

SYNDROM POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ

MUDr. Jana Vrbíková

Endokrinologický ústav, Praha

Syndrom polycystických ovaríí (PCOS) je jednou z nejčastějších endokrinopatií žen ve fertilním věku (postihuje asi 5–10 % žen v této věkové skupině). Obvykle se definuje per exclusionem jako chronická anovulace s hyperandrogenémií, pokud můžeme vyloučit jinou specifickou příčinu nadbytku androgenů. PCOS je nejčastější příčinou poruch menstruačního cyklu a anovulační sterility. V současné době se do popředí dostává problematika interní, a to tzv. pozdní rizika tohoto syndromu (diabetes mellitus (DM), hyperlipidémie, hyperkoagulační stav, arteriální hypertenze a ischemická choroba srdeční). Terapeuticky kromě hormonální kontracepce jsou v posledních 10 letech zkoušeny také inzulinové senzitivátory.

Klíčová slova: syndrom polycystických ovaríí, inzulinová rezistence, ischemická choroba srdeční, inzulinové senzitivátory.

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Polycystic ovary syndrome (PCOS) belongs to the most common endocrinopathies in women of fertile age (5–10% of women in this age group are affected). It is usually defined per exclusionem as a chronic anovulation with hyperandrogenemia, when other specific causes of high levels of androgens have been excluded. PCOS represents the most frequent cause of menstruation cycle disturbances and anovulation sterility. Recently the attention has been shifted towards other consequences, that means late risks of this syndrome as diabetes mellitus, hyperlipidemias, hypercoagulopathic state, arterial hypertension and ischemic heart disease. In therapy besides hormonal contraceptives insulin sensitizers have been recently tested.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, ischemic heart disease, insulin sensitizers.

Výskyt a definice PCOS

Syndrom polycystických ovaríí (PCOS) je jednou z nejčastějších endokrinopatií u žen ve fertilním věku (6) – postihuje 5–10 % žen této věkové skupiny. Nejde o jednu přesně vymezenou chorobu, ale o syndrom se širokým spektrem fenotypických manifestací (27). V současné době je nejvíce vžitá definice PCOS stanovená v r. 1990 konsenzem panelu expertů National Institute of Health (NIH) v Bethesdě v USA jako stavu charakterizovaného *chronickou anovulací a hyperandrogenémií* (10), samozřejmě po vyloučení jiných příčin nadbytku androgenů (tumorů s nadprodukcí androgenů, kongenitální adrenální hyperplazie, hyperprolaktinémie, tyreoidální dysfunkce či Cushingova syndromu), které by mohly způsobovat stejné klinické projevy. Sonografický průkaz polycystických ovaríí podle klasických Adamsových kritérií, tedy osm a více subkapulárně uložených folikulárních cyst o průměru do 10 mm a zvýšení množství ovariálního stromatu nad 25 % objemu ovaria (1), který byl dříve pro diagnózu PCOS nezbytnou podmínkou, je podle této koncepce jen podpůrným kritériem. Je třeba poznamenat, že anglosaská pracoviště se v diagnostice PCOS opírají o sonografický průkaz polycystických ovaríí ve spojení s klinickými projevy hyperandrogenizmu anebo s oligo-amenoreou. Biochemické potvrzení hyperandrogenizmu podle nich pak není nutné. Pokud najdeme jen sonografický obraz PCO bez klinického doprovodu, neopravňuje nás k diagnóze PCOS. Kvůli těmto diskrepancím vznikly snahy o stanovení určitého konsenzu, a v loňském roce byl na stránkách evropského prestižního gynekologického časopisu Human Reproduction navržen následující postup: pokud je přítomen u ženy s klasickými příznaky hyperandrogenémie sonografický nález PCO, pak, i když laboratorně neprokážeme hyperandrogenémií, stav uzavřeme jako PCOS. Pokud není sonografický nález PCO prokazatelný, a máme před sebou ženu s vysokými

hladinami androgenů a klinickými příznaky hyperandrogenizmu, také stav uzavíráme jako PCOS (20).

Po zavedení vaginální sonografie do běžné klinické praxe bylo zjištěno, že se obraz PCO vyskytuje u významného procenta jinak asymptomatických žen. Proto byly provedeny ve zdravé populaci prevalence studie, které našly sonografický obraz PCO u 20–30 % žen (8, 24, 26). Klinické projevy PCOS pak byly přítomny u 30–70 % z nich. Pokud tedy užijeme anglosaská kritéria, vychází prevalence PCOS asi 15 %, tj. zhruba 3× tolik jako podle NIH.

