



Názov:

Syndróm polycystických ovárií

Autori:

prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP, FEFIM

doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD.

MUDr. Jana Figurová, PhD.

Špecializovaný odbor:

Endokrinológia

Diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Syndróm polycystických ovárií

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0168	15. jún 2021	Schválené	1. júl 2021

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP, FEFIM; doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD.; MUDr. Jana Figurová, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim.prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Mgr. Tomáš Horváth; Ing. Martin Malina; Ing. Barbora Kováčová; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: “Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

syndróm polycystických ovárií, hyperandrogénny stav, hirsutizmus, anovulácia, inzulínová rezistencia, diagnostika, liečba

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AES	Androgen Excess Society
AMH	antimulleriánsky hormón
BMI	body mass index
DHEAS	dehydroepiandrosterón sulfát
FAI	voľný androgénový index
FSH	folikuly stimulujúci hormón
FT	voľný testosterón
GWAS	celogenómová asociačná štúdia
KVCH	kardiovaskulárne choroby
LH	luteinizačný hormón
mFG	modifikovaný skórovací systém podľa Feriman-Gallway
PCOM	polycystická morfológia ovárií
PCOS	syndróm polycystických ovárií
PRL	Prolaktín
T2DM	diabetes mellitus typ 2
TT	celkový testosterón

Kompetencie

endokrinológ, gynekológ, dermatovenerológ, internista, diabetológ, všeobecný lekár

Úvod

Syndróm polycystických ovárií (PCOS) je najčastejšou endokrinopatiou u žien vo fertilnom veku a zároveň najčastejšou príčinou porúch menštruačného cyklu a fertility. Je charakterizovaný:

- hyperandrogénnym stavom – klinickým a/alebo biochemickým,
- chronickou anovuláciou,
- polycystickou morfológiou ovárií pri ultrasonografickom vyšetrení.

Okrem uvedených fenotypových prejavov sa PCOS veľmi často asociuje s nadhmotnosťou alebo obezitou, inzulínovou rezistenciou alebo poruchou glukózovej tolerancie (PGT), prípadne 2. typom diabetes mellitus (T2DM), dyslipidémiou, artériovou hypertenziou a ďalšími prejavmi metabolického syndrómu. Predstavuje teda aj závažný rizikový faktor pre kardiovaskulárne choroby u žien. Z uvedených dôvodov manažment tohto ochorenia musí byť komplexný, s prihliadnutím na individuálne prejavy a potreby pacientky a vyžaduje si multidisciplinárny prístup.

Prevenca

Keďže presná etiológia PCOS nie je známa a pravdepodobne je multifaktoriálna (genetické, environmentálne faktory, spôsob života) aj prevencia ochorenia nie je úplne zrejma. Vzhľadom na častú asociáciu PCOS s metabolickými prejavmi, prevencia musí zahŕňať aj prevenciu metabolického a kardiovaskulárneho rizika.

Epidemiológia

Syndróm polycystických ovárií (PCOS) je jednou z najčastejšie sa vyskytujúcich endokrinopatií u žien reprodukčného veku a zároveň vedúcou príčinou ženskej infertility s maximom výskytu medzi 20. a 30. rokom života. Uvádza sa, že približne 80 % žien s anovulačnou infertility má PCOS. Podľa typu aplikovaných diagnostických kritérií sa uvádza, že touto endokrinopatiou je postihnutých 8 - 13 % žien fertillného veku. Variácie v prevalencii sú odrazom etnických rozdielov a prípadne aj iných environmentálnych faktorov, ktoré môžu modifikovať expresiu PCOS fyenotypu.

Prevalencia PCOS sa líši v závislosti od kritérií hodnotenia. Podľa najčastejšie v klinickej praxi používaných Rotterdamských kritérií je 2 - 3 krát vyššia (15 - 25 %) ako podľa NIH/NICHD (National Institute of Health/National Institute of Child Health and Human Disease), kým podľa AES (Androgen Excess Society) odporúčaní z roku 2009 je to medzi 10 - 15 %. Prevalencia v černoškej a hispánskej populácii je vyššia ako v kaukazskej. Prevalencia sa znižuje so stúpajúcim vekom študovanej populácie, kedy typické prejavy PCOS ustupujú do úzadia a začínajú prevládať metabolické príznaky.

Patofyziológia

PCOS je geneticky determinované ochorenie ovárií charakterizované nadmernou produkciou androgénov, ktorého heterogenita môže byť vysvetlená interakciou tejto poruchy s inými génmi a environmentálnymi vplyvmi. Etiopatogenéza PCOS ostáva stále kontroverzná a v súčasnosti existuje niekoľko teórií o metabolickej a hormonálnej nerovnováhe pri PCOS, ktorá vedie k hyperandrogénemii, ale miesto primárnej poruchy nie je stále jasné.

Najviac uznávaná je teória primárnej periférnej inzulínovej rezistencie so sekundárnou hyperinzulinémiou stimulujúcou androgenézu v ováriách prostredníctvom stimulácie IGF receptorov.

Ovariálna hormonálna tzv. „estrónová“ teória hovorí, že nadmerne produkovaný androstendión sa aromatizuje na estrón, ktorý pozitívnu spätnou väzbou stimuluje sekréciu LH, ktorý udržiava ovariálnu sekréciu androgénov. Ovariálna teória predpokladá primárny defekt tzv. apoptózy folikulov.

Podľa centrálnej neuroendokrinnej teórie je primárna porucha sekrécie gonádotropínov na úrovni hypotalamu so zmenou pulzatility GnRH (gonadotropin-releasing hormone) a zvýšenou amplitúdou a frekvenciou pulznej sekrécie LH, sekrécia FSH je nižšia. Na teórii patologického vývojového programovania androgénmi s predčasnou pubertou sa môže podieľať nadobličková sekrécia androgénov. Defekt serínovej fosforylácie so spoločným prejavom na periférnych inzulínových receptoroch, v ováriách i nadobličkách

pri steroidogéze je teória, ktorá má svoje opodstatnenie hlavne u žien s inzulínovou rezistenciou. Dôležitú úlohu v etiológii zohrávajú genetické faktory v interakcii s vonkajšími faktormi.

Pravdepodobne platí zmes uvedených teórií, pričom inzulínová rezistencia (IR) so závažnými metabolickými následkami zohráva dôležitú úlohu v patogenéze PCOS. Inzulínová rezistencia u obéznych aj štíhlych žien s PCOS s následnou hyperinzulinémiou potencuje produkciu androgénov u žien s PCOS. Inzulín má priamy vplyv na ovária zosilnením aktivity LH s následnou zvýšenou syntézou androgénov a nepriamy vplyv na vzostup amplitúdy pulzov LH. Navyše inzulín inhibuje hepatálnu syntézu SHBG, preto ženy s PCOS majú zvýšenú dostupnosť voľného testosterónu v porovnaní s celkovým testosterónom.

Syntéza androgénov je čiastočne regulovaná pomerom 17α -hydroxylázovej a $17, 20$ -lyázovej aktivity cytochrómu P450c17. Lyázová aktivita a syntéza androgénov sú parciálne závislé od serínovej fosforylácie P450c17. Serínová fosforylácia by mohla byť spájajúcim článkom medzi inzulínovou rezistenciou a hyperandrogenémiou. Zvýšená serínová fosforylácia cytochrómu P450c17 zvyšuje produkciu androgénov. Serínová fosforylácia β reťazca inzulínového receptora vedie k inzulínovej rezistencii, pričom niektoré ženy majú hyperfosforylované receptory. Zvýšená (od inzulínu nezávislá) serínová fosforylácia bola pozorovaná asi u 50 % pacientiek s PCOS. U zvyšných 50 % žien napriek dokázanej inzulínovej rezistencii nebol podobný defekt potvrdený.

