“ kardiiovaskulární profil u pacientek s PCOS, nebyla v první retrospektivní studii prokázána vyšší morbidita a mortalita na ICHS [68]. Tato diskrepance byla předmětem rozsáhlých debat [69,70]. Jedním z možných vysvětlení je skutečnost, že v citované studii byly ženy vybrány podle registru provedených klínovitých resekcí ovarií. Je známo, že klínovitá resekce dokázala upravit hormonální profil pacientek [52,71], ale nemáme zatím žádná data o dlouhodobém vlivu této operace na metabolické abnormality. Pokud spolu souvisí hyperandrogenie a IR, je možné, že provedený zákrok mohl upravit i metabolické doprovodné projevy. Klínovitá resekce ovarií se nyní již neprovádí a je nahrazena laparoskopickou ovariální diatermií s menším výskytem chirurgických komplikací, a to zejména srůstů. Dále, studie založená na registru žen s klínovitou resekci je apriori zatížena bias ve výběru pacientek. Hlavním důvodem provádění této operace byla totiž vždy sterilita. Takto vybrané ženy ale nereprezentují celé spektrum žen s PCOS. Jiným vysvětlením by mohl být fakt, že ženy s PCOS mají kromě hyperandrogenie i vyšší hladiny estrogenů, které jsou naopak z hlediska ICHS protektivní a mohly by „vyvážit“ ostatní rizikové vlivy.

Pro rizikovost PCOS z hlediska výskytu ICHS naopak nepřímo mluví výsledky Nurses Health Study. V této studii byl dotazníkovou metodou sledován charakter menstruačního cyklu. Výskyt výrazně nepravidelného menstruačního cyklu byl doprovázen 1,5–2krát zvýšeným relativním rizikem akutního infarktu myokardu (AIM) [72]. Podobná retrospektivní studie 2 300 žen z databáze endokrinologické ambulance britské nemocnice prokázala vyšší OR pro věkově specifickou prevalenci infarktu myokardu, anginy pectoris, srdečního selhání, iktů u PCOS nad 45 let a u žen nad 65 let bylo OR 12 [73]. Naopak, práce hodnotící výskyt makrovaskulárních příhod u 21 700 žen s PCOS podle databáze praktických lékařů neprokazuje zvýšené relativní

riziko ICHS [74]. Rozpor může být způsoben tím, že ženy v první studii mohly mít těžší formu onemocnění, a proto byly sledovány na klinice.

Metaanalýza 5 kohortových studií sledujících výskyt ICHS a cévních mozkových příhod prokázala jejich 2krát vyšší riziko. Riziko bylo zvýšeno o 55 % i po adjustaci na BMI, takže asociaci nelze vysvětlit pouze přítomnou obezitou [75].

Prospektivní multicentrická americká studie Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) [76] sledovala skupinu 390 postmenopauzálních žen, u nichž bylo pro klinickou suspekci na ICHS indikováno provedení koronarografie. Diagnóza PCOS byla stanovena na podkladě laboratorního průkazu hyperandrogenie v době koronarografického vyšetření a anamnestického údaje o nepravidelném menstruačním cyklu v reprodukčním období. Primárním sledovaným cílem byl výskyt úmrtí z kardiiovaskulární příčiny a výskyt nově vzniklého AIM. U žen s PCOS bylo již po ročním sledování signifikantně vyšší riziko úmrtí anebo nově vzniklého nefatálního AIM než u žen, které hyperandrogenní stav prokázány neměly. Dále, ženy s PCOS měly signifikantně horší hladiny rizikových faktorů ICHS a vyšší riziko angiograficky prokazatelné ICHS s větším rozsahem postižení.

První dlouhodobá prospektivní studie sledovala výskyt kardiiovaskulárních rizikových faktorů, ICHS a cévních mozkových příhod u 32 žen s histologicky verifikovaným PCOS od roku 1987 do roku 2008 [77]. Hypertenze a hypertriglyceridemie byla signifikantně častější u PCOS nežli u kontrol, ale u žen s PCOS nebyl zvýšený výskyt kardiiovaskulárních a cévních mozkových příhod.