V r. 1995 byl navržen na základě zpracování nálezů u skupiny více než 1 700 žen s PCOS (3) koncept spektra fenotypických manifestací PCOS. To, zda žena má PCO, je dáno geneticky. Na jednom konci pomyslné škály se nacházejí ženy s oligo-amenoreou, hyperandrogenémií, hirsutizmem, akné, androgenní alopecií, obezitou a inzulinovou rezistencí (IR), a na druhé straně pak ženy s PCO bez dalších klinických manifestací syndromu. Spouštěcím faktorem, který ovlivňuje změny v klinickém obraze PCOS, je podle této koncepce nárůst tělesné hmotnosti.

Etiopatogeneza

PCOS je heterogenní onemocnění, v jehož etiopatogeneze se mohou rozličnou měrou uplatňovat následující poruchy (15):

- tonická hypersekrece LH v adenohipofýze
- ovariální nadprodukce androgenů
- inzulinová rezistence
- hypersekrece inzulinu
- snížená sekrece růstového hormonu.

Již v 70. letech minulého století se objevila pozorování rodinného výskytu PCOS, včetně postižení i mužských příbuzných (fenotypický projev je u nich často předčasná plešatost (28)), ale genetický podklad onemocnění není za-

tím přesně známý. Vztah genotyp-fenotyp je dnes předmětem intenzivního genetického výzkumu (přehled problematiky v české literatuře viz (4)), do úvahy připadají geny-kandidáti jak pro syntézu steroidních hormonů (CYP11a pro enzym odštěpující postranní řetězec cholesterolu – SCC), tak pro syntézu inzulínu (VNTR inzulínového genu), stejně jako geny pro neurotransmitery a jejich receptory, pro androgenní receptor anebo celá řada genů-kandidátů pro DM 2. Přitažlivá, ale zatím neověřená hypotéza je o serinové kináze, která by byla společná pro děje po aktivaci inzulínového receptoru (zabránění přenosu signálu po vazbě inzulínu serinovou fosforylací intracelulární oblasti β podjednotky receptoru) a pro syntézu steroidních hormonů (zde naopak nadměrná aktivace $C_{17,20}$ lyázy, enzymu kvalitativně regulujícího steroidogenezu).

Klinické projevy PCOS

Většina žen s PCOS má nepravidelný menstruační cyklus, setkáváme se u nich obvykle s *oligoamenoreou* anebo sekundární amenoreou. PCOS však může být i příčinou primární amenorey. PCOS je dále nejčastější příčinou anovulační *sterility*. Ženy s PCOS mají dále vyšší riziko potratů, zejména v rané graviditě. Uvádá se u nich i vyšší riziko patologického průběhu gravidity (preeklampsie, eklampsie a gestační diabetes mellitus) a *porodnických komplikací*, to ale může souviset i s často přítomnou obezitou, která se v některých pracích ukazuje jako silnější rizikový faktor pro výše zmíněné komplikace (16).

Obezita doprovází PCOS ve 20–80 % případů a výrazně modifikuje klinický obraz onemocnění. Obezita je sama o sobě provázená vyšším výskytem gynekologických poruch (poruchy menstruačního cyklu, sterilita, vyšší riziko porodnických komplikací, eklampsie a gestačního diabetu).

Z kožních projevů hyperandrogenémie je častým jevem *akné*, které nemizí po skončení puberty okolo 20. roku života, ale setkáváme se s ním i ve 3. a 4. dekádě, *hirsutismus* (nadměrné ochlupení terminálního typu v oblastech, kde je jeho výskyt primárně maskuliní) a *alopecie* androgenního typu (tj. frontoparietální výpad vlasů). Kožním projevem současně přítomné inzulínové rezistence je *acanthosis nigricans*.

Do souvislosti s PCOS se dává i *karcinom endometria*. Přesnou hodnotu relativního rizika ale neznáme. U žen s PCOS se totiž setkáváme i s řadou dalších rizikových faktorů, jako je obezita, diabetes mellitus a sterilita.

Tzv. pozdní rizika PCOS

PCOS ale není jen gynekologickým onemocněním. Již ve 20. letech minulého století byl popsán současný výskyt diabetu a hirsutizmu, ale teprve od 90. let byla věnována systematická pozornost *inzulínové senzitivitě* u PCOS. Bylo popsáno spojení PCOS a hyperinzulinémie (5), která je u těchto žen důsledkem kombinace inzulínové rezistence, kompenzatorní vyšší sekrece inzulínu a jeho defektní clearance v játrech. Později byl popsán vyšší výskyt porušené glukózové toleran-

ce (PGT) a diabetu mellitu 2. typu u nejbližších příbuzných pacientek s PCOS (14).

