

SEXAGENY A LIPIDY U ŽEN

MUDr. Jana Vrbíková, Ph.D.

Endokrinologický ústav, Praha

Tzv. pozdní rizika PCOS, ke kterým se řadí diabetes mellitus 2. typu, ischemická choroba srdeční a endometriální karcinom, jsou v poslední době v centru pozornosti. Nejvíce prací bylo věnováno hladinám lipidů. Prokazováno je snížení HDL-cholesterolu a zvýšení triglyceridů; méně často pak i zvýšení LDL-cholesterolu. V práci jsou diskutovány vlivy, které se mohou na vzniku dyslipidemie podílet.

Klíčová slova: androgeny – cholesterol – triglyceridy – syndrom polycystických ovarií – metabolický syndrom – diabetes mellitus.

SEX STEROIDS AND LIPID SPECTRUM IN WOMEN

Summary: Long-term risks of PCOS (diabetes mellitus type 2, ischemic heart disease and endometrial cancer) are now frequently discussed. Lipid levels were focused the most frequently. The common finding in PCOS is the decrease in HDL-cholesterol, increase in triglycerides and in LDL-cholesterol. We discuss the determinants of lipid spectrum in PCOS.

Key words: androgens – cholesterol – triglycerides – polycystic ovary syndrome – metabolic syndrome – diabetes mellitus.

Syndromu polycystických ovarií (PCOS) je věnována v posledních letech v literatuře trvalá pozornost. Za posledních 10 let najdeme na Medline při zadání klíčového slova „polycystic ovary“ okolo 2700 citací. Kromě problému infertility u PCOS stále více vystupuje do popředí otázka souvislosti PCOS s metabolickými poruchami, především s inzulínovou rezistencí a s obezitou. Přestože byl klinický obraz PCOS popsán již v minulém století Steinem a Leventhalem, nezdařilo se zatím objasnit řadu základních otázek, včetně samotné etiopatogeneze PCOS. Tím méně je jasné, koho a jak postihují tzv. pozdní rizika PCOS, ke kterým se řadí diabetes mellitus 2. typu, ischemická choroba srdeční a endometriální karcinom. K nejasnostem přispívají i nejednotná diagnostická kritéria, podle nichž je PCOS definován. Konsensuální konference expertů, která se konala v r. 1990 pod záštitou National Institute of Health v Bethesda v USA, doporučila jako diagnostická kritéria PCOS chronickou přítomnost anovulačních menstruačních cyklů a klinické nebo laboratorní projevy hyperandrogenémie, pokud byly vyloučeny ostatní možné příčiny hyperandrogenémie (8). V Evropě stále jako *conditio sine qua non* dominovala diagnóza morfologická – tj. ultrasonografický průkaz polycystických ovarií ve spojení s klinickými projevy hyperandrogenémie nebo laboratorním průkazem vyšších hladin androgenů anebo spolu s přítomnou poruchou pravidelnosti menstruačního cyklu. Metabolické projevy (obezita, inzulínová rezistence) však mezi diagnostickými kritérii PCOS nejsou. V r. 2003 v Rotterdamu společná konference European Society for Human Reproduction and Embryology a American Society for Reproductive Medicine stanovila nová kritéria pro diagnózu PCOS. Tato kritéria jsou kompromisem mezi oběma koncepcemi. Podle nich můžeme diagnózu PCOS stanovit,

pokud nalezneme alespoň dva z uvedených projevů: oligo/anovulační cykly, hyperandrogenismus (zvýšení celkového nebo volného testosteronu nebo klinické projevy nadbytku androgenů) a sonografický nálezy PCO (2).

Od 80. let je popisována u žen s PCOS inzulínová rezistence (IR), její přítomnost ale není univerzální u všech postižených žen (5). Zatím nepanuje souladný názor na to, které ženy s PCOS jsou IR ohroženy – zda je společným jmenovatelem mezi PCOS a IR obezita, nebo zda je IR u PCOS způsobena nějakou molekulární poruchou, která je specifická pro tento syndrom. Pro obě teorie najdeme v literatuře neopominutelné důkazy (9, 12).

Inzulínová rezistence je považována za centrální prvek metabolického syndromu X. V současné době jsou užívány buď definice metabolického syndromu podle WHO, anebo ATP III (1). V letošním roce pak byla IDF (International Diabetes Foundation) navržena modifikace těchto kritérií (14). Význam syndromu X stoupá spolu s celosvětovou epidemií obezity i přesto, že metabolický syndrom je definován podobně nejednotně jako PCOS (10). Obezita ať už charakterizovaná body mass indexem (BMI) nebo obvodem pasu, se objevuje ve všech zatím používaných definicích. Přítomnost obezity u žen s PCOS však také není univerzální, její výskyt kolísá podle vyšetřované populace mezi 20–80% (18).

Dalším z projevů metabolického syndromu je arteriální hypertenze. Jejím výskytu u PCOS zatím nebyla věnována příliš systematická pozornost. Vyšetřené soubory jsou malé, studie nebraly v potaz řadu faktorů, které ovlivňují výšku krevního tlaku, jako je např. příjem soli, etnické pozadí, atd., a mají proto jen omezenou hodnotu (26).

Naopak poměrně systematická pozornost byla u žen s PCOS věnována lipidovému spek-

tru. Přesto nejsou závěry jednotlivých studií jednoznačné. Většina studií u PCOS nachází zvýšení triglyceridů a pokles HDL cholesterolu v porovnání se zdravými osobami, někdy navíc i vyšší LDL-C; jsou však i studie neprokazující žádné rozdíly v lipidogramu (15). Jen málo žen s PCOS ale dosahuje patologických hodnot v jednotlivých lipidových parametrech, a má tedy klinicky významnou dyslipidémii. Není jasné, co hladiny lipidů u PCOS determinuje. Jedním z určujících faktorů nepříznivého lipidogramu je věk. Paradoxní se může zdát, že u PCOS větší rozdíly v porovnání se zdravými kontrolami najdeme u mladých žen, zatímco po 40.- 45. roce věku se stírají (21). Obezita pravděpodobně hraje také roli, protože sama o sobě vede ke snížení HDL-C a zvýšení TG (11). Většina autorů prokazuje ale vyšší hladiny lipidů u žen s PCOS i po adjustaci na BMI (29), což by svědčilo pro teorii, že PCOS zde hraje roli i jinými mechanismy nezávislými na BMI. Dalším faktorem, který ovlivňuje lipidogram, je tělesné složení. Hladiny HDL cholesterolu u žen s PCOS negativně korelovaly s množstvím viscerální tukové tkáně (30). Inzulínová senzitivita je dalším prvkem, který ovlivňuje hladiny lipidů (10). Triglyceridémie u PCOS většinou koreluje pozitivně se stupněm inzulínové rezistence (16, 19, 20). Zajímavá a zatím nevyjasněná je otázka vztahu endogenních sexagenů (tj. androgenů a estrogenů) k hladinám lipidů. Je známo, že ženy před menopauzou mají nižší výskyt ischemické choroby srdeční nežli stejně staří muži. Proto se předpokládá protektivní účinek estrogenů na proces aterogeneze, což sice potvrdila řada studií *in vitro* a na experimentálních zvířecích modelech aterosklerózy, ale bohužel nikoliv klinické studie. Androgeny však mohou být z hlediska rozvoje aterogeneze také protektivní. Muži s hypogonadizmem mají vyšší výskyt ICHS a diabetu (25). U myší,

teré měly knokautovaný gen pro androgenní receptor, a tedy nedostatečný účinek androgenů, byla prokazatelná inzulinová rezistence, hyperleptinémie a ektopické ukládání tuku ve svalích (17).

Sexageny stejně jako ostatní steroidní hormony mohou ovlivňovat cílové buňky buď genomovým mechanismem (vazbou steroidu na specifický receptor lokalizovaný pro sexageny v jádře se vytvoří komplex hormon-receptor, který moduluje transkripci cílových genů; latence těchto účinků je tedy řádově hodiny), nebo negenomově (po vazbě na membránové receptory, latence je řádově vteřiny až minuty). Androgeny a estrogeny jsou si molekulou podobné, testosteron je u obou pohlaví androgenem, který cirkuluje v oběhu v nejvyšší koncentraci. U žen i u mužů je prekursorem jak pro estrogeny, tak pro dihydrotestosteron. Slabý androgenní účinek mají dále prekursor testosteronu dehydroepiandrosteron (DHEA) a jeho sulfát (DHEAS) a androstendion. Estrogeny i androgeny jsou v oběhu transportovány ve vazbě na protein (sexuální hormony vázající globulin – SHBG), který je syntetizován v játrech. Jeho produkce je pod kontrolou řady faktorů; androgeny jeho syntézu suprimují, estrogeny naopak zvyšují. I když publikací o hormonální substituční léčbě (HRT) a ateroskleróze u postmenopauzálních žen je celá řada, u zdravých žen bylo dosud jen málo pozornosti věnováno vztahům androgenní substituce a rizikových faktorů aterosklerózy. V menopauze totiž klesá nejen produkce estrogenů, ale i testosteronu. Substituční léčba kombinací androgenů v nízkých dávkách (methyltestosteron v dávce 1,25-2,5 mg/den) s estrogeny vedla k poklesu celkového cholesterolu a triglyceridů, doprovázených ale nežádoucím poklesem HDL-C (7). Triglyceridy jsou pokládány u žen za nezávislý rizikový faktor ICHS, a tak by kombinace androgenů a estrogenů mohla z tohoto hlediska být výhodnější nežli samotné estrogeny, které naopak hladinu triglyceridů zvyšují. Pro fyziologický protektivní význam androgenů v menopauze svědčí např. že byla prokázána negativní korelace mezi endogenním testosteronem a šířkou intimy-medie na a.carotis communis (4). Nemáme ale zatím k dispozici studie, které by byly zaměřeny na tzv. endpointy ICHS (infarkt myokardu nebo náhlá smrt) a sledovaly by kombinaci androgenů a estrogenů v HRT. HRT s kombinací androgenů a estrogenů není zatím standardním léčebným postupem (3). Také nejsou na trhu preparáty testosteronu, které by byly vhodné svým obsahem pro použití u žen (22).

Jen minimum studií o vztahu endogenních androgenů a aterosklerozy bylo provedeno u premenopauzálních žen, které by byly věkově srovnatelné se ženami s PCOS. Jedna

práce srovnává jinak zdravé premenopauzální a postmenopauzální ženy a prokazuje pozitivní korelaci mezi TG, VLDL a androstendionem a negativní korelaci s testosteronem jen u postmenopauzálních žen.

U žen s PCOS byla popsána jak negativní (28), tak žádná korelace mezi HDL-C a testosteronem (20, 21). Kromě hyperandrogenémie mají ženy s PCOS obvykle i zvýšené hladiny estrogenů. Vlivu estrogenů na metabolické projevy PCOS pozornost zatím věnována nebyla. Je možné, že estrogeny mohou působit příznivě, podobně jako u postmenopauzálních žen, kde zvyšují HDL-C a snižují LDL-C.

Korelace není samozřejmě důkazem kauzality. Jednou z možností, jak se přiblížit odhalení kauzality, je sledovat vliv farmak zasahujících do metabolismu nebo působení sexagenů. Po supresi endogenních androgenů GnRH analogem nebylo u žen s PCOS prokázáno zlepšení v lipidogramu (27). GnRH analog ale suprimuje i produkci estrogenů, a tak je nemožné odlišit vzájemné interakce sexagenů. Další práce využily léků blokujících účinky androgenů na androgenní receptor. Po použití antiandrogenů flutamidu se hladiny lipidů u žen s PCOS buď nezměnily (24), anebo klesl poměr LDL/HDL cholesterol (6) a nebo klesly TG, LDL-C a TC, beze změny v hladinách HDL-C (13). Jedním z nejběžnějších užívaných

způsobů, jak ovlivnit projevy hyperandrogenizmu u žen s PCOS, je podávání kombinovaných perorálních kontraceptiv. Jejich efekt na lipidogram je dán poměrem mezi reziduálními androgenními účinky přítomného progestinu a estrogenními účinky. Čím vyšší reziduální androgenní aktivitu má přítomný progestin, tím se obvykle více zvyšuje hladina TG a snižuje HDL-C (23).

Závěrem je možno říci, že změny lipidogramu jsou u PCOS časté, a to i nezávisle na přítomné obezitě. Obvyklým nálezem je snížení HDL-C a zvýšení TG v porovnání se zdravými kontrolními osobami. Méně často je prokazováno zvýšení LDL-C. Patologických hodnot ale dosahují pouze některé pacientky. Dyslipidémie je u PCOS pravděpodobně podmíněna celým komplexem faktorů; důležitým prvkem je inzulinová rezistence, ale jistě hrají roli i endogenní sexageny. Dalším vlivům, o nichž je známo, že také ovlivňují hladiny lipidů, jako je např. složení diety nebo pohybová aktivita, zatím specificky u PCOS byla pozornost věnována jen zcela okrajově. Chybí nám dlouhodobé studie zaměřené na efekt různých typů léčby užívané u PCOS, na lipidy a další kardiovaskulární RF.

Vlastní studie vznikly s podporou grantu GAČR 301/04/1085.

Literatura

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; 285: 2486–2497.
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–47.
3. Arlt W. Management of the androgen-deficient woman. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13 (Suppl A): S85–89.
4. Bernini GP, Sgro M, Moretti A, Argenio GF, Barlaschini CO, Cristofani R, Salvetti A. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2008–2012.
5. Cibula D. Is insulin resistance an essential component of PCOS? The influence of confounding factors. *Hum Reprod* 2004; 19: 757–759.
6. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S, Tolis G, Duleba AJ. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2699–2705.
7. Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP. Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1509–1516.
8. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774–800.
9. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165–1174.
10. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1428.
11. Elting MW, Kersen TJ, Schoemaker J. Obesity, rather than menstrual cycle pattern or follicle cohort size, determines hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and hypertension in ageing women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 767–776.
12. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. 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: 2586–2593.
13. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3251–3255.
14. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1684–1699.
15. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302–312.
16. Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 607–613.
17. Lin HY, Xu Q, Yeh S, Wang RS, Sparks JD, Chang C. Insulin and leptin resistance with hyperleptinemia in mice lacking androgen receptor. *Diabetes* 2005; 54: 1717–1725.

18. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 359–372.
19. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein sub-fractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 447–453.
20. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, Richmond W, Johnston DG, Franks S. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 277–284.
21. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 415–422.
22. Van Beek AP, de Ruijter-Heijstek FC, Jansen H, Erkelens DW, de Bruin TW. Sex steroids and plasma lipoprotein levels in healthy women: The importance of androgens in the estrogen-deficient state. *Metabolism* 2004; 53: 187–192.
23. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005.
24. Vrbikova J, Hill M, Dvorakova K, Stanicka S, Vondra K, Starka L. Flutamide Suppresses Adrenal Steroidogenesis but Has No Effect on Insulin Resistance and Secretion and Lipid Levels in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 36–41.
25. Weidemann W, Hanke H. Cardiovascular effects of androgens. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 175–198.
26. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 231–241.
27. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1191–1196; discussion 1196–1197.
28. Wild RA, Bartholomew M, Applebaum-Bowden D, Demers LM, Hazzard W, Santen RJ. Evidence of heterogeneous mechanisms in lipoprotein lipid alterations in hyperandrogenic women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1998–2005.
29. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 946–951.
30. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Bukulmez O, Akgul E, Oto A. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001; 76: 511–516.