

Vydáno v konečné redakční podobě jako:

Fertil Steril. 2012 January ; 97(1): 18–22. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.11.036.

Všechny ženy s PCOS by měly být léčeny na inzulinovou rezistenci

John C. Marshall, MD, Ph.D. a

Centrum pro výzkum reprodukce, Endokrinologické oddělení, University of Virginia, Charlottesville, Virginia.

Andrea Dunaif, MD

Oddělení endokrinologie a metabolismu a molekulární medicíny, Feinburg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois

Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je sice klinicky různorodý, ale běžně vykazuje hyperandrogenismus, ovulační dysfunkci a je spojen s obezitou, inzulinovou rezistencí a subfertilitou (1, 2). Celkově inzulinová rezistence a kompenzační hyperinzulinémie postihuje přibližně 65-70 % žen s PCOS (3,4), přičemž tyto charakteristiky vykazuje 70-80 % obézních (BMI >30) a 20-25 % štíhlých (BMI <25) žen. Zdá se, že část inzulinové rezistence je nezávislá na obezitě a souvisí specificky s PCOS, přičemž byly zdokumentovány abnormality buněčných mechanismů působení inzulinu a funkce inzulinových receptorů (5,6).

Hyperinzulinémie se zdá být důležitým faktorem při udržování hyperandrogenémie, protože působí přímo na nadměrnou produkci androgenů buňkami theca a také jako kognadotropin, který zvyšuje účinek zvýšeného stimulu LH pozorovaného u většiny žen s PCOS (7). Zvýšený inzulin může působit i jinak, protože se podílí na centrálním působení androgenů při zhoršování inhibice generátoru pulzů GnRH progesteronem (9,10). In vitro inzulin zvýšil mRNA pro nadledvinové steroidogenní enzymy (11) a akutně zvýšil sekreční odpověď nadledvin na ACTH (12).

V souladu s vysokou prevalencí inzulinové rezistence a obezity se u žen s PCOS častěji vyskytují intolerance glukózy, diabetes 2. typu, dyslipidémie a zvýšená míra zánětu (4). Stejně tak mnoho žen vykazuje znaky odpovídající metabolickému syndromu a zvýšené triglyceridy, LDL a snížený HDL jsou dobře známé (14).

Z výše uvedeného vyplývá význam inzulinové rezistence, kompenzační hyperinzulinémie a jejich důsledků, z nichž většina má negativní účinky na metabolické i reprodukční zdraví. Možnosti léčby inzulinové rezistence/hyperinzulinémie zahrnují úpravu životního stylu, cvičení, dietu a snížení hmotnosti nebo podávání thiazolidindionů (TZD) či metforminu. Vzhledem k vysoké prevalenci obezity u žen s PCOS je snaha o dosažení redukce hmotnosti důležitou součástí léčby této poruchy. Pokud je účinná, často jako součást organizovaného programu úpravy životního stylu spolu s cvičením a dietou, bylo prokázáno, že snížení hmotnosti snižuje hyperandrogenismus, zvyšuje ovulaci a počet početí spolu se zlepšením metabolických pertubací (15,16). Hlavní omezení tohoto způsobu léčby odrážejí obtíže spojené s

© 2011 Americká společnost pro reprodukční medicínu. Vydal Elsevier Inc. Všechna práva vyhrazena.

Prohlášení vydavatele: Toto je soubor PDF neupraveného rukopisu, který byl přijat k publikaci. Tuto ranou verzi rukopisu poskytujeme jako službu našim zákazníkům. Než bude rukopis zveřejněn v konečné citovatelné podobě, projde redakčními úpravami, sazbu a kontrolou výsledné korektury. Upozorňujeme, že v průběhu výrobního procesu mohou být objeveny chyby, které mohou ovlivnit obsah, a vztahují se na ně všechny právní výhrady, které se vztahují na časopis.

udržení změn po delší dobu a recese je bohužel až příliš častá, pokud neexistují trvalé organizované programy. V kontrolovaných studiích byla prokázána účinnost thiazolidindionů (v současnosti jsou k dispozici pioglitazon a rosiglitazon), které snižují hladinu plazmatických androgenů a zlepšují citlivost na inzulín a glukózovou toleranci (17,18). Ačkoli jsou TZD účinné, mají významná praktická omezení v tom, že vyvolávají přírůstek hmotnosti a v poslední době jsou spojovány se zvýšeným výskytem ischemické choroby srdeční a infarktu myokardu. Ve světě máme více než 40 let zkušeností s používáním biguanidu metforminu, který je schválen FDA pro léčbu diabetes mellitus 2. typu.