Přesná prevalence inzulínové rezistence (IR) ale není u PCOS známa. Práce pocházející z USA obvykle popisují IR nezávisle na body mass indexu (BMI) a inzulínovou senzitivitu nižší asi o 35–40 % nežli u zdravých žen (11), zatímco v pracích evropských autorů se setkáváme s názorem, že IR není faktorem s PCOS nezbytně spjatým, a že je spíše důsledkem obezity, zejména pak její abdominální formy (18). Mechanismus vzniku IR u PCOS není zatím plně objasněný, předpokládá se porucha v postreceptorových mechanismech aktivovaných vazbou inzulínu na jeho receptor (12).

Včasně vytipování žen s PCOS, které jsou IR ohroženy, by mohlo vést k cílenější péči a preventivním opatřením u této rizikové skupiny. Bohužel zatím není v současné době k dispozici jednoduché screeningové vyšetření IR. Inzulínémie nalačno není dostatečně vypovídající, protože inzulín je secernovaný pulzně a stanovené hodnoty nejsou srovnatelné mezi jednotlivými metodikami. Korelace bazální inzulínémie a inzulínové senzitivity měřené referenční metodou (zlatým standardem je euglykemický hyperinzulinový clamp) je obvykle udávána pouze okolo 0,6. Zjednodušeně lze předpokládat, že každá žena s obezitou (tj. BMI nad 30 kg/m²) bude i inzulínrezistentní; podezření na IR vzbuzuje dále přítomnost dalších projevů metabolického syndromu X a také snížení sexuální hormonů vazá-jícího globulinu (SHBG) (7).

Průkaz spojení inzulínové rezistence s PCOS vedl logicky k otázce po výskytu *porušené glukózové tolerance* (PGT) a *diabetu 2. typu* u těchto žen. V USA byly před nedávnem provedeny dvě větší populační studie, které se shodují v tom, že výskyt DM 2 je u žen s PCOS vyšší (cca u 30 % PGT a v 10 % DM 2), a to nezávisle na věku a na BMI (13, 22). Alarmující je dále jisté i to, že jak PGT, tak i DM 2 se vyskytoval již u postadolescentních dívek s PCOS mezi 15–20 lety věku (2). Další zajímavou otázkou je, jak se dále u těchto žen vyvíjí porušená glukózová tolerance. Je totiž známo, že v ostatní populaci se asi 1/3 takto postižených časem normalizuje, další 1/3 má stále PGT a zbytek případů progreduje do diabetu. Jedna práce prokazuje na relativně malé skupině pacientek s PCOS rychlejší přechod z PGT do DM 2 nežli je tomu v ostatní populaci. Není zatím vůbec jasné, co by se na takto zrychlené konverzi mohlo podílet (25). Podezřelé jsou androgeny, ale také genetická dispozice. Na druhou stranu, inzulínovou rezistencí a diabetem rozhodně netrpí všechny ženy s PCOS. Včasná identifikace nejrizikovější subpopulace zůstává zatím otázkou. Je možné, že nejvýznamnější roli zde hraje schopnost beta-buněk pankreatu kompenzovat inzulínovou rezistenci periferie adekvátní sekrecí inzulínu. Výskyt DM 2 u žen s PCOS kavkazské populace v Evropě může být poněkud nižší (mohou se zde podílet vlivy etnické i vlivy životního stylu), ze skandinávské populace se udává výskyt PGT asi v 15 % těchto žen fertilního věku a podobné jsou i naše zkušenosti (30).

IR je často spojena s dalšími rizikovými faktory ischemické choroby srdeční (ICHS) a je důležitou součástí me-

tabolického syndromu X. Syndrom X je podle WHO definován buď jako průkaz IR clampovým vyšetřením, anebo vyšší lačná glykémie (6,1–6,9 mmol/l) či PGT ve spojení s alespoň dvěma z následujících příznaků: hypertenze (krevní tlak nad 130/80 mmHg), hypertriglyceridémie (nad 1,7 mmol/l) nebo nižší hladina HDL-cholesterolu (u žen pod 1,3 mmol/l), poměr pas/boky (WHR) nad 0,85 anebo mikroalbuminurie (exkrece albuminu v moči nad 20 mg/min).