Vzhľadom na to, že génová mutácia inzulínového receptora, ktorá by bola zodpovedná za zvýšenú serínovú fosforyláciu nebola potvrdená, uvažuje sa o faktore mimo inzulínového receptora, napr. serín-treonínová kináza alebo membránový glykoproteín PC-1 (inhibuje tyrozínkinázu inzulínového receptora) alebo TNF α (tumor necrosis factor α) (spôsobuje serínovú fosforyláciu IRS-1 a tak inhibuje tyrozínkinázu inzulínového receptora). Keďže podobné defekty neboli pri DM2 potvrdené, predpokladá sa, že ženy s PCOS pravdepodobne predstavujú zvláštny fenotyp inzulínovej rezistencie.

Genetické pozadie PCOS

Patogenéza PCOS je okrem vplyvu obezity ovplyvnená genetickou predispozíciou. PCOS je oligogenetické ochorenie. Genetické štúdie kandidátskych génov doposiaľ publikovali asociáciu viac ako 70 génov s rozvojom PCOS. Na druhej strane životný štýl a faktory životného prostredia sú pre klinickú expresiu PCOS veľmi dôležité. V rodinách žien s PCOS je 20 - 40 % prevalencia syndrómu. Dcéry a sestry žien s PCOS majú vyššie hladiny adrenálnych a ovariálnych androgénov od adolescencie po dospelosť. Familiárne štúdie potvrdili 25 - 70 % prevalenciu PCOS u prvostupňových príbuzných. Približne 50% sestier žien s PCOS má zvýšenú hladinu testosterónu a bratia žien s PCOS majú zvýšené hladiny adrenálnych androgénov. To potvrdzuje, že majú ten istý defekt biosyntézy androgénov ako ich sestry s PCOS.

Jedným z problémov skúmania kandidátskych génov je veľa pravdepodobných kandidátskych lokusov v humánnom genóme. Výhodou celogenómových asociačných štúdií (GWAS - genome-wide association studies) je, že sa nezameriavajú na kandidátske gény

a že ich výsledky prinášajú nové pohľady na patogenézu ochorenia. Súčasné GWAS u čínskych žien s PCOS potvrdili 11 lokusov génov asociovaných s PCOS a varianty niektorých z týchto lokusov predstavujú riziko pre PCOS aj u žien európskeho pôvodu. Najsilnejší lokus v tejto populácii obsahuje gény DENND1A a THADA.

Na základe zistení, že inzulínová rezistencia a porucha glycidového metabolizmu všeobecne je častým prejavom PCOS sa predpokladá, že rôzne génové produkty spojené s obezitou a diabetom by mohli viesť k rozvoju PCOS. Bola zistená signifikantná asociácia medzi variantom (rs9939609) FTO génu (fat-mass and obesity associated gene) a PCOS. Nebola ale potvrdená žiadna asociácia medzi FTO genotypom a koncentráciou androgénov.

DENND1A (DENN/MADD Domain Containing 1A) je členom rodiny proteínov, ktoré sú u ľudí kódované 18 génmi. DENND1A je významne exprimovaný v ovariálnych theca bunkách a zona reticularis nadobličky, čo sú obe tkanivá produkujúce androgény. Štúdie potvrdili funkčný vzťah medzi DENND1A.V2 a expresiou CYP17A1 a zvýšenou biosyntézou androgénov v teka bunkách pri PCOS. Zvýšená koncentrácia exozomálneho DENND1A.V2 v moči môže byť diagnostická pre PCOS. Nedávne štúdie zistili signifikantnú asociáciu medzi variantom DENND1A a PCOS ako aj medzi THADA a PCOS. Variant DENND1A bol v európskej populácii signifikantne asociovaný s hyperandrogenizmom a nepravidelnou menštruáciou, ale nie s morfológiou PCO.

Environmentálne faktory

Environmentálne faktory ovplyvňujúce PCOS môžu byť klasifikované na prenatálne (fetálne vývojové programovanie, nízka pôrodná hmotnosť) a postnatálne (diéta, obezita, sedavý spôsob života, deficit vitamínu D, environmentálne toxíny – xenoestrogény, napr. bisfenol A a užívané lieky). Častý výskyt gestačného diabetes mellitus a zvýšené hladiny testosterónu u matiek s PCOS ovplyvňujú gestačné prostredie a funkciu placenty a vedú k metabolickej a hormonálnej dysfunkcii počas fetálneho vývoja. Aktivita placentárnej aromatázy je väčšinou dostatočnou bariérou pre prestup testosterónu z matky na plod. Avšak inzulín môže inhibovať túto aktivitu, čo u žien s PCOS vedie k prestupu testosterónu z matky na plod. Preto zmeny v maternálno-fetálnom prostredí pravdepodobne programujú PCOS epigenetickou modifikáciou genetickej predispozície plodu k PCOS po narodení. Zvýšené hladiny AMH u novorodencov (dievčat), adolescentiek a žien s PCOS potvrdzujú generačný vzťah medzi stupňom hyperandrogenizmu matiek a rozvojom PCOS u ich dcér.

Postnatálne faktory zahrňujú hlavne spôsob života (nedostatok pohybu a fyzickej aktivity, stravovacie návyky vedúce k nárastu hmotnosti a niektoré iné faktory životného prostredia). Viacerí autori potvrdili vzťah PCOS k nízkym hladinám vitamínu D, aj keď hladiny vitamínu D sa vo väčšine prác asociovali s obezitou a metabolickým syndrómom. Z ďalších faktorov je potrebné uviesť xenoestrogény, t.j. polychlórované bifenoly, alebo bisfenoly, napr. bisfenol A. Najviac štúdií sa zatiaľ zaoberalo asociáciou PCOS s bisfenolom A a zistilo sa, že pacientky s PCOS majú vyššie hladiny tohto environmentálneho estrogénu v krvi aj moči. Aj keď jeho význam pri vzniku PCOS nie je zrejмый, bisfenol A sa môže podieľať a môže ovplyvňovať fenotypovú manifestáciu syndrómu.

Klasifikácia

Klasifikácia PCOS neexistuje, no pre zjednodušenie môže byť PCOS na základe prejavov rozdelený na 4 hlavné reprodukčné fenotypy:

- fenotyp A: hyperandrogenizmus + PCOM + oligoanovulácia,
- fenotyp B: hyperandrogenizmus + oligoanovulácia (bez PCOM),
- fenotyp C: hyperandrogenizmus + PCOM (bez oligoanovulácie),
- fenotyp D: PCOM + oligoanovulácia (bez hyperandrogenizmu).

Podľa AES klasifikácie fenotyp D nespĺňa kritériá PCOS. Ostatné fenotypy zahŕňajú izolovanú prítomnosť hyperandrogenizmu (fenotyp E), PCOM (fenotyp F) alebo oligo/anovulácie (fenotyp G). Je však stále sporné, či pacientky s týmito izolovanými prejavmi možno klasifikovať ako PCO syndróm.

Klinický obraz a diagnostika

Diagnostika a klinické prejavy PCOS

Pacientky, ktoré by mali byť vyšetrované pre podozrenie na PCOS, predstavujú skupinu žien fertílneho veku s dlhotrvajúcimi poruchami MC a ovulácie, s kožnými prejavmi hyperandrogenizmu – hirsutizmus, akné a alopecia, ako aj žien s náhodne zistenou prítomnosťou polycystických ovárií (PCOM) pri gynekologickom USG vyšetrení. Zvýšené riziko PCOS majú aj ženy fertílneho veku s IR, obezitou a metabolickými abnormalitami. Diagnostika PCOS pozostáva z dvoch základných krokov: potvrdenia hyperandrogénneho stavu a ovariálnej dysfunkcie a vylúčenia iných príčin hyperandrogenizmu a chronickej anovulácie.