Předtím, nežli bude doporučen extenzivní screening kardiiovaskulárních rizikových faktorů a intervence u žen s PCOS v mladším věku, je vzhledem k uvedeným diskrepancím třeba získat podrobnější data o patogenезi a epidemiologii kardiiovaskulárních chorob u těchto žen [78].

Další doprovodné projevy PCOS **Psychické problémy**

První studie týkající se prevalence deprese u žen s PCOS pochází z roku 2003 a popisuje depresi u 50 % z 32 sledovaných pacientek s PCOS [79]. Od té doby byla publikována řada studií zabývajících se prevalencí deprese a anxiety u těchto žen, jejich výsledky byly shrnuty v recentní metaanalýze. Byla hodnocena míra emocionálního distressu podle vyplněných dotazníků zaměřených na projevy deprese a anxiety [80]. Autoři prokázali signifikantně zvýšené skóre depresivity u žen s PCOS hodnoceno jako SMD, a to 0,60 (95% CI 0,47–0,73) a signifikantně zvýšené skóre anxiety, kde SMD bylo 0,49 (95% CI 0,36–0,63).

Možná společná etiologie deprese a PCOS zatím není objasněna. Některé studie obviňují zvýšené hladiny androgenů [81], zatímco jiné tuto asociaci popírají [82]. Klinická manifestace symptomů hyperandrogenizmu je také spojena s nižším sebehodnocením a je otázkou, do

jaké míry se to může projevit při vzniku deprese [83]. Dále bylo prokázáno, že kvalitu života pacientek s PCOS snižuje současná sterilita [84]. Působit může i role obezity [85].

Nealkoholická steatohepatidida

Zvýšená prevalence jaterní steatózy byla prvně detekována v retrospektivní kohortové studii, která hodnotila sonografické nálezy [86]. Tato studie nacházela steatózu u 55 %, z toho 40 % byly štíhlé ženy. Naopak, u žen s nealkoholickou hepatitidou byl v 70 % přítomný PCOS podle kritérií ESHRE/ASRM [87]. Věk, obezita, dyslipidemie, inzulinová rezistence a hyperandrogenismus byly asociovány se steatózou [88].

Spánková apnoe

U obézních žen s PCOS je signifikantně zvýšený výskyt poruch spánku [89].

Farmakoterapie

Cíle

Základním cílem léčby je snížit u hyperandrogenních pacientek expozici vysokým hladinám androgenů se všemi jejími dopady – tedy negativního vlivu na menstruační cyklus, kožní androgenní obtíže, zároveň se snížením rizik pozdních komplikací.

Kombinovaná hormonální antikoncepce

Kombinovaná hormonální antikoncepce (combined oral contraceptive – COC) není vždy prosta nežádoucích vedlejších účinků. Při užívání preparátů COC 2. a 3. generace bylo u jinak zdravých žen prokázáno vyšší riziko AIM a ischemických mozkových příhod [90]. Podobná data specifická pro ženy s PCOS však nejsou k dispozici. Není možné vyloučit, že vzhledem ke kumulaci rizikových faktorů ICHS u žen s PCOS může být u nich vyšší výskyt nežádoucích kardiovaskulárních příhod.

Vliv preparátů COC na inzulinovou senzitivitu u žen s PCOS nebyl v provedených studiích konzistentní. Někteří autoři neprokázali po léčbě COC pokles inzulinové senzitivity [91,92], zatímco jiní našli její zhoršení [93]. Je možné, že negativní efekt ethinyl estradiolu (EE2) na inzulinovou senzitivitu je dávkově závislý, jak bylo recentně prokázáno jinými autory, kteří u žen s PCOS porovnávali podávání COC o rozdílném obsahu EE2 a prokázali vyšší plochu pod křivkou (area under the curve – AUC) pro inzulin v průběhu orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) jen po preparátu COC s větší dávkou EE2 [94,95]. Výsledky studií hodnotících inzulinovou senzitivitu po léčbě COC jsou však všeobecně velice heterogenní. Bylo prokázáno jak zhoršení inzulinové senzitivity [96–98], tak neutrální efekt [99–102]. Je možné, že negativní efekt COC na inzulinovou senzitivitu může být patrný jen u určitých podskupin pacientek, např. u obézních [93,103]. U zdravých uživatelů COC většinou vedly ke zhoršení inzulinové senzitivity. Pokud k tomuto negativnímu účinku dojde, tak je pravděpodobně jen dočasný. V populačních studiích u žen

totiž nebylo prokázáno, že by užívání COC v minulosti vedlo k vyššímu riziku vzniku DM2T [104,105]. U žen s PCOS jsou zatím dlouhodobá data velice sporá. V observační retrospektivní studii bylo dokonce nalezeno, že ženy s PCOS léčené v minulosti COC měly lepší glukózovou toleranci než ty, které COC neužívaly. Tato citovaná práce však sledovala skupinu pouze 37 žen [106]. Dále, pro neutrální vliv COC na inzulinovou senzitivitu mohou svědčit i závěry nedávno publikované metaanalýzy provedených randomizovaných studií porovnávajících u žen s PCOS nejčastěji užívaný preparát Diane s metforminem. Nebyly prokázány rozdíly v ovlivnění inzulinové senzitivity měřené metodou klampu. Metformin výrazněji než Diane snižoval hladiny inzulinu nalačno [107]. Nicméně, zahrnuté studie byly bohužel heterogenní, a to zejména co do vstupních kritérií. Navíc, studie využívající přímé měření inzulinové senzitivity metodou euglykemického klampu byly provedeny pouze dvě.

Z klinického hlediska proto sami postupujeme tak, že se preparátům COC vyhýbáme u těch žen s PCOS, které mají kumulaci rizikových faktorů ICHS a DM2T [108]. I když najdeme v literatuře práce zmiňující se o vyšších hladinách protrombogenních faktorů u žen s PCOS, není tento syndrom chápán sám o sobě jako indikace k vyšetření hereditárních trombofilních rizikových faktorů. Vždy ale pečlivě odebíráme rodinnou a osobní anamnézu a při údajích o tromboembolické nemoci v anamnéze pak provedeme vyšetření trombofilních stavů. Volíme obvykle preparáty monofázické, s obsahem 30–35 µg etinylestradiolu a s neandrogenním či antiandrogenním gestagenem. Za nevhodné považujeme přípravky obsahující levonorgestrel, který má reziduální androgenní aktivitu. Doba podávání k ovlivnění akné je obvykle alespoň 6 měsíců, hirsutismus reaguje na léčbu pomaleji, obvykle nástup účinku lze čekat nejdříve za 6 měsíců, ale většinou je třeba k dosažení trvalejšího efektu až několikaleté podávání. U některých žen se v týdnu pauzy následující po 3týdenním období užívání preparátu COC obnoví ovarální steroidogenní aktivita natolik, že terapeutická účinnost je tímto omezená. Proto je možné užít i kontinuální podávání, kdy se preparát vynechává na týden jen jednou za 2–3 měsíce [108].

Metformin

Metformin (MTF) byl v léčbě PCOS poprvé užít na začátku 90. let minulého století [109]. V otevřené observační studii byl MTF v dávce 1,5 g/den podáván 26 ženám s PCOS. V průběhu studie trvající 8 týdnů 3 ženy otěhotněly, došlo k signifikantní redukci hladin androgenů, LH a inzulinemie v průběhu oGTT. Původně se předpokládalo, že MTF ovlivňuje steroidogenezu sekundárně tím, že zlepšuje hyperinzulinemii a inzulinovou senzitivitu. Inzulinová rezistence a hyperinzulinemie zasahuje do metabolismu androgenů na několika úrovních. Inzulin inhibuje jaterní produkci SHBG [110,111], který funguje jako hlavní transportní protein

pro androgeny, což vede ke zvýšení jejich volné, biologicky účinné frakce. Inzulin také stimuluje ovariální produkci androgenů [30]. In vitro bylo prokázáno na thekálních buňkách, že MTF v nich inhiboval produkci androstendionu a testosteronu [112,113] a inhiboval expresi některých klíčových enzymů regulujících syntézu androgenů, jako je steroidogenní acute-regulatory protein a 17-hydroxyláza [112]. U štíhlých normoinzulinemických žen s PCOS po léčbě MTF byla prokázána normalizace morfologického sonografického obrazu ovarií [114]. U pacientek léčených MTF se v porovnání se skupinou, která dostávala placebo, zmenšil objem ovariální stromatu, který koreluje s hladinami androgenů [115]. Snížení intraovariální produkce androgenů, ať již k němu dojde jakýmkoliv z výše uvedených mechanismů, může přispívat k navození ovulačních cyklů pozorovanému po této léčbě [116]. Nemáme však zatím přesvědčivé důkazy pro to, že by MTF byl konzistentně efektivní i v léčbě klinických projevů hyperandrogenemie. Je to jisté i tím, že řada provedených studií trvala příliš krátce (< 6 měsíců), než aby vůbec mohla léčba hyperandrogenní klinické projevy příznivě ovlivnit.

Metformin je doporučený u žen s PGT a normálním BMI, u obézních žen s PGT, u nichž selhala režimová opatření, a jako lék 2. volby u poruch cyklu a sterility [117].

Je třeba však pamatovat, že PCOS není zatím mezi indikacemi preparátů s MTF, a tak léčíme off label.

Tiazolidiny

Podobně efektivní jako M byly v klinických studiích i tiazolidiny. U žen s PCOS zlepšilo jejich podávání jak parametry glukózového metabolismu, tak i oligomenoreu a klinické projevy hyperandrogenizmu [118–120]. Nicméně, jejich využití je omezené již jen tím faktem, že jde o léky, které jsou kontraindikované v graviditě, o jejíž dosažení se u řady pacientek snažíme. Opět jde o použití off label.

Statiny

Statiny inhibují 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A (HMG-CoA), což vede ke snížené syntéze cholesterolu v játrech a vzestupu receptorů pro LDL v játrech. Důsledkem je zvýšená clearance LDL-cholesterolu s poklesem hladin LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu a triglyceridů. Statiny mají antioxidační a protizánětlivé účinky [121]. V roce 2006 byla publikována první studie se statiny u PCOS, která prokázala snížení testosteronu [122]. Statiny inhibují proliferaci thekálních buněk a jejich steroidní produkci [123]. Provedené studie se statiny shrnuje metaanalýza z roku 2011, do níž jsou zahrnuty celkem 4 studie, v nichž bylo statinem po dobu 6–12 týdnů léčeno celkem 244 žen. Statin významně snižoval hladiny testosteronu (mean difference – MD -0,90; 95% CI – 1,18 až – 0,62) a hladiny lipidů, ale neměl vliv na klinické parametry [124]. K tomu, aby statiny mohly být k léčbě PCOS doporučeny, zatím schází dlouhodobá data a opět jde v současné době o užití léku off label. Navíc jsou statiny kontraindikovány v graviditě, takže jejich potencionální využití je tím u žen s PCOS omezené.

Antiandrogeny

Antiandrogeny jsou definovány jako látky interagující s androgenním receptorem, a tak inhibující biologické účinky androgenů v jejich cílových tkáních. Metaanalýza shrnující placebem kontrolované studie s antiandrogeny (spironolakton, finasterid, flutamid) prokazuje jejich účinnost, oproti placebo snižovaly FG skóre o asi 4 [125]. Antiandrogeny se tedy uplatní především v léčbě kožních manifestací hyperandrogenizmu (akné, hirsutizmus, androgenní alopecie). Není zcela jasné, do jaké míry jsou schopny ovlivnit ovariální dysfunkci a anovulaci. Jednotlivé preparáty mají na kožní projevy hyperandrogenizmu v běžně užívaných dávkách přibližně stejný účinek. Specifičtější místo má kvůli svému mechanismu účinku jen finasterid, a to pro léčbu androgenní alopecie, pro niž se využívá jeho schopnost blokovat 5 α -reduktázu typu 2. Vzájemné srovnání účinnosti jednotlivých preparátů je obtížné, což je dáno možností hodnocení hirsutizmu (většinou se užívá skóre Ferrimana a Galwaye, které je semikvantitativní a závislé na subjektivním faktoru). Převážná většina prací hodnotí společně ženy s PCOS a s idiopatickým hirsutizmem. Doporučuje se kombinovat antiandrogeny a hormonální kontraceptiva, protože tak kromě blokády periferních účinků androgenů dosáhneme i inhibice produkce androgenů v ovariu. Antiandrogeny mohou v graviditě vést k malformaci genitálu mužského plodu. Je proto nutné účinně zamezit možnosti gravidity.

Nefarmakologické možnosti

Úprava životního stylu

Redukce hmotnosti je u obézních pacientek s PCOS intervencí první volby. I mírný pokles hmotnosti, okolo 5 % z původní hmotnosti, vedl u obézních žen s PCOS k obnově ovulačních cyklů [126,127]. Pokles hmotnosti o 5 % vedl dále ke snížení hladin testosteronu a ke zlepšení inzulinové rezistence [126–133].

Metaanalýza studií zaměřených na redukci hmotnosti a úpravu životního stylu u žen s PCOS zahrnovala 6 studií se 164 vyšetřenými ženami. Bylo prokázáno, že došlo ke snížení hmotnosti, ke snížení množství abdominálního tuku, snížení hladin testosteronu, zlepšení inzulinové rezistence a zlepšení hirsutizmu [134]. Nemáme zatím studie zaměřené na sledování toho, zda došlo ke zlepšení počtu porodů živého plodu a metaanalýza nehodnotí úpravu anovulace, protože ke stanovení ovulace byly v jednotlivých studiích užívány rozdílné metodiky. Přesto se, pokud jde o léčbu sterility, jako opatření první volby doporučuje nejméně 6měsíční komplexní program úpravy životního stylu [135].

Lokální prostředky k ovlivnění hirsutizmu

Vzhledem k tomu, že nástup účinku medikamentózních způsobů ovlivnění hirsutizmu má latenci až několik měsíců, mají lokální prostředky v komplexním přístupu nezastupitelné místo. Nedoporučujeme vytrhávání, protože nevede k trvalé destrukci vlasového fo-

likulu a často při něm dochází k lokálnímu podráždění, folikulitidě a zarůstání obnovujících se vlasů.

K lokálním opatřením s dlouhodobějším efektem patří elektrolyza a laserové ošetření, které se v posledních letech upřednostňuje.

Zvláštní místo zaujímá látka eflornitinhydrochlorid. Působí jako ireverzibilní inhibitor ornitindekarboxylázy, enzymu v syntéze polyaminů nezbytných pro buněčnou migraci, proliferaci a diferenciaci. Původně byl eflornitin používán parenterálně v léčbě spavé nemoci, a protože jeho vedlejším účinkem byla alopecie, byl vyvinut k topické aplikaci. Byly publikovány studie, u které prokázaly u asi 60 % žen zlepšení po aplikaci prováděné 2krát denně po dobu 6 měsíců. Vedlejší účinky se vyskytovaly jen v malém procentu, většinou šlo o kožní rash. Limitací je však to, že terapeutický efekt je dočasný – během 2 měsíců po skončení aplikace se hirsutismus opět zhoršil. Eflornitin je řazen mezi látky kategorie C, a i když jeho systémová absorpce (pokud byl aplikován jen na obličej) byla zanedbatelná, není doporučen u žen, které si přejí otěhotnět. U nás přípravek (obchodní název Vaniqua) není zatím registrovaný [21].

Doporučený postup pro diagnostiku a dlouhodobé sledování žen s PCOS

Pro diagnostiku využíváme laboratorní vyšetření: testosteron, SHBG, 17-OH progesteron ve folikulární fázi menstruačního cyklu k vyloučení neklasické formy kongenitální adrenální hyperplazie, při nepravidelném cyklu také prolaktin a TSH.

Screening DM2T je doporučeno provádět pomocí oGTT, a to u všech obézních žen a u štíhlých žen s doprovodnými rizikovými faktory DM anebo starší než 40 let [42], poslední americká doporučení dokonce požadují oGTT při diagnóze PCOS u všech žen bez ohledu na BMI [117]. Lipidogram má být vyšetřen každé 2 roky, při každé návštěvě v ambulanci pak má být vypočítán BMI, změřen obvod pasu a krevní tlak. Má být screenována deprese, u obézních žen spánková apnoe, a zatím není zcela jasný konsenzus, zda má být aktivně screenována jaterní steatóza/nealkoholická steatohepatitida.

Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví, EU, 00023761.

Literatura

- Carmina E, Lobo RA. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(5): 1580–1584.
- Chen X, Yang D, Mo Y et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139(1): 59–64.
- Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2012; 27(10): 3067–3073.
- Azziz R, Marin C, Hoq L et al. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8): 4650–4658.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Rotterdam

ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. *Hum Reprod* 2004; 19(1): 41–47.

- Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB et al. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6): 2100–2104.
- Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75(1): 53–58.
- McAllister J M, Legro RS, Modi BP et al. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26(3): 118–124.
- Carmina E, Legro RS, Stamets K et al. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003; 18(11): 2289–2293.
- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(4): 219–231.
- Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): E480–E484.
- Tarantino G, Valentino R, Somma CD et al. Bisphenol A in Polycystic Ovary Syndrome and its Association with Liver-Spleen Axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(3): 447–453.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1223–1236.
- Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12(4): 351–361.
- Taylor AE, McCourt B, Martin KA et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7): 2248–2256.
- Vrbíková J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Facts* 2009; 2(1): 26–35.
- Hoeger KM. Obesity and lifestyle management in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(1): 277–294.
- Martinez-Bermejo E, Luque-Ramirez M, Escobar-Morreale HF. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2007; 32(3): 129–140.
- Starka L, Duskova M, Cermakova I et al. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul* 2005; 39(4): 127–131.
- Fausser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97(1): 28–38.
- Balen AH, Lumsden IB. Consensus statement on the bio-safety of urinary-derived gonadotrophins with respect to Creutzfeldt-Jakob disease. *Hum Reprod* 2005; 20(11): 2994–2999.
- Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 167–176.
- Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010; 8: 41. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1186/1741-7015-8-41>.
- Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril* 2010; 93(6): 1938–1941.
- Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 177–191.
- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R et al. Utility, limitations and pitfalls in measuring testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 405–413.
- Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE et al. The biological variation of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) in polycystic ovarian syndrome: implications for SHBG as a surrogate marker of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1528–1533.

28. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA et al. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3332–3340.
29. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011; 26(11): 3123–3129.
30. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18(6): 774–800.
31. Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl 1): S13–S14.
32. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(2): 141–154.
33. Vrbíková J, Hill M, Starka L et al. An analysis of the relationship between insulin resistance and the activity of steroid C17,20-lyase and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in ovaries and adrenals in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108(7): 455–462.
34. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38(9): 1165–1174.
35. Toprak S, Yonem A, Cakir B et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001; 55(2): 65–70.
36. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K et al. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(9): 2113–2121.
37. Sir-Petermann T, Angel B, Maliqueo M et al. Prevalence of Type II diabetes mellitus and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2002; 45(7): 959–964.
38. Sam S, Sung YA, Legro RS et al. Evidence for pancreatic beta-cell dysfunction in brothers of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2008; 57(1): 84–89.
39. Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 92(2): 667–677.
40. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ et al. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009; 92(6): 1966–1982.
41. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *Bjog* 2006; 113(10): 1148–1159.
42. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI et al. Position statement: Glucose Intolerance in Polycystic Ovary Syndrome. A Position Statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4546–4556.
43. Moran LJ, Misso ML, Wild RA et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16(4): 347–363.
44. Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S et al. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): E447–E452.
45. Legro RS, Blanche P, Krauss RM et al. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril* 1999; 72(6): 990–995.
46. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111(8): 607–613.
47. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA et al. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54(4): 447–453.
48. Wild RA, Bartholomew MJ. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(2): 423–427.
49. 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(5): 946–951.
50. 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(5): 415–422.
51. Wild RA, Rizzo M, Clifton S et al. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 1993; 1073–1079.
52. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57(3): 505–513.
53. Cibula D, Cifkova R, Fanta M et al. 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* 2000; 15(4): 785–789.
54. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37(2): 119–125.
55. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Mendieta-Azcona C et al. Obesity is the major determinant of the abnormalities in blood pressure found in young women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2141–2148.
56. Holte J, Gennarelli G, Berne C et al. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996; 11(1): 23–28.
57. Sampson M, Kong C, Patel A et al. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(5): 623–629.
58. Toulis KA, Goulis DG, Mintzioti G et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2011; 17(6): 741–760.
59. Trakakis E, Balanika A, Baltas C et al. Hemodynamic alterations and wall properties in large arteries of young, normotensive, and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(11): 1001–1007.
60. Rajendran S, Willoughby SR, Chan WP et al. Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. *Atherosclerosis* 2009; 204(2): 509–514.
61. Ketel IJ, Stehouwer CD, Serne EH et al. Obese but not normal-weight women with polycystic ovary syndrome are characterized by metabolic and microvascular insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3365–3372.
62. Guzik DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(4): 1224–1229; discussion 1229–1232.
63. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2740–2746.
64. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5088–5095.
65. Meyer ML, Malek AM, Wild RA et al. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18(2): 112–126.
66. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2562–2568.
67. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR et al. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5454–5461.
68. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P et al. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term

- follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(5): 595–600.
69. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24(3): 302–312.
 70. Franks S. Are women with polycystic ovary syndrome at increased risk of cardiovascular disease? Too early to be sure, but not too early to act! *Am J Med* 2001; 111(8): 665–666.
 71. Hjortrup A, Kehlet H, Lockwood K et al. Long-term clinical effects of ovarian wedge resection in polycystic ovarian syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62(1): 55–57.
 72. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2013–2017.
 73. Mani H, Levy MJ, Davies MJ et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(6): 926–934.
 74. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ et al. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 3251–3260.
 75. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA et al. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17(4): 495–500.
 76. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R 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 the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1276–1284.
 77. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brannstrom M et al. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): 3794–803.
 78. Fauser BC, Bouchard P. Uncertainty remains in women with PCOS regarding the increased incidence of cardiovascular disease later in life, despite the indisputable presence of multiple cardiovascular risk factors at a young age. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): 3675–3677.
 79. Rasgon NL, Rao RC, Hwang S et al. Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Affect Disord* 2003; 74(3): 299–304.
 80. Veltman-Verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJ et al. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update* 2012; 18(6): 638–651.
 81. Weber B, Lewicka S, Deuschle M et al. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25(8): 765–771.
 82. Jedel E, Gustafson D, Waern M et al. Sex steroids, insulin sensitivity and sympathetic nerve activity in relation to affective symptoms in women with polycystic ovary syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36(10): 1470–1479.
 83. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 5801–5807.
 84. Barnard L, Ferriday D, Guenther N et al. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007; 22(8): 2279–2286.
 85. Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS. *Steroids* 2012; 77(4): 338–341.
 86. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(4): 496–501.
 87. Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(2): 243–247.
 88. Vassilatou E, Lafoyianni S, Vryonidou A et al. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2010; 25(1): 212–220.
 89. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(4): P1–P29.
 90. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA et al. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7): 3863–3870.
 91. Cibula D, Hill M, Fanta M et al. Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome? *Hum Reprod* 2001; 16(5): 940–944.
 92. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ et al. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7): 2453–2461.
 93. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod* 2007; 22(2): 317–322.
 94. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 471–478.
 95. Teede HJ, Meyer C, Hutchison SK et al. Endothelial function and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: the effects of medical therapy. *Fertil Steril* 2010; 93(1): 184–191.
 96. Korytkowski MT, Mook M, Horwitz MJ et al. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(11): 3327–3334.
 97. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3161–3168.
 98. Palep-Singh M, Mook K, Barth J et al. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30(3): 163–165.
 99. Armstrong VL, Wiggam MI, Ennis CN et al. Insulin action and insulin secretion in polycystic ovary syndrome treated with ethinyl oestradiol/cyproterone acetate. *QJM* 2001; 94(1): 31–37.
 100. Cibula D, Fanta M, Vrbikova J et al. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum Reprod* 2005; 20(1): 180–184.
 101. Cibula D, Sindelka G, Hill M et al. Insulin sensitivity in non-obese women with polycystic ovary syndrome during treatment with oral contraceptives containing low-androgenic progestin. *Hum Reprod* 2002; 17(1): 76–82.
 102. Guido M, Romualdi D, Giuliani M et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2817–2823.
 103. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11(3): 277–291.
 104. Chasan-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ et al. A prospective study of oral contraceptives and NIDDM among U.S. women. *Diabetes Care* 1997; 20(3): 330–335.
 105. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia* 1992; 35(10): 967–972.
 106. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50(4): 517–527.
 107. Jing Z, Liang-Zhi X, Tai-Xiang W et al. The effects of Diane-35 and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: an updated systematic review. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24(10): 590–600.

108. Vrbíková J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11(3): 277–291.
109. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43(5): 647–654.
110. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(2): 273–274.
111. Nestler JE, Powers LP, Matt DW et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(1): 83–89.
112. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76(3): 517–524.
113. Mansfield R, Galea R, Brincat M et al. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 956–962.
114. Romualdi D, Giuliani M, Cristello F et al. Metformin effects on ovarian ultrasound appearance and steroidogenic function in normal-weight normoinsulinemic women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Fertil Steril* 2010; 93(7): 2303–2310.
115. Dewailly D, Robert Y, Helin I et al. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41(5): 557–562.
116. Palomba S, Falbo A, Zullo F et al. Evidence-Based and Potential Benefits of Metformin in the Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review. *Endocr Rev* 2009; 30(1): 1–50.
117. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4565–4592.
118. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS 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(4): 1626–1632.
119. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1360–1365.
120. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004; 82(4): 893–902.
121. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R et al. Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4): 1451–1458.
122. Duleba AJ, Banaszewska B, Spaczynski RZ et al. Simvastatin improves biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome: results of a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 2006; 85(4): 996–1001.
123. Izquierdo D, Foyouzi N, Kwintkiewicz J et al. Mevastatin inhibits ovarian theca-interstitial cell proliferation and steroidogenesis. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl 3): S1193–S1197.
124. Raval AD, Hunter T, Stuckey B et al. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD008565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008565.pub2>>.
125. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1153–1160.
126. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(4): 1470–1474.
127. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36(1): 105–111.
128. 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(2): 241–249.
129. Holte J, Bergh T, Berne C et al. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(9): 2586–2593.
130. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 812–819.
131. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM et al. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3337–3344.
132. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8): 2767–2774.
133. Wahrenberg H, Ek I, Reynisdottir S et al. Divergent effects of weight reduction and oral anticonception treatment on adrenergic lipolysis regulation in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6): 2182–2187.
134. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD007506. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub3>>.
135. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2008; 89(3): 505–522.

doc. MUDr. Jana Vrbíková, CSc.

✉ jvrbikova@endo.cz

Endokrinologický ústav, Praha
www.endo.cz

Doručeno do redakce 8. 7. 2015

Přijato po recenzi 25. 9. 2015