U žen s PCOS byla opakovaně popsána **dyslipidémie** (snížení HDL cholesterolu, vyšší LDL cholesterol a někdy i vyšší triglyceridy), **abdominální akumulace tuku** (a tedy vyšší WHR, a to i při ještě normálním BMI), **arteriální hypertenze a hyperkoagulační stav** (9, 19). V 90. letech pak bylo opakovaně doloženo, že PCOS je doprovázený komplexem tzv. pozdních rizik, jako je vyšší výskyt předčasné aterosklerózy a DM 2 (29, 31).

PCOS a ICHS

Zatím není jasné, zda se výše diskutované rizikové faktory promítají do vyšší morbidita a mortality na ICHS. Začátkem 90. let byl prokázán větší rozsah postižení koronárních tepen při angiografickém vyšetření u žen s anamnézou hyperandrogenizmu. Později byly opakovaně u těchto žen nalezeny silnější intima/media na karotické sonografii, větší rozsah aterosklerotických plaků, větší rozsah koronárních kalcifikací při vyšetření EBCT (počítačová tomografie s elektronovým paprskem) a známky endoteliální dysfunkce na ultrasonografii brachiálních tepen anebo při intraarteriální infuzi metacholinu. Není zatím jasné, co k endoteliální dysfunkci vede, kandidáty je hyperandrogenémie (byla prokázána těsná korelace mezi indexem volného testosteronu a ukazateli funkce endotelu) a nadváha. Dalším kandidátem je inzulinová rezistence. Inzulin totiž funguje vazodilatačně, a tak je vlastně zhoršená kontraktilita cév jen jedním z dalších projevů syndromu inzulinové rezistence. Naopak se nezdá, že by k endoteliální funkci u žen s PCOS měly vztah lipidy (31). Všechny tyto ukazatele aterosklerotického procesu jsou ale nepřímé, nejde o vlastní klinicky významný end-point (náhlou příhodu srdeční anebo úmrtí na ni). Bohužel, zatím provedené velké epidemiologické studie (Framinghamská studie, Nurses Health Study), které se zabývaly výskytem klinicky relevantních endpointů ICHS u žen, nebraly v potaz ukazatele hyperandrogenizmu. Pouze bylo zjištěno, že ženy, které udávaly ve studii NHANES zřetelně nepravidelné menstruační cykly, měly 1,25 × vyšší riziko kardiovaskulárních příhod, 1,67 × vyšší riziko fatálních infarktů myokardu a 1,3 × zvýšené riziko cévní mozkové příhody. Co se týká žen s PCOS a výskytu kardiovaskulárních onemocnění u nich, je k dispozici retrospektivní studie, ve které byly hodnoceny zdravotní záznamy postmenopauzálních žen prodávších v minulosti klínovitou resekci ovarií (32). Vyšší mortalita na ICHS v ní ale poněkud překvapivě prokázána nebyla. Tato studie je sice rozsahem reprezentativní, ale kritizovatelná, protože je známo, že klínovitá resekce ovarií dokáže někdy i na dlouhou dobu upravit hormo-

nální a tedy potažmo i metabolické parametry. Proto k definitivnímu hodnocení kardiovaskulární mortality a morbidita u žen s PCOS nezbývá nežli vyčkat na výsledky prospektivních epidemiologických studií.

Možnosti terapie PCOS

V současné době nemáme k dispozici kauzální léčbu; dokážeme pouze léčit jednotlivé symptomy PCOS, a to většinou pouze na omezenou dobu. Ideální léčba by tedy měla příznivě ovlivnit PCOS v celé jeho komplexnosti.

Lékem první volby v případě poruch menstruačního cyklu provázených i kožními projevy hyperandrogenémie zatím stále zůstává **hormonální antikoncepce** se svými možnými nežádoucími vedlejšími metabolickými účinky. Dyslipidémie by se neměla v takové míře vyskytovat při použití kontraceptiv obsahujících novější gestageny (norgestimát, gestoden, drospirenon, dienogest), otázkou zatím nepříliš jasně zodpovězenou je možné negativní ovlivnění inzulinové senzitivity. Pokud má pacientka jen anovulační cykly bez kožních projevů hyperandrogenémie, můžeme podat samotné **gestageny** v druhé polovině cyklu, k zábraně nepravidelné proliferace endometria. V posledních letech se velmi diskutuje užití **inzulinových senzitivizátorů** (23). Opakovaně totiž bylo prokázáno, že při použití metforminu nebo thiazolidinů se upraví jak reprodukční a gynekologické abnormality (úprava anovulace a tedy i menstruačního cyklu, hladiny androgenů), tak i metabolická stránka syndromu. Tato terapie ale nefungovala příznivě u všech pacientek, a proto se začínají objevovat práce, které se v souladu se zásadami medicíny založené na důkazech snaží identifikovat ty ženy, u kterých by terapie měla být účinná. Inzulinové senzitivizátory ale zatím nemají své přesně vymezené místo v indikacích léčby žen s PCOS a PCOS také není dosud uznanou indikací pro jejich užití. Zatím proto nelze inzulinové senzitivizátory doporučit k rutinnímu užití u těchto žen (17).

Velmi důležitá jsou **režimová opatření** – obezita je důležitým faktorem, který moduluje klinický obraz PCOS. Opakovaně bylo v krátkodobých (4–12 týdnů) klinických studiích u obezných žen s PCOS prokázáno, že redukce hmotnosti vede k obnově ovulačních cyklů, poklesu hladin androgenů, zlepšení lipidového profilu a inzulinové senzitivity, a to již při poklesu výchozí hmotnosti

Diagnostická kritéria PCOS

chronická anovulace nebo porucha menstruačního cyklu (oligomenorea, sekundární amenorea) provázená hyperandrogenií po vyloučení jiných možných příčin nadbytku androgenů

podpůrná kritéria:

- LH/FSH ≥ 2
- sonografický nálezn polycystických ovarií (PCO)

Doprovodné projevy PCOS

- obezita
- inzulinová rezistence
- dyslipidémie
- arteriální hypertenze
- hyperkoagulační stav

o 5–10 % (tedy zdaleka ne při dosažení ideální hmotnosti). Dietní poradenství musí být doprovázeno i důrazem na přiměřeně zvýšenou pohybovou aktivitu, behaviorální terapii a sociální podporu. Bylo prokázáno, že fyzická aktivita má významný přímý pozitivní účinek na zlepšení inzulinové senzitivity, který je nezávislý na současné redukci hmotnosti. I prolongovaná fyzická aktivita o nižší intenzitě vede ke zlepšení metabolických parametrů, aniž by současně docházelo k redukci hmotnosti. Pacienti s vysokým rizikem vzniku DM 2, kteří cvičili alespoň čtyři hodiny týdně bez současné redukce hmotnosti, měli o 70 % snížený výskyt DM ve srovnání se stejnou skupinou

neaktivních osob. Je možné, že z dlouhodobého hlediska prevence kardiovaskulárních onemocnění a diabetu je pohybová aktivita dokonce důležitější nežli redukční režimy. V poslední době byly publikovány některé studie (DPP), které prokazují zhruba 2× větší úspěšnost v odvrácení rozvoje diabetu při modifikaci životního stylu ve srovnání s užitím inzulinových senzitizerů (21). Režimová opatření by tak vždy měla stát u těchto žen na prvním místě v terapeutickém poradenství.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem Endokrino-
logického ústavu č. 00000023761.*

Literatura

- Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985; 2: 1375–1379.
- Arsanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 66–71.
- Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2107–2111.
- Bendlová B, Vrbíková J, Šaffíková J, Stárka L. Genetické pozadí syndromu polycystických ovarií. *Diabetes Metabolismus Endokrinologie a Výživa* 2001; 1: 58–62.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113–116.
- Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1897–1899.
- Cibula D, Skřha J, Hill M, Fanta M, Haakova L, Vrbíková J, Zivny J. Prediction of insulin sensitivity in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5821–5825.
- Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 127–134.
- Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119–125.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774–800.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165–1174.
- Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001; 52: 401–419.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–146.
- Givens JR. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 771–783.
- Guzick D. Polycystic ovary syndrome: symptomatology, pathophysiology, and epidemiology. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: S89–S93.
- Haakova L, Cibula D, Rezabek K, Hill M, Fanta M, Zivny J. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod* 2003; 18: 1438–1441.
- Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1894–1901.
- Holte J, Bergh T, Berne C, Berglund L, Lithell H. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1052–1058.
- Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996; 11: 23–28.
- Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2002; 17: 2495–2499.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
- Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women (see comments). *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165–169.
- Lord J, Flight I, Norman R. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003053.
- Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 779–786.
- Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 1995–1998.
- Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870–872.
- Seli E, Duleba AJ. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? *Hum Reprod* 2002; 17: 2230–2236.
- Stárka L, Hill M, Dušková M, Čermáková I. Jak je to s mužským ekvivalentem syndromu polycystických ovarií. *Diabetes, Metabolismus, Endokrinologie a Výživa* 2003; 6: 88–92.
- Taylor AE. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: S94–S100.
- Vrbíková J, Cifkova R, Jirkovska A, Lanska V, Platilova H, Zamrazil V, Stárka L. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 980–984.
- Wild RA. Polycystic ovary syndrome: a risk for coronary artery disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 35–43.
- Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 595–600.