Hyperandrogénny stav

Hyperandrogenizmus môže byť vyjadrený laboratórne ako hyperandrogenémia, t.j. zvýšenie hladín cirkulujúcich endogénnych androgénov v krvi nad hornú hranicu ich referenčného rozmedzia vo vybranej fáze MC alebo jeho klinickými prejavmi (akné, hirsutizmus, androgénna alopecia). Väčšina žien s PCOS má klinické aj laboratórne znaky hyperandrogenizmu.

a) Laboratórny hyperandrogenizmus

Zvýšená hladina androgénov sa vyskytuje u 60 - 80 % žien s PCOS a predstavuje najvýznamnejší laboratórny nález pri tomto syndróme. Hlavné androgény, ktoré je potrebné stanoviť u žien s podozrením na PCOS, sú celkový testosterón (TST), voľný testosterón (fTST), androstendión (ASD), DHEA a jeho metabolit DHEAS.

Celkový TST je transportovaný vo väzbe na SHBG alebo inými bielkovinami plazmy a jeho sérové hodnoty nekorelujú s jeho biologickou aktivitou v cieľových tkanivách. Za túto je zodpovedná jeho voľná frakcia – fTST, ktorého stanovenie sa preto považuje za najužitočnejší a najsenzitívnejší marker v diagnostike hyperandrogenémie. Laboratórne stanovenia fTST však majú veľké limitácie. Rádioimunoanalytické (RIA) metódy sa považujú za nepresné. Naopak za optimálne metódy stanovenia testosterónu sa považujú metódy rovnovážnej dialýzy alebo kvapalinovej chromatografie (liquid chromatography mass spectrometry) (++)OO). Tieto však nie sú bežne dostupné a veľký problém predstavuje

aj ich vysoká cena. Preto v praxi sa odporúča stanovenie fTST výpočtom, a to ako pomer celkový TST/SHBG x100. Stanovenie fTST odporúčanou metodikou alebo vypočítaná hodnota voľného indexu androgénov (FAI) sú potom považované za dostatočne senzitívne na posúdenie hyperandrogenémie.

Ďalším androgénom, ktorý môže byť nápomocný v diagnostike PCOS je androstendión, produkovaný v kôre nadobličky a v tekálnych bunkách ovária. Jeho supranormálne hodnoty spolu s eleváciou ďalších androgénov sa popisujú asi u 18 % žien s PCOS.

Cirkulujúce hladiny DHEA majú limitovanú diagnostickú hodnotu pre jeho nízke koncentrácie a diurnálnu variabilitu. Väčší význam má stanovenie jeho metabolitu DHEAS, ktorý je považovaný za marker adrenálnej nadprodukcie androgénov. Jeho zvýšené hodnoty sa popisujú u 25 - 35 % žien s PCOS a sú asociované s eleváciou ostatných androgénov. U 10 % žien s PCOS je prítomná izolovaná elevácia DHEAS, jeho význam je však sporný.

Podľa International PCOS Network na diagnózu biochemického hyperandrogenizmu sa odporúča stanoviť pre klinické účely: kalkulovaný, FAI alebo kalkulovaný biologicky dostupný testosterón voľný testosterón (++OO).

b) Klinický hyperandrogenizmus

Klinicky sa hyperandrogenémia u ženy môže prejaviť ako hirsutizmus, akné alebo androgénna alopecia. Vplyv androgénov na rozvoj terminálneho ochlpenia je sprostredkovaný aktivitou 5- α reduktázy, ktorá je produktom funkcie dvoch odlišných izoenzýmov (typ 1 a typ 2), ktoré sú distribuované po celom tele. Individuálne aktivity dermálnej 5- α reduktázy môžu vysvetľovať takmer normálne hladiny testosterónu a chýbanie korelácie medzi hladinami cirkulujúceho testosterónu a klinickou manifestáciou hirsutizmu.

Hirsutizmus je definovaný ako nadmerný rast terminálneho vlasu u žien vyskytujúci sa v typicky mužskej distribúcii – nad hornou perou, na brade a lícach, periareolárne a v strednej časti sterna, pozdĺž linea alba a v dolnej časti brucha, v krížovej oblasti a na chrbte, na ramenách a na stehnách. Hirsutizmus je považovaný za najdôležitejší a najčastejší prejav hyperandrogenizmu u žien s PCOS a je prítomný približne v 65 - 75 %. Jeho prevalencia však varíruje podľa rasy a etnickej príslušnosti a ovplyvňuje ju aj kontroverzné hodnotenie stupňa hirsutizmu, ktoré je veľmi subjektívne a bez jednoznačne stanovených cut-off hodnôt pre jeho definíciu.

Akné sa vyskytuje asi u 15 - 25 % pacientiek s PCOS, avšak jeho prevalencia je vysoká aj v bežnej populácii. Stupeň klinickej manifestácie akné nekoreluje s hladinami androgénov, tá je závislá od individuálnej vnímavosti pilosebaceálnej jednotky kože. Samostatná prítomnosť akné je preto nedostatočný ukazovateľ hyperandrogenizmu u oligomenoroických žien.

Androgénna alopecia je difúzne preriedenie vlasov v oblasti kapilícia u žien. Udáva sa, že postihuje okolo 22 % žien s PCOS a naopak, že ženy s PCOS môžu tvoriť 10 - 40 % pacientok s androgénnou alopciou. Jej korelácia s hyperandrogenémiou je rovnako ako pri akné slabá. Preto je všeobecná zhoda, že hoci má mnoho žien s PCOS klinický prejav

hyperandrogenémie vo forme akné a androgénnej alopecie, neodporúčajú tieto znaky používať ako relevantný klinický prejav hyperandrogenémie v diagnostike PCOS.

Podľa posledných AES Task Force kritérií pre diagnostiku PCOS sa za najspoľahlivejšie ukazovatele hyperandrogenizmu majú považovať prítomnosť hirsutizmu a elevácia fTST.

Poruchy ovariálnych funkcií

a) chronická anovulácia

Najčastejší príznak, ktorý sa vyskytuje u väčšiny PCOS žien je chronická oligo, až anovulácia. Jej definícia je založená na vylúčení iných príčin chronickej anovulácie, ako je napr. hyperprolaktinémia, ovariálne zlyhanie a d., stanovení hladín progesterónu obvykle 8 - 12 dní pred očakávaným menštruačným krvácaním a/alebo chýbaní corpus luteum pri USG vyšetrení v troch po sebe idúcich cykloch. Ovulácia je potvrdená prítomnosťou corpus luteum sonograficky alebo hladinou progesterónu 10 nmol/l, resp. 5 ng/ml a viac. Avšak nesprávne načasovanie merania progesterónu môže poskytnúť nepravdivé údaje o ovulácii alebo anovulácii. Anamnéza prítomnosti oligomenorrhoe nie je spoľahlivým kritériom pre hodnotenie anovulačných cyklov, keďže ovulačná dysfunkcia môže byť prítomná aj u žien s pravidelným menštruačným cyklom. Uvádza sa, že až 20 - 30 % pacientiek s oligo-a/alebo anovuláciou a PCOS má v anamnéze pravidelný MC. Tento stav označujeme ako tzv. subklinickú oligo-anovuláciu. Prítomnosť pravidelného menštruačného cyklu u žien s PCOS teda nevylučuje ovulačnú dysfunkciu.