Současné znalosti mechanismu účinku metforminu jsou neúplné, ale aktivuje dráhu proteinkinázy aktivované adenosinmonofosfátem (AMP) (19).

Zdá se, že aktivace AMPK je mechanismus, který snižuje produkci glukózy v játrech a zvyšuje citlivost na inzulín v periferních tkáních, přičemž další účinky spočívají ve snížení volných mastných kyselin v plazmě.

Bylo prokázáno, že metformin je účinný při normalizaci některých parametrů u žen s PCOS. Metaanalýzy (21,22) přezkoumaly přibližně 30 studií a odhalily, že ve srovnání se samotným placebem dochází ke zlepšení ovulace a k menšímu počtu vícečetných těhotenství, přičemž je méně účinný než samotný klomifen citrát. Další údaje naznačují, že metformin je účinný při zlepšování míry ovulace u žen s rezistencí na klomifen. Další podporu účinnosti metforminu poskytuje rozsáhlá metaanalýza osob s rizikem vzniku diabetu, včetně osob s PCOS a bez něj a osob s obezitou a bez ní (23). Celkově léčba metforminem po dobu nejméně 8 týdnů snížila hmotnost, glykémii nalačno, triglyceridy a LDL o 4,5-5,6 %, inzulín nalačno o 14 %, vypočtenou inzulínovou rezistenci (HOMA-IR) o 22 % a snížila výskyt nového diabetu o 40 %. Důležité je, že u PCOS metformin po dobu až 6 měsíců snižoval hirsutismus a ve většině studií významně snižoval hladiny androgenů, přičemž snížení testosteronu se pohybovalo mezi 25- 50 % (24,25). Jiné studie neodhalily tak velké snížení testosteronu a samotný metformin není tak účinný jako kombinovaná perorální antikoncepce, i když kombinace může zvýšit odpovědi (26).

U žen bez známek onemocnění ledvin nebo jater se tedy zdá, že metformin účinně snižuje negativní účinky PCOS na reprodukční i metabolické zdraví. Hlavním omezením mohou být nežádoucí účinky, které jsou převážně gastroenterologické a spočívají v nadýmání, břišním diskomfortu, nevolnosti a průjmu. Ty jsou obvykle závislé na dávce a lze je minimalizovat postupným zvyšováním dávky metforminu, počínaje dávkou 250-500 mg denně užívanou těsně před hlavním jídlem a zvyšováním po dobu 1-2 měsíců až do dávek 2000-2 500 mg denně. Pokud se vyskytnou vedlejší účinky na trávicí trakt, může často následovat snížení dávky na předchozí úroveň bez příznaků po dobu 7-10 dnů a poté obnovení zvyšování dávky.

Výše uvedené části zdůrazňují celkové pozitivní působení metforminu na snížení příznaků a symptomů PCOS. Připomínají také otázku, zda bychom měli být agresivnější v léčbě mladších osob, které jsou obézní a mají hyperandrogenemii (HA). Souběžně s výrazným nárůstem obezity v posledních 30-40 letech je HA relativně častá, neboť je přítomna u 60-70 % dívek před a po pubertě s výraznou obezitou (BMI >90- 95%ile pro věk) (27,28, 29). Vzhledem k tomu, že hyperandrogenemické syndromy před pubertou jsou rizikovým faktorem pro pozdější rozvoj PCOS (30) a přibližně u poloviny adolescentek s HA se již vyvinula rezistence na inhibici generátoru pulzů GnRH progesteronem (9), jeví se jako vhodná snaha o zmírnění nadměrné produkce androgenů. Abnormální regulace sekrece GnRH/LH s trvale rychlou sekrecí pulzů GnRH je totiž přítomna již u premenarchálních adolescentek s HA (31), což naznačuje, že prepubertální nadbytek androgenů může modifikovat hypotalamické set pointy pro zpětnou vazbu steroidů během pubertálního zrání (32). U dospělých dochází k narušení inhibice GnRH progesteronem

frekvence pulzů může být korigována předchozí blokádou androgenních receptorů (33), ale nemusí jednoduše odrážet stupeň nebo trvání HA. Jediný významný rozdíl mezi dívkami rezistentními na HA a těmi, které zůstaly citlivé na zpětnou vazbu progesteronu, byl ten, že u dívek rezistentních na progesteron byly zvýšené hladiny inzulínu nalačno (9, 10). Zatím není známo, zda blokáda působení androgenů nebo snížení plazmatických hladin inzulínu nebo androgenů během pubertálního zrání tyto abnormality hypotalamické zpětné vazby napraví. Nicméně metformin po dobu 3 měsíců zlepšil glukózovou intoleranci, snížil hodnoty testosteronu a inzulínu nalačno a snížil přehnané androgenní odpovědi nadledvinek na stimulaci ACTH u obézních adolescentů (34). Další důkazy ukazují, že nízké hladiny globulinu vázajícího pohlavní hormony (SHBG), HA a zvýšený inzulín v raném dospívání předpovídají následný rozvoj metabolického syndromu a obezity 3. třídy do poloviny třetí dekády (35). To zase poskytuje podporu konceptu, že dospívající dívky s touto poruchou by měly být co nejdříve léčeny.

Souhrmně lze říci, že většina žen a dospívajících dívek s PCOS má inzulínovou rezistenci a následnou hyperinzulinémií. Ta běžně vede k hyperandrogenemii s negativním dopadem na reprodukční funkce a narušuje normální regulaci sekrece GnRH steroidy během pubertálního zrání. Zvýšený pohon LH a ko-gonadotropinové působení inzulínu na vaječníky společně udržují hyperandrogenemii. Většina důkazů u dospělých žen naznačuje, že léčba inzulínové rezistence, ať už změnou životního stylu nebo metforminem, vede ke zlepšení reprodukčních a metabolických abnormalit a pravděpodobně snižuje budoucí rozvoj diabetu a arteriálních onemocnění. Zatím není známo, zda snížení inzulínu, a tím i nadbytku androgenů v průběhu měsíců až let, umožní zvrátit abnormální zpětnou vazbu hypotalamických steroidů a obnovit normální sekreci LH. Současné důkazy by však podporovaly veškeré úsilí o snížení hyperinzulinemie a jejích důsledků jak před pubertou, tak během ní u hyperandrogenemických dívek. Kromě léčby dospělých bychom možná měli být agresivnější a vzít si příklad z našich pediatrických kolegů, z nichž mnozí již přijali metformin jako standardní léčbu vzhledem k obtížím s dodržováním dietních a životních omezení v mladší věkové skupině.

Odkazy

1. Zawadski, J.; Dunaif, A. Diagnostická kritéria pro syndrom polycystických vaječniců: na cestě k racionálnímu přístupu. In: Dunaif, A.; Givens, J.; Haseltine, F.; Merriam, G., editoři. Polycystic ovary syndrome. Oxford, UK: Blackwell Scientific; 1992. s. 377-384.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4237-4245. [PubMed: 16940456]
3. DeUgarte CM, Barolucci AA, Azziz R. Prevalence inzulínové rezistence u syndromu polycystických ovaríí pomocí hodnocení modelu homeostázy. *Fertil Steril.* 2005; 83:1454-1460. [PubMed: 15866584]
4. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Použití metforminu u syndromu polycystických vaječniců. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199:596-609. [PubMed: 19084097]
5. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome (Buněčné mechanismy inzulínové rezistence u syndromu polycystických ovaríí). *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:577-583. [PubMed: 1322430]
6. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Nadměrná serinová fosforylace inzulínového receptoru v kultivovaných fibroblastech a v kosterním svalu. Potenciální mechanismus vzniku inzulínové rezistence u syndromu polycystických vaječniců. *J Clin Invest.* 1995; 96:801-810. [PubMed: 7635975].
7. Nestler JE, Jakubowicz DJ, deVargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Inzulín stimuluje biosyntézu testosteronu lidskými thekálními buňkami žen se syndromem polycystických ovaríí. *Fertil Steril.* Autorský rukopis; k dispozici v PMC 1. ledna 2013.

vaječnicků prostřednictvím

aktivuje svůj vlastní receptor a jako systém přenosu signálu využívá inositoglykanové mediátory. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2001-2005. [PubMed: 9626131]

8. Franks S, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Působení inzulínu u normálních a polycystických vaječníků. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28:361-378. [PubMed: 10352923]
9. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, Helm KD, Eagleson CA, Chang RJ, et al. Modulační citlivosti GnRH pulzního generátoru na inhibiči progesteronu u hyperandrogenemických dospívajících dívek: důsledky pro regulaci pubertálního zrání. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2360-2366. [PubMed: 19351732]
10. Berga SL. Syndrom polycystických vaječníků: model kombinované endokrinologie. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2250-2251. [PubMed: 19584198]
11. Kristiansen SB, Endoh A, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. Indukce genů steroidogenních enzymů inzulínem a IGF-1 v kultivovaných dospělých lidských adrenokortikálních buňkách. *Steroidy.* 1997; 62:258-265. [PubMed: 9055386]
12. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, et al. Infuze inzulínu zesiluje odpověď 17 alfa-hydroxykortikosteroidních intermediátů na adrenokortikotropin u hyperandrogenních žen: zjevná relativní porucha aktivity 17, 20-lyázy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:881-886. [PubMed: 8772544]
13. Essah PA, Wickham EP, Nestler JE. Metabolický syndrom u syndromu polycystických vaječníků. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50:205-225. [PubMed: 17304037]
14. Ehrmann DA, Lijonquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence a prediktory metabolického syndromu u žen se syndromem polycystických vaječníků. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:48-53. [PubMed: 16249284]
15. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The life style modification in polycystic ovary syndrome [Úprava životního stylu u syndromu polycystických vaječníků]. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13:251-257. [PubMed: 12128286]
16. Hoeger KM. Cvičební terapie u syndromu polycystických ovaríí. *Semin Reprod Med.* 2008; 26:93-100. [PubMed: 18181087]
17. Ehrmann D, Schneider DJ, Sobel BE. Troglitazon zlepšuje defekty v účinku inzulínu, sekreci inzulínu, ovariální steroidogenezi a fibrinolýze u žen se syndromem polycystických vaječníků. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:2108-2116. [PubMed: 9215280]
18. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. Inzulín senzitivizující látka troglitazon zlepšuje metabolické a reprodukční abnormality u syndromu polycystických ovaríí. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:3299-3306. [PubMed: 8784087]
19. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X. Role AMP aktivované proteinkinázy v mechanismu účinku metforminu. *J Clin Invest.* 2001; 108:1167-1174. [PubMed: 11602624]
20. Bailey C, Turner R. Metformin. *N Engl J Med.* 1996; 334:574-579. [PubMed: 8569826]
21. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin u syndromu polycystických ovaríí: systematický přehled a metaanalýza. *Brit Med J.* 2003; 327:951-956. [PubMed: 14576245]
22. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Použití metforminu u syndromu polycystických vaječníků: metaanalýza. *Ob Gyn.* 2008; 111:959-968.
23. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Metaanalýza: léčba metforminem u osob s rizikem vzniku diabetes mellitus. *Am J of Med.* 2008; 121:149-157. [PubMed: 18261504]
24. Ballargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuono MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Účinky metforminu a rosiglitazonu, samostatně a v kombinaci, u neobézních žen se syndromem polycystických vaječníků a normálními indexy inzulínové senzitivity. *Fertil Steril.* 2004; 82:893-902. [PubMed: 15482765]
25. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, et al. Reakce sérových androgenů a inzulínové rezistence na metformin a pioglitazon u obézních, inzulínorezistentních žen se syndromem polycystických ovaríí. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1360-1365. [PubMed: 15598674]
26. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Inzulín senzibilizující léky versus kombinovaná perorální antikoncepční pilulka pro hirsutismus, akné a riziko diabetu, kardiovaskulárních onemocnění a rakoviny endometria u syndromu polycystických ovaríí.

Cochrane Database Syst Rev. 2007; 1:CD005552. [PubMed: 17253562]

27. McCartney CR, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Yoo R, Chang RJ, et al. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a

- potenciální faktor v genezi postpubertálního hyperandrogenismu. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1714-1722. [PubMed: 16492701]
28. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Helm KD, et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:430-436. [PubMed: 17118995]
 29. Knudsen KL, Blank SK, Burt-Solorzano C, Patne JS, Chang RJ, Caprio S, et al. Hyperandrogenemia in obese peripubertal girls: B. koreláty a potenciální etiologické determinanty. *Obesity.* 2010; 18:2118-2124. [PubMed: 20339367]
 30. Rosenfield RL. Identifikace dětí s rizikem syndromu polycystických vaječníků. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:787-796. [PubMed: 17179197]
 31. Apter D, Bützow T, Laughlin GA, Yen SS. Zrychlená 24hodinová pulzující aktivita luteinizačního hormonu u dospívajících dívek s ovariálním hyperandrogenismem: význam pro vývojovou fázi syndromu polycystických ovarii. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:119-125. [PubMed: 8027216]
 32. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. Vznik a následky abnormální neuroendokrinní funkce u syndromu polycystických vaječníků. *Hum Reprod Update.* 2006; 12:351-361. [PubMed: 16670102]
 33. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al. Polycystický ovariální syndrom: důkaz, že flutamid obnovuje citlivost GnRH pulsního generátoru na inhibici estradiolem a progesteronem. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:4047-4052. [PubMed: 11095431]
 34. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Terapie metforminem u obézních adolescentů se syndromem polycystických vaječníků a poruchou glukózové tolerance: zlepšení přehnané odpovědi nadledvin na adrenokortikotropin se snížením inzulinémie/ inzulinové rezistence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1555-1559. [PubMed: 11932281]
 35. Glueck CJ, Morrison JA, Daniels S, Wang P, Stroop D. Globulin vázající pohlavní hormony, oligomenorea, syndrom polycystických vaječníků a inzulin v dětství ve věku 14 let předpovídají metabolický syndrom a obezitu III. třídy ve věku 24 let. *J Pediatrics.* 2011; 159:308-313.

CON

Andrea Dunaif, MD

Nepodporuji užívání inzulin senzitivizujících léků (ISD) u všech žen s PCOS. Za prvé, inzulinová rezistence je běžným, ale ne univerzálním rysem PCOS, a to i v případě, že je diagnostikována podle kritérií NIH (1). U dalších fenotypů PCOS diagnostikovaných podle Rotterdamských kritérií je méně častým nálezem (2). Mnoho studií prokázalo, že inzulinovou rezistenci mají jak štíhlé, tak obézní ženy s PCOS (1). Z prvních studií, které hodnotily inzulinovou senzitivitu u PCOS pomocí "zlatého standardu", metody hyperinzulinemického euglykemického clampu (4), však bylo zřejmé, že některé ženy s PCOS diagnostikovaným podle kritérií NIH mají inzulinovou senzitivitu, která je v rozmezí senzitivity u reprodukčně normálních kontrolních žen srovnatelného věku, hmotnosti a etnické příslušnosti (3). Studie využívající euglykemický clamp dále nezjistily u některých populací štíhlých žen s PCOS žádný důkaz inzulinové rezistence (např. 5).

Citlivost na inzulin se liší podle fenotypu PCOS (6, 7). Studie stratifikující postižené ženy podle Rotterdamských diagnostických kritérií ukázaly, že nejvýraznější metabolické abnormality mají ženy s hyperandrogenismem a chronickou anovulací (tj. kritéria NIH), nezávisle na polycystických vaječnicích (PCO) (2). Ostatní rotterdamské fenotypy, PCO a hyperandrogenismus s ovulačními cykly nebo anovulací a PCO bez hyperandrogenismu, mají mnohem mírnější metabolickou dysfunkci nebo jsou metabolicky normální (8, 9). Navíc ženy s morfologií PCO podle rotterdamských kritérií a pravidelnými cykly jsou metabolicky normální, i když mohou mít jemné hormonální abnormality (10).

Za druhé, ISD nejsou všelékem, a to ani v případě klasického NIH PCOS (11). Metaanalýzy metforminu (12) naznačují, že zlepšuje pravidelnost menstruace a míru ovulace u PCOS. Zdá se, že podobnou účinnost mají i thiazolidindiony (TZD), ale RCT je méně (12). Velká RCT (13) ukázala, že klomifen citrát je lepší než metformin, pokud se zkoumá relevantní koncový ukazatel plodnosti, tedy počet živě narozených dětí. Metformin není doporučován jako léčba první volby neplodnosti u PCOS (14). Nedávná RCT dále ukázala, že léčba metforminem od prvního trimestru po celou dobu těhotenství nesnižuje počet těhotenských komplikací ani nemění porodní hmotnost u PCOS (15). Metformin a další ISD snižují hirsutismus, ale zdají se být horší než antiandrogeny a antikoncepční steroidy (16). ISD se rovněž nedoporučují jako léčba první volby hirsutismu (17).

Metaanalýzy (12, 18) metabolických ukazatelů u žen s PCOS naznačují, že metformin má mírnou účinnost na snížení hladiny cirkulující glukózy a inzulínu a na snížení systolického krevního tlaku. Výsledky nejnovějších metaanalýz se však liší, přičemž ty omezené na ženy s PCOS neprokázaly žádný přínos metforminu na lipidové parametry nebo tělesnou hmotnost (12). Metaanalýza Salpetera a kolegů (18), která obsahovala RCT u žen s PCOS i u jiných skupin subjektů, zjistila příznivý účinek metforminu na tělesnou hmotnost a lipidové parametry. RCT s metabolickými endpointy u TZD jsou omezené. V mnoha koncových ukazatelích zkoumaných v metaanalýzách existuje významná heterogenita, nejspíše kvůli rozdílům v diagnostických kritériích a tělesné hmotnosti i dalším potenciálním rozdílům, jako jsou etnické/rasové rozdíly ve studovaných kohortách s PCOS (12). Dále mnoho RCT omezených na PCOS, které zkoumaly metabolické koncové body, bylo malých a/nebo metabolické parametry nebyly primárními koncovými body studie (12, 18).

Co lze extrapolovat z velkých RCT ISD pro metabolické koncové body v jiných kohortách? Účinnost ISD, a to jak metforminu, tak TZD, v prevenci diabetu byla prokázána u jedinců s prediabetem (19), který vzhledem k vysokému riziku glukózové intolerance u žen s PCOS (2) pravděpodobně obsahoval více než 7% populační prevalenci postižených žen mezi mladšími účastnicemi. V programu prevence diabetu (DPP) (20) metformin snížil výskyt metabolického syndromu i zvrátil prevalentní metabolický syndrom u jedinců s prediabetem, ale tento účinek byl u žen méně výrazný. Metformin také vedl k mírnému poklesu hmotnosti, který byl největší po jednom roce léčby, ale udržel se i po 10 letech (21, 22). Hyperinzulinemie je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění (23). Neexistují však žádné důkazy, které by podporovaly léčbu inzulinové rezistence *per se* snížením příhod KVO. Studie PRO active (24), rozsáhlá RCT zkoumající standardní léčbu T2D ve srovnání se standardní léčbou TZD u pacientů s T2D, kteří mají velmi vysoké riziko KVO, nezjistila žádné významné snížení primárního cílového ukazatele mortality z jakékoli příčiny, nefatálního infarktu myokardu, akutního koronárního syndromu, koronární revaskularizace, cévní mozkové příhody, amputace nohy nebo revaskularizace nohy.

Za třetí, izolovanou inzulinovou rezistenci nelze spolehlivě diagnostikovat pomocí náhradních markerů (25, 26). Hladiny inzulínu nalačno odrážejí sekreci a clearance inzulínu i inzulinovou rezistenci.

(26) a není dostatečně prediktivní pro měření účinku inzulínu při euglykemickém clampu, aby mohl být použit pro diagnostiku inzulinové rezistence u jednotlivých pacientů (25). Jiná měření nalačno, jako je hodnocení homeostatického modelu (HOMA) (27), poměr glukózy a inzulínu nalačno (G:I) (28) a kvantitativní kontrolní index citlivosti na inzulín (QUICKI) (29), jsou založena na hladinách glukózy a inzulínu nalačno a poskytují v podstatě totožné informace (26). Jak bylo uvedeno výše, i když je inzulinová rezistence hodnocena pomocí euglykemického glukózového clampu, je zřejmé, že některé ženy s PCOS mají normální inzulinovou senzitivitu (3). V klinické praxi by proto léčba měla být zaměřena na předpokládané následky inzulinové rezistence, metabolický syndrom, dysglykémii

(porušená glykémie nalačno [IFG]),

glykemie nalačno ≥ 100 mg/dl a/nebo porucha glukózové tolerance [IGT], 2 h po glykemii ≥ 140 mg/dl) nebo prediabetes a diabetes 2. typu (T2D)(30-32)a/nebo na ty znaky PCOS, u nichž bylo prokázáno zlepšení při léčbě ISD (11, 33).

Zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění (34, 35) a novější obavy ze zvýšeného rizika rakoviny močového měchýře (36) podstatně omezují užívání TZD u jinak zdravých mladých žen (11). Zbývající TZD, metformin, se zdá být poměrně bezpečný (18, 32). Metformin je vhodný jako lék první volby při T2D nebo kombinované intoleranci glukózy (IFG a IGT) u žen s PCOS, stejně jako v běžné populaci (31, 32). Metformin je rozumnou možností léčby pro postižené ženy, které mají porušenou glukózovou toleranci. Metformin může být prospěšný i pro ženy s PCOS s metabolickým syndromem a/nebo obezitou (18, 20, 37). Antikoncepční steroidy a antiandrogeny jsou v léčbě hirsutismu lepší než metformin (38). Klomifen citrát je doporučenou léčbou první volby pro indukci ovulace u PCOS (14).

Souhrnně lze říci, že neexistují údaje, které by podporovaly léčbu metforminem u všech žen s PCOS za předpokladu, že jsou inzulin rezistentní. Navíc hladiny inzulinu a glukózy nalačno ani výpočty založené na těchto parametrech nejsou pro diagnózu inzulinové rezistence citlivé a specifické (26, 39). Tato skutečnost spolu s nedostatkem údajů podporujících léčbu inzulinové rezistence *jako takové* naznačuje, že metabolické hodnocení žen s PCOS by se mělo zaměřit na odhalení stavů, u nichž může být intervence opodstatněná: IFG, IGT, metabolický syndrom a hladiny LDL. Kromě toho jsou u žen s PCOS zapotřebí RCT k posouzení účinnosti ISD při zlepšování metabolických koncových ukazatelů, protože většina současných informací pochází ze studií zkoumajících nemetabolické primární koncové ukazatele u PCOS nebo ze studií u populace bez PCOS.

Odkazy

1. Dunaif A. Inzulinová rezistence a syndrom polycystických vaječnicků: mechanismus a důsledky pro patogenezi. *Endocr Rev.* 1997; 18:774-800. [PubMed: 9408743].
2. Moran L, Teede H. Metabolické rysy reprodukčních fenotypů syndromu polycystických ovarií. *Hum Reprod Update.* 2009; 15:477-88. [PubMed: 19279045]
3. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Hluboká periferní inzulinová rezistence nezávislá na obezitě u syndromu polycystických vaječnicků. *Diabetes.* 1989; 38:1165-74. [PubMed: 2670645].
4. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Technika glukózového clampu: metoda pro kvantifikaci sekrece inzulinu a rezistence. *Am J Physiol.* 1979; 237:E214-E23. [PubMed: 382871]
5. Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, Jorgensen JO, Mengel A, Schmitz O, et al. Normální bazální a inzulinem stimulovaný metabolismus paliv u štíhlých žen se syndromem polycystických ovarií. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77:1636-40. [PubMed: 8263152].
6. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Charakteristika skupin hyperandrogenních žen s acanthosis nigricans, poruchou glukózové tolerance a/nebo hyperinzulinemií. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65:499-507. [PubMed: 3305551]
7. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, et al. The relationship of insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 39:351-5. [PubMed: 8222298].
8. Barber TM, Wass JAH, McCarthy MI, Franks S. Metabolické charakteristiky žen s polycystickými vaječnickými a oligo-amenoreou, ale normálními hladinami androgenů: důsledky pro léčbu syndromu polycystických vaječnicků. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66:513-7. [PubMed: 17371468]
9. Jovanovic VP, Carmina E, Lobo RA. Ne všechny ženy s diagnózou PCOS mají stejný profil kardiovaskulárního rizika. *Fertil Steril.* 2010; 94:826-32. [PubMed: 19501355]

10. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Trevithick D, Sternfeld B, Murphy R, et al. The polycystic ovary post-Rotterdam: U ovulačních žen se jedná o častý, na věku závislý nález bez metabolického významu. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010
11. Dunaif A. Pohled na léky: inzulin senzibilizující léky v léčbě syndromu polycystických vaječnicků - přehodnocení. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4:272-83. [PubMed: 18364705]
12. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Inzulín senzibilizující léky (metformin, rosiglitazon, pioglitazon, D-chiro-inositol) u žen se syndromem polycystických vaječnicků, oligo amenoreou a subfertilitou. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 20:CD003053. [PubMed: 20091537]
13. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007; 356:551-66. [PubMed: 17287476]
14. Evropská společnost pro lidskou reprodukci a embryologii/Americká společnost pro reprodukční medicínu. Konsensus o léčbě neplodnosti související se syndromem polycystických vaječnicků. *Fertil Steril.* 2008; 89:505-22. [PubMed: 18243179]
15. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogoy K, Kleggetveit O, et al. Metformin versus placebo od prvního trimestru do porodu u syndromu polycystických vaječnicků: P.: Randomizovaná, kontrolovaná multicentrická studie. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:E448-E55. [PubMed: 20926533]
16. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Inzulín senzibilizující léky versus kombinovaná perorální antikoncepční pilulka pro hirsutismus, akné a riziko diabetu, kardiovaskulárních onemocnění a rakoviny endometria u syndromu polycystických ovarii. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007:CD005552.
17. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1105-20. [PubMed: 18252793]
18. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Metaanalýza: léčba metforminem u osob s rizikem vzniku diabetes mellitus. *Am J Med.* 2008; 121:149-57. e2. [PubMed: 18261504]
19. Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, Marrero D, Florez JC, Bray GA, et al. The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4:382-93. [PubMed: 18493227]
20. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142:611-9. [PubMed: 15838067]
21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Snížení výskytu diabetu 2. typu pomocí intervence životního stylu nebo metforminu. *N Engl J Med.* 2002; 346:393-403. [PubMed: 11832527]
22. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study [Erratum appears in *Lancet* 2009 Dec 19;374(9707):2054]. *Lancet.* 2009; 374:1677-86. [PubMed: 19878986]
23. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinzulinemie jako nezávislý rizikový faktor ischemické choroby srdeční. *N Engl J Med.* 1996; 334:952-7. [PubMed: 8596596].
24. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Sekundární prevence makrovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 2. typu ve studii PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): randomizovaná kontrolovaná studie. *Lancet.* 2005; 366:1279-89. [PubMed: 16214598]
25. Ferrannini E, Balkau B. Inzulín: hledání syndromu. *Diabet Med.* 2002; 19:724-9. [PubMed: 12207807]
26. Hucking K, Watanabe RM, Stefanovski D, Bergman RN. Měření citlivosti na inzulin odvozené z OGTT je ovlivněno jinými faktory než samotnou citlivostí na inzulin. *Obesity.* 2008; 16:1938-45. [PubMed: 18670420]

27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man (Hodnocení modelu homeostázy: inzulínová rezistence a funkce beta-buněk z plazmatické glukózy a inzulínu nalačno u člověka). *Diabetologia*. 1985; 28:412-9. [PubMed: 3899825].
28. Legro RS, Dunaif A. Poměr glukózy a inzulínu nalačno nebo součin glukózy a inzulínu? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:383.
29. Hřebíček J, Janout V, Malinčíková J, Horáková D, Čížek L. Detekce inzulínové rezistence pomocí jednoduchého kvantitativního kontrolního indexu inzulínové senzitivity QUICKI pro epidemiologické hodnocení a prevenci. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:144-7. [PubMed: 11788638]
30. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112:2735-52. [PubMed: 16157765]
31. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Lékařský management hyperglykémie u diabetu 2. typu: konsenzuální algoritmus pro zahájení a úpravu léčby: konsenzuální prohlášení Americké diabetologické asociace a Evropské asociace pro studium diabetu. *Diabetes Care*. 2009; 32:193-203. [PubMed: 18945920]
32. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007; 30:753-9. [PubMed: 17327355]
33. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Inzulín senzibilizující léky (metformin, troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon, D-chiro-inositol) u syndromu polycystických vaječníků. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 3:CD003053. [PubMed: 12917943]
34. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2007; 298:1189-95. [PubMed: 17848653]
35. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazon a riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2007; 298:1180-8. [PubMed: 17848652]
36. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, et al. Risk of Bladder Cancer Among Diabetic Patients Treated With Pioglitazone. *Diabetes Care*. 2011; 34:916-22. [PubMed: 21447663]
37. Výzkumná skupina programu prevence diabetu. Desetileté sledování výskytu diabetu a úbytku hmotnosti ve studii Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009; 374:1677-86. [PubMed: 19878986]
38. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:1105-20. [PubMed: 18252793]
39. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Selhání matematických indexů při přesném hodnocení inzulínové rezistence u štíhlých, obézních nebo žen s nadváhou a syndromem polycystických ovarii. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:1273-6. [PubMed: 15001622]