Závažnosť poruchy MC koreluje aj so stupňom endokrinných a metabolických abnormalít. Eumenorrhoidické pacientky mali signifikantne lepšie metabolické parametre, t.j. BMI, inzulinémiu nalačno, index inzulinovej rezistencie HOMA v porovnaní s pacientkami s oligo/amenoreou. Rovnako aj hormonálne ukazovatele (TST, LH, FSH, voľný index androgénov (FAI) vykazovali signifikantné rozdiely medzi pacientkami s pravidelným MC v porovnaní s oligo/amenoroickými ženami.

Klinicky zjavné poruchy MC u žien s PCOS vo fertílno-mu veku sú prítomné v 75 - 85 %, prevalencia porúch MC sa mení s vekom a má klesajúcu tendenciu smerom k obdobiu nástupu menopauzy.

b) polycystické ovária – polycystická ovariálna morfológia (PCOM)

USG diagnostické kritéria polycystických ovárií boli donedávna definované prítomnosťou 12 alebo viacerých folikulov v ováriu o priemere 2 - 9 mm, uložených typicky subkapsulárne a/alebo zväčšenie objemu ovária nad 10 cm³ podľa vzorca (0,5 x dĺžka x šírka x hrúbka ovária v cm). Morfológiu ovárií pre potreby diagnostiky PCOM sa odporúča hodnotiť USG vyšetrením vaginálnou sondou vo včasnej folikulárnej fáze MC (3. - 5. deň). Nález morfológie PCO pri USG vyšetrení nie je univerzálnym znakom PCOS, avšak je prítomný až u 70 - 90 % žien s PCOS. Použitím nových USG technológií sa dá napočítať aj v normálnom ováriu viac folikulov, než bolo pôvodné kritérium. Preto v roku 2014 boli publikované nové odporúčania, podľa ktorých množstvo folikulov 25 a viac je typických pre PCO morfológiu, avšak iba za použitia nových prístrojov s 8 a viac MHz sondou. V prípade, že tieto nové USG technológie nie sú dostupné, potom sa odporúča použiť

skôr stanovenie objemu ovária, čo je citlivejšia metóda než klasická metóda merania počtu folikulov. Meranie objemu ovária a počtu folikulov je však veľmi subjektívna metóda a vyžaduje si veľké skúsenosti sonografistu.

Ovariálna morfológia môže byť ovplyvnená viacerými faktormi. V prvom rade je to užívanie orálnych kontraceptív. Tieto ovplyvňujú množstvo cýst a preto na jej korektné zhodnotenie by kontraceptíva mali byť vysadené po dobu minimálne 3 mesiacov. Ďalším faktorom, ktorý výrazne ovplyvňuje počet folikulov je vek. Je známe, že asi 40 % adolescentiek má obraz typický pre PCO, avšak tento obraz s vekom regreduje. Taktiež približne 20 % žien v reprodukčnom veku má PCOM, ale bez iných klinických a laboratórných príznakov PCOS. Tieto údaje teda dokazujú, že prítomnosť polycystických ovárií pri USG vyšetrení, teda PCOM nestačí na definíciu PCOS. Dokonca prítomnosť PCOM nemusí vôbec ovplyvniť fertilitu u žien a taktiež nie je známy vzťah PCOM k metabolickým parametrom, čo si vyžaduje ďalšie štúdie.

Ostatné laboratórne nálezy

Abnormálna sekrécia gonadotropínov pri PCOS bola historicky najstaršou známou endokrinnou abnormalitou. Pri PCOS nachádzame vo folikulárnej fáze MC zvýšené sérové koncentrácie LH, pomer LH/FSH je zvyčajne vyšší ako 2 - 3. Tieto zmeny však nie sú univerzálne, ich prítomnosť podporuje diagnózu PCOS, ale vzhľadom k ich nízkej špecificite nie sú považované za diagnostické kritérium. Zvýšená koncentrácia LH sa popisuje u približne 60 - 70 % žien s PCOS, avšak pomer LH/FSH je zvýšený až u 95 % žien s PCOS.

U žien s PCOS sa ďalej popisujú normálne hodnoty sérového estradiolu a zvýšené koncentrácie estrónov, ktoré pochádzajú z aromatizácie zvýšených androgénov.

Hyperinzulinémia, ktorá je odozvou na IR v periférnych tkanivách, zvyšuje produkciu androgénov v ováriách a nadobličkách a znižuje produkciu SHBG v pečeni. Nízka hladina SHBG je ďalším charakteristickým laboratórnym nálezom pri PCOS. Produkcia SHBG v pečeni je ovplyvnená pôsobením inzulínu, estrogénov a androgénov. V klinických štúdiách bola opakovane dokumentovaná negatívna korelácia medzi inzulíniou a hladinami SHBG. Nízke hladiny SHBG vedú k zvýšeniu fTST a FAI v plazme a tým aj k zvýšeniu jeho androgenného účinku.

V poslednom období sa začalo v laboratórnej diagnostike ovariálnej dysfunkcie a poruchy folikulogenézy pri PCOS do klinickej praxe aplikovať stanovenie anti- Mülleriánskeho hormónu (AMH). AMH je glykoproteín, ktorý patrí do skupiny rastových faktorov. Je produkovaný bunkami granulózy primárnych – preantrálnych a malých antrálnych folikulov ovária. AMH za fyziologických okolností bráni inhibíciou selekcie viacerých primordiálnych folikulov, spomalením ich rastu a ich atréziou, strate oocytárnej rezervy. Považuje sa za marker ovariálnej rezervy a jeho koncentrácia u žien klesá s vekom. Zvýšené sérové hodnoty a expresia AMH u žien s PCOS reflektujú poruchu folikulogenézy so zástavou vývoja folikulov, ktorá je kľúčová v patogenéze ovulačnej dysfunkcie pri PCOS. Stanovenie AMH má vysoký diagnostický potenciál a podľa súčasných odporúčaní sa môže použiť ako alternatíva

pri detekcii polycystickej morfológie ovárií, prípadne ako samostatný test na skrining PCOS (++)).

Metabolické prejavy a metabolický syndróm

K veľmi častým fenotypovým prejavom patria príznaky metabolického syndrómu, ako obezita, hyperinzulinémia a inzulínová rezistencia, dyslipidémia, hypertenzia a vyššie riziko kardiovaskulárnych komplikácií. Ako bolo spomenuté vyššie, v mladšom veku sú v popredí klinického obrazu reprodukčné abnormality, so stúpajúcim vekom žien s PCOS sa pozoruje tendencia k zvýrazneniu metabolických abnormalít a poruchy reprodukčných funkcií ustupujú do úzadia.

Asi 50 % PCOS žien je obéznych a riziko syndrómu sa zvyšuje so stúpajúcou hmotnosťou. V patogenéze PCOS hrá významnú úlohu najmä abdominálna obezita, ktorá vedie k zníženiu hladín SHBG, zvýšeniu voľného testosterónu a zvýšeniu hladiny estrónu. Zároveň je základom inzulínovej rezistencie a hyperinzulinémie.

Inzulínová rezistencia sa popisuje asi u 50 - 70 % žien s PCOS a až u 95 % obéznych žien s uvedeným syndrómom. Vyskytuje sa však aj u cca 20 % štíhlych pacientiek. Hyperinzulinémia, ktorá je odzvou na IR v periférnych tkanivách, zvyšuje produkciu androgénov v ováriách a nadobličkách a znižuje produkciu SHBG v pečeni.

Klinická kvantifikácia IR nie je zatiaľ stále jednotná. Dôležitá je rodinná anamnéza T2DM. Niektorí autori odporúčajú vyšetrenie indexov inzulínovej rezistencie, najmä indexu HOMA, iní zase použitie orálneho glukózo tolerančného testu za súčasného merania glykémie a inzulínu, resp. stanovenie glykovaného hemoglobínu (HbA1c).

Dôsledky a riziká PCOS

Keďže samotná etiopatogenéza PCOS nie je stále úplne objasnená, tým menej je jasné, ktoré pacientky sú viac rizikové z hľadiska kardiovaskulárnej morbidita a mortality. Za najčastejšie riziká sa považujú T2DM, ischemická choroba srdca a endometriálny karcinóm.

Diabetes mellitus 2. typu (T2DM)

PCOS je výrazný rizikový faktor poruchy glukózovej tolerancie a (PGT) a DM2. U žien s PCOS je uvádzaný vyšší výskyt PGT (10 - 30 %) nezávisle od veku a BMI. PCOS je asociovaný s 5 - 8 násobným rizikom DM2 v porovnaní s vekovo a hmotnostne podobnými kontrolami bez ohľadu na etnicitu a geografickú polohu. T2DM sa častejšie vyskytuje u obéznych žien s PCOS. Podľa niektorých autorov by oGTT (alebo aspoň glykémia nalačno) mal byť vykonávaný ako základný skrining u všetkých pacientok s PCOS.

Artériová hypertenzia

Ženy s PCOS majú vyššiu prevalenciu artériovej hypertenzie (10 - 40 %) v porovnaní s bežnou populáciou. Retrospektívne štúdie potvrdili 4 - 11x vyššie riziko hypertenzie u žien s PCOS. Mladé ženy s PCOS majú väčšinou normálne hodnoty krvného tlaku, kým staršie obézne pacientky s PCOS majú vyššie hodnoty. Potenciálny mechanizmus hypertenzie pri PCOS

zahŕňa endotelovú dysfunkciu so zvýšenou hladinou endotelínu 1 a sekundárne potencovanú retenciu sodíka pri inzulínovej rezistencii s hyperinzulinémiou. Hyperandrogenémia je pri PCOS asociovaná s hypertenziou nezávisle od obezity a hyperinzulinémie. Zvýšená sympatiková aktivita taktiež prispieva k etiológii hypertenzie v tejto populácii žien. Zmena životného štýlu a pokles hmotnosti môžu u žien s PCOS viesť k úprave.

Dyslipidémia

Je najbežnejšou metabolickou abnormalitou u žien s PCOS hoci jej typ a rozsah je variabilný. Lipidové abnormality sa najčastejšie vyskytujú vo 4. dekáde života, čím prispievajú k faktorom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika týchto žien. U žien s PCOS vekom výraznejšie stúpa hladina celkového a LDL cholesterolu. Najčastejšie sa vyskytuje tzv. aterogénny lipoproteínový fenotyp zahŕňajúci nízky HDL cholesterol, zvýšené hladiny TAG a LDL cholesterolu.

Kardiovaskulárne choroby (KVCH)

Dostupné dáta potvrdzujú častejší výskyt KVCH u žien s PCOS. PCOS je asociovaný s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi ako obezita, inzulínová rezistencia, dyslipidémia a hypertenzia. Je známe, že pacientky s PCOS majú niekoľkonásobne vyššie riziko aterosklerózy, 5 - 7 násobne vyššie riziko akútneho infarktu myokardu, vyššie hladiny viacerých zápalových parametrov (hsCRP, TNF-alfa, PAI-1, homocysteín a ďalšie), ktoré hrajú významnú úlohu v patogenéze aterosklerózy a kardiovaskulárnych chorôb. Existujú epidemiologické dôkazy o zvýšenom riziku KVCH u žien s PCOS a sprievodnou inzulínovou rezistenciou. Ženy s PCOS majú častejšie subklinické vaskulárne ochorenia oproti kontrolám po adjustácii na vek a BMI.

Na základe uvedených skutočností, bola vypracovaná kardiovaskulárna stratifikácia žien s PCOS:

1. pacientky rizikové (obezita, fajčenie, hypertenzia, dyslipidémia, porucha glukózovej tolerancie, rodinná anamnéza prekonaných kardiovaskulárnych chorôb),
2. vysoko rizikové (metabolický syndróm, T2DM, zjavná vaskulárna renálna alebo kardiovaskulárna choroba, obštrukčné spánkové apnoe).

Spánkové apnoe

Je nezávislým rizikovým faktorom KVCH. Syndróm je asociovaný s inzulínovou rezistenciou, hypertenziou a zvýšenou hladinou proinflamačných a protrombotických faktorov, ktoré sú zahrnuté do aterogénneho procesu. Je známa jeho nezávislá asociácia s inzulínovou rezistenciou a T2DM. U žien s PCOS sa popisuje jeho zvýšená prevalencia v porovnaní so ženami bez PCOS s podobnou hmotnosťou a vekom. Dospelé ženy s PCOS majú najmenej 5-násobne vyššie riziko spánkového apnoe podobne ako obézne ženy bez PCOS. Podľa niektorých autorov je syndróm spánkového apnoe kľúčovým determinantom inzulínovej rezistencie a glukózovej intolerancie pri PCOS. Napriek vysokej prevalencii tohto syndrómu u žien s PCOS nie je známe, či jeho liečba môže upraviť kardiometabolické dôsledky a znížiť riziko skoršieho nástupu DM2 a KVO v tejto populácii.

Endometriálny karcinóm

Ženy s PCOS majú takmer 3-násobne vyššie riziko endometriálneho karcinómu. Nie je jasné, či samotná inzulínová rezistencia zohráva úlohu v rozvoji endometriálneho karcinómu, avšak niektoré štúdie to potvrdzujú. Intermitentná indukcia ovulácie rôznymi preparátmi (progestínmi, orálnou antikoncepciou) cyklicky alebo kontinuálne vedie k prevencii abnormálnej proliferácii endometria.

Psychologické dôsledky PCOS

Dôsledky vyplývajúce z fenotypových zmien pri PCOS (akné, hirsutizmus, alopecia, obezita) spolu s infertilitou, ovplyvňujú kvalitu života a majú nepriaznivý vplyv na psychické zdravie a kvalitu života týchto žien. Ženy s PCOS sú viac náchylné k častejším výskytom úzkosti, depresie, bipolárnej poruchy, anxiety a porúch príjmu potravy. Štúdie popisujú zvýšený výskyt depresie a anxiety u žien s PCOS, u ktorých zhoršená kvalita života kvôli telesnému vzhľadu spôsobuje únavu, poruchy spánku, fóbiu, zmeny apetítu a prejedanie. Preto depresívne ženy s PCOS majú vyšší BMI a inzulínovú rezistenciu, než ženy s PCOS bez depresie a bez nadbytku androgénov. Pokles hmotnosti môže viesť k úprave depresie a kvality života.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Anamnéza: oligomenorrhoe, amenorrhoe, sterilita a infertilita pri chronickej anovulácii, hirsutizmus, akné, alopecia.

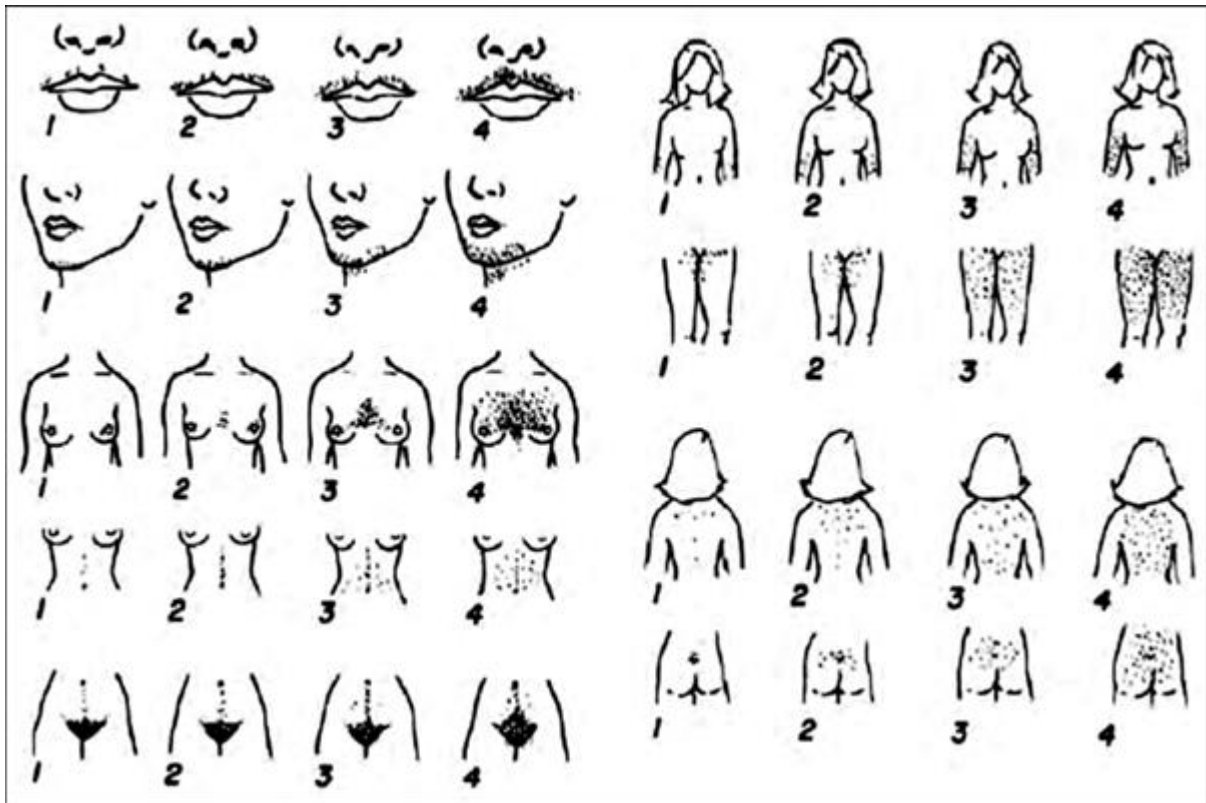
Fyzikálne vyšetrenie

Hodnotenie stupňa hirsutizmu

K hodnoteniu stupňa a rozsahu hirsutizmu sa používajú tzv. vizuálne skórovacie systémy. Pred vyšetrením pacientka 3 mesiace nemá používať epilačné techniky, aby hodnotenie hirsutizmu bolo relevantné. Najčastejšie využívaným je modifikované skóre pôvodne navrhnuté Ferimmanom a Gallweyovou (mFG skóre), ktoré vzniká súčtom bodov pridelených podľa intenzity rastu terminálneho vlasu v 9 preddefinovaných oblastiach tela (vid' Obrázok č. 1). Za hirsutizmus je najčastejšie považovaná hodnota mFG skóre ≥ 6 . Stupeň hirsutizmu najlepšie koreluje s koncentráciou FTST a považuje sa za najdôležitejší prediktor zníženej kvality života u žien s PCOS.

Hodnotenie stupňa akné: používa sa viacero škál a systémov, najčastejšie sa akné kvantifikuje pomocou tzv. GAGS skóre, čo patrí do kompetencie dermatológa. Hodnotenie alopecie je taktiež kompetenciou dermatológa.

Obrázok č. 1: Hodnotenie stupňa hirsutizmu – modifikovaný Ferriman-Gallwey skórovací systém



Vyšetrenia

Laboratórne vyšetrenia

Glykémia, inzulínémia, indexy inzulínovej senzitivity (HOMA IR). Často prítomný diabetes mellitus typ 2, ešte častejšie inzulínová rezistencia.

Hormonálne vyšetrenia

Zvýšená hladina celkového testosterónu (TT), zvýšená hladina voľného a biologicky dostupného testosterónu (FT), zvýšená hodnota FAI nad 8 %, znížená hladina SHBG. Z ostatných androgénov sa odporúča vyšetriť androstendión a DHEAS, ktoré u časti pacientok s PCOS môžu byť zvýšené a prispievajú k diagnostickým kritériám syndrómu. Hladina progesterónu obvykle vyšetovaná na 21. - 23. deň cyklu – hovorí o ovulácii, resp. anovulácii, alebo o kvalite luteálnej fázy.

Často zvýšená hladina LH – nie je však špecifická pre PCOS a asi v 50 % prípadov je pri PCOS v norme. Pomer LH:FSH nad 1 – nie je špecifický pre PCOS. Môže byť mierna hyperprolaktinémia. AMH býva zvýšený pri PCOS, ale jeho hladiny nepatria medzi kritériá PCOS. Napriek tomu sa odporúča ako alternatíva pri detekcii polycystickej morfológie ovárií.

Hormonálne testy:

1. Dexametazónový test – podáva sa dexametazón 2mg denne počas 4 dní a sleduje sa: voľný testosterón, DHEAS a kortizol. Normálna adrenálna supresia: pokles DHEAS (pod 70 ug/dl) a kortizolu (pod 3 ug/dl), normálna odpoveď F-testosterónu -

pod 8 pg/ml. Subnormálna supresibilita voľného testosterónu s normálnou adrenálnou supresiou obvykle ukazuje na PCOS.

2. Test s GnRH agonistami – podá sa 100 ug nafarelinu s.c. alebo leuprolidu v dávke 10 ug/kg hmotnosti. Sleduje sa odpoveď 17 OH progesterónu, pričom vzostup na viac ako 260 ng/dl alebo 7,8 nmol/l je diagnostický pre PCOS.

Zobrazovacie metódy

USG ovárií

USG diagnostické kritéria polycystických ovárií sú definované prítomnosťou 12 alebo viacerých folikulov v ováriu o priemere 2 - 9 mm, uložených typicky subkapsulárne a/alebo zväčšenie objemu ovária nad 10 ml podľa vzorca. Morfológiu ovárií pre potreby diagnostiky PCOM sa odporúča hodnotiť USG vyšetrením vaginálnou sondou vo včasnej folikulárnej fáze MC (3. - 5. deň). Pri použití vysoko citlivých ultrazvukov s 8 a viac MHz sondou platia novšie odporúčania, podľa ktorých množstvo folikulov 25 a viac svedčí PCO morfológiu.

Diferenciálna diagnóza

Diagnóza PCOS je diagnózou per exclusionem, t.j. po vylúčení iných príčin chronickej anovulácie alebo hyperandrogénneho stavu.

Choroby štítnej žľazy

U žien s hypotyreózou sú pozorované znížené hladiny SHBG, zvýšené hladiny voľného testosterónu a poškodený metabolizmus estradiolu. Predpokladá sa, že asi 30 - 40% žien s hypotyreózou má PCOS. Hypotyreóza môže podporovať rozvoj fenotypu PCOS prostredníctvom vzťahu medzi sekréciou inzulínu a tyroidálnou a ovariálnou funkciou u žien s PCOS. Hoci etiopatogenéza hypotyreózy a PCOS je úplne rozdielna, tieto dve klinické jednotky majú mnoho spoločných črt. Pri primárnej hypotyreóze sa popisuje zväčšenie objemu ovária a cystické zmeny. Na druhej strane ochorenia štítnej žľazy sa u žien s PCOS vyskytujú častejšie v porovnaní s bežnou populáciou. Hypertyreóza je asociovaná so zvýšeným SHBG a subnormálnymi hladinami kortizolu, voľného testosterónu a DHEA spolu s PCO.

Hyperprolaktinémia

Je známe, že mierna hyperprolaktinémia je veľmi častým laboratórnym nálezom u PCOS žien, jej klinický význam však nie je celkom jasný. Zvýšená hladina PRL je v dôsledku pozitívnej spätnej väzby nezmeneného účinku estrogénu v hypofýze. Predpokladá sa aj priamy vplyv zvýšeného prolaktínu na adrenálnu steroidogézu vzhľadom na vysokú expresiu prolaktínových receptorov v nadobličke.

Z hyperandrogénnych stavov je potrebné vylúčiť neklasické formy kongenitálnej adrenálnej hyperplázie, najmä deficit 21-hydroxylázy, prípadne deficit 3beta-hydroxysteroid dehydrogenázy. Ženy v reprodukčnom veku s neklasickou adrenálnou hyperpláziou (NCAH) predstavujú tzv. PCOS-like syndróm charakterizovaný hyperandrogenémiou, hirzutizmom, dysfunkciou ovulácie, infertilitou a USG obrazom PCO. Rutinný skrining deficitu 21-hydroxylázy vzhľadom na jeho relatívnu častosť sa odporúča u všetkých žien s podozrením na PCOS.

Hyperkortizolizmus (Cushingov syndróm)

Časť žien s hyperkortizolizmom má chronickú anovuláciu a polycystické ovária, avšak hormonálne vyšetrenia spoľahlivo oddiferencujú toto ochorenie od PCOS.

Androgény-secernujúce tumory

Na androgény-secrécne tumory (ovárií alebo nadobličiek) myslíme pri poruche menštruácie sprevádzanej prejavmi akcelerovanej virilizácie s náhlym zhoršením. Hladiny testosterónu a DHEAS sú pre diagnózu rozhodujúce. Pozornosť treba venovať aj pomaly rastúcim tumorom, ktoré môžu byť klinicky neodlíšiteľné od PCOS. Pre androgén-secrécne tumory sú vysoko suspektné zvýšené hladiny testosterónu nad 7 nmol/l.

Idiopatický hyperandrogenizmus

Mnoho žien má hyperandrogenémiu s normálnou ováriálnou morfológiou a pravidelným menštruačným cyklom. Tieto ženy majú podobné hormonálne zmeny ako pacientky s PCOS.

Idiopatický hirsutizmus

Pri idiopatickom hirsutizme nie je prítomný nadbytok androgénov alebo endokrinná porucha. Diagnostikuje sa u žien s normálnymi hladinami androgénov a pravidelným menštruačným cyklom. V závislosti od etnicity a geografickej lokalizácie predstavuje 5 - 17 % príčin hirsutizmu. Reprodukčné funkcie obvykle nie sú porušené.

U pacientiek s HAIR-AN syndrómom (hyperandrogenism (HA), insulin resistance (IR), and acanthosis nigricans (AN)), ktorý tvorí asi 3 % hyperandrogénnych stavov, závažnosť inzulínovej rezistencie koreluje so stupňom a závažnosťou hyperandrogenizmu. Je charakterizovaný závažnou inzulínovou rezistenciou, prítomnosťou acanthosis nigricans a rôznymi stupňami lipodystrofie, čo môže byť prítomné aj pri PCOS. Preto odlíšenie týchto dvoch nozologických jednotiek je obvykle veľmi ťažké.

Liečba

Liečba PCOS

Ako bolo uvedené v predchádzajúcich kapitolách, PCOS je multifaktoriálna choroba s výraznou variabilitou fenotypovej expzie. Z toho dôvodu neexistuje liek, ktorý by bol špecificky odporúčaný na liečbu týchto pacientiek. Indikácie pre liečbu sú dané príznakmi, ktoré sú aktuálne v popredí klinického obrazu a môžu sa v priebehu choroby aj meniť. Medzi hlavné príznaky, ktoré je potrebné terapeuticky ovplyvniť, patria klinické prejavy hyperandrogenizmu, t.j. hirsutizmus, akné, poruchy menštruačného cyklu (oligoanovulácia, amenorea) a infertilita. Vzhľadom na časté spojenie PCOS s metabolickým syndrómom a inzulínovou rezistenciou, je potrebné zamerať liečbu aj v tomto smere. Terapeutický prístup musí byť u každej pacientky individuálny a musí zohľadňovať fenotyp a aktuálny problém pacientky, či preferuje riešenie amenorrhey, hirsutizmu alebo infertility.

Liečba klinických prejavov hyperandrogenizmu

Najčastejšími príznakmi hyperandrogénneho stavu sú hirsutizmus, akné a androgénna alopecia. Aj keď úprava životného štýlu s redukciou hmotnosti je základným opatrením v liečbe

hyperandrogenizmu pri PCOS, nie je dostatok údajov o tom, že redukcia hmotnosti skutočne vedie aj k zmierneniu hirsutizmu.

Každá farmakologická liečba používaná na liečbu hirsutizmu predstavuje skôr liečbu off-label a nie sú dostatočné dáta na uprednostnenie niektorého lieku, okrem orálnych kontraceptív.

Prvú líniu liečby u premenopauzálnych žien s PCOS preto predstavujú orálne kontraceptíva (OK). Sú indikované obvykle u žien, ktoré si neželajú graviditu a u ktorých nie je riziko venóznej trombózy, prípadne ktoré nemajú vysoké kardiovaskulárne riziko. OK vedú k supresii LH s následným znížením ovariálnej produkcie androgénov, znižujú cirkulujúce hladiny voľných androgénov zvýšením produkcie SHBG, znižujú adrenálnu sekréciu androgénov a inhibujú periférnu konverziu testosterónu na dihydrotestosterón. Gestagény v jednotlivých preparátoch OK majú rôzny androgénny efekt, pričom novšie OK obsahujú menej androgénny gestagén, ako napr. noretindron, desogestrel, norgestimát a pod. Drospirenon je gestagén, ktorý pôsobí ako antagonist androgénových receptorov s antimineralokortikoidnou aktivitou. Je potrebná opatrnosť s jeho podávaním u žien so sklonom k hyperkaliémii a je potrebné monitorovanie sérového kálie podobne ako pri podávaní spironolaktónu. Nízkodávkové OK obsahujúce neutrálny alebo antiandrogénový gestagén (desogestrel, cyproterón acetát, drospirenon a pod.) sú liečbou voľby pre hirsutizmus, pretože vedú k normalizácii hladín androgénov. Navyše nízkodávkové OK nie sú spojené s nežiaducimi metabolickými účinkami, dokonca môžu mať priaznivý efekt na lipidový profil u obéznych žien s PCOS. Môžu však mierne zvýšiť TK a indukovať vznik trombózy, najmä u fajčiacich žien.

Efekt liečby OK sa obvykle prejaví do 6 mesiacov od začiatku terapie. V prípade, že efekt tejto liečby nie je dostatočný a nedochádza k zlepšeniu hirsutizmu, pridávajú sa antiandrogény. V súčasnosti nie sú dostatočné dáta o vyššej účinnosti niektorého typu OK a jeho preferenčnému podávaniu. Výber OK je potrebné zvážiť v súlade s rizikami, zatiaľ však benefity jednoznačne prevažujú nad rizikami.

Antiandrogény

Sú pravdepodobne najúčinnjšími liekmi pre liečbu hirsutizmu, aj keď dôkazy pre ich bežné používanie sú stále pomerne slabé a u nás nie sú bežne indikované.

Spironolaktón je antagonist aldosterónu, ktorý pôsobí zároveň ako antagonist androgénových receptorov. Inhibuje ovariálnu a adrenálnu steroidogénu, inhibuje aktivitu 5-alfa reductázy a viaže sa kompetitívne na androgénové receptory vo vlasových folikuloch. Používa sa v dávke 25-200 mg denne, častejšie v kombinácii s OK, pretože môže spôsobiť nepravidelnosti menštruačného cyklu a feminizáciu mužského plodu v prípade, že pacientka počas jeho užívania otehotnie. Taktiež môže viesť k hyperkaliémii, preto je potrebné pri tejto liečbe monitorovať sérovú hladinu kálie.

Finasterid je antiandrogén, ktorý kompetitívne inhibuje tkanivovú a hepatálnu 5-alfa reductázu s následnou inhibíciou konverzie testosterónu na dihydrotestosterón. Keďže pri jeho podávaní

hrozí riziko feminizácie mužského plodu, pacientky musia súčasne užívať OK. Považuje sa len za liečbu off-label.

Flutamid je nesteroidový antiandrogén, ktorý sa používa častejšie pri liečbe karcinómu prostaty u mužov, avšak viaceré štúdie dokumentovali jeho efekt aj na regresiu hirsutizmu. Nevýhodou je jeho hepatotoxicita, a preto predstavuje stále liečbu off-label a v klinickej praxi nie je odporúčaný.

Androgen Excess Society (AES) odporúča používanie antiandrogénov v kombinácii s OK u žien so stredným až ťažkým hirsutizmom, u ktorých nedošlo k zlepšeniu po liečbe samotnými OK, resp. ako single terapiu u žien, u ktorých sú OK kontraindikované.

Inzulínové senzitivizéry sú široko používané v liečbe PCOS, pretože inzulínová rezistencia participuje na patogenéze choroby. Zlepšujú inzulínovú rezistenciu a ovariálnu dysfunkciu, avšak ich efekt na hirsutizmus je menej výrazný. Inzulínové senzitivizéry, najmä metformín boli skúšané samostatne ale aj v rôznych kombináciách s antagonistami androgénových receptorov, nie sú však stále dostatočné dáta o jeho účinnosti v liečbe hirsutizmu a akné. V porovnaní s OK a antiandrogénmi, metformín nebol účinnejší, aj keď jeho prídanie ku OK bolo v niektorých štúdiách efektívne. Preto AES metformín pre liečbu hirsutizmu neodporúča.

Vzhľadom na limitovaný efekt uvedených liekov, ako aj ich nežiaduce účinky, farmakologická liečba hirsutizmu sa obvykle kombinuje s depilačnými technikami, napr. mechanická alebo laserová epilácia, fotoepilácia a pod.

Liečba OK a antiandrogénmi je účinná aj pri liečbe akné. U PCOS žien s akné a nedostatočnom efekte antiandrogénov a OK možno pridať retinoidy s dobrým efektom. V literatúre sú stále limitované údaje o efektivite liečby androgénovej alopecie, odporúča sa liečba orálnymi kontraceptívami a antiandrogénmi.

Liečba oligo-amenorrhoe

Chronická anovulácia, ktorá je častým prejavom PCOS zvyšuje riziko endometriálnej hyperplázie a karcinómu. Použitie cyklickej gestagénovej liečby alebo nízko dávkovej OK inhibuje endometriálnu proliferáciu. Pretože chronická anovulácia pri PCOS je často spojená s obezitou a inzulínovou rezistenciou, redukcia hmotnosti a úprava životného štýlu patria medzi primárne opatrenia. Benefit redukcie hmotnosti je evidentný pri poklese hmotnosti o 5 % iniciálnej hmotnosti pacientky. Z farmakologickej liečby sú liečbou voľby nízko dávkové OK s prihliadnutím na kontraindikácie. V prípade, že OK sú kontraindikované, liečbou voľby sú gestagény samotné.

Liečba infertility

Zmena životného štýlu vrátane reštrikcie kalorického príjmu a fyzickej aktivity je prvým krokom pri úprave inzulínovej rezistencie a s ňou asociovaných metabolických abnormalít. Zníženie energetického príjmu je iniciálnym stimulom vedúcim k poklesu hmotnosti, ale na jej udržanie a ďalší pokles je potrebná pravidelná fyzická aktivita. Preto redukcia hmotnosti predstavuje aj opatrenie prvej línie pri infertilite spojennej s obezitou a metabolickým

syndrómom (++OO). Obezita je totiž asociovaná nielen s poruchami menštruačného cyklu a infertilitou pacientiek s PCOS, ale aj horšou odpoveďou na indukciu ovulácie klomifenom, gonadotropínmi a laparoskopickým ovariálnym drillingom (LOD). Observačné štúdie uvádzajú, že redukcia hmotnosti o 5 - 10 % zvyšuje percento ovulácií a gravidít. Bariatrická chirurgia u obéznych PCOS žien taktiež zvýšila regularitu menštruačného cyklu, ovulácie a spontánne koncepcie u PCOS žien.

Klomifen citrát (CC)

Je liekom prvej voľby pre indukciu ovulácie u PCOS žien. Klomifen citrát je parciálne selektívny inhibítor estrogénového receptora a jeho antiestrogénna aktivita v hypotalame indukuje zmeny v pulznej sekrécii gonadoliberínu, čo vedie k zvýšenej sekrécii FSH z hypofýzy a indukcii ovulácie. Ovulačná odpoveď pri klomifene sa uvádza okolo 70 - 85 % na cyklus, kumulatívne percento živých pôrodov varíruje medzi 50 - 60 % na 6 cyklov. Viacpočetná gravidita sa vyskytuje cca v 10 % a ovariálny hyperstimulačný syndróm (OHSS) je zriedkavý. Počiatočná dávka klomifenu je 50 mg denne počas 5 dní so začiatkom na 2. - 5. deň. Dávka sa môže zvýšiť o 50 mg denne, prípadne na maximum, t.j. 150 mg denne. Podávanie klomifenu je limitované na maximálne 6 cyklov. V prípade, že nedôjde ani po 6 mesiacoch k indukcii ovulácie, pacientka je na klomifen rezistentná. Medzi faktory, ktoré potencujú rezistenciu na klomifén, patria vyšší vek, hyperandrogenémia, obezita, objem ovária a menštruačná dysfunkcia. Ženy s BMI menej ako 30 kg/m² majú vyššiu úspešnosť pôrodu živonarodených detí než obézne pacientky.

Letrozol

Je nesteroidový inhibítor aromatázy, ktorý znižuje tvorbu estrogénov a tým stimuluje sekréciu gonadotropínov, čo vedie k indukcii ovulácie. V súčasnosti nie sú dáta o lepšom účinku CC v porovnaní s letrozolom, preto sa oba lieky považujú za prvú líniu liečby infertility pri PCOS (++OO).

Ďalším orálnym antiestrogénom je tamoxifén s podobným mechanizmom účinku ako klomifén, ale bez antiestrogénového účinku na endometrium a cervix. Môže sa použiť ako alternatívna liečba u klomifén rezistentných pacientok, avšak tento liek je zatiaľ používaný len ako off-label terapia.

Laparoskopický ovariálny drilling (LOD) a gonadotropíny predstavujú 2. líniu liečby infertility.

Indukcia ovulácie pomocou LOD a gonadotropínov sa považuje za druhú líniu liečby za účelom indukcie ovulácie podľa ESHRE/ASRM. Podávanie gonadotropínov je menej invazívne a indikuje sa u žien, ktoré nechcú chirurgickú intervenciu. LOD sa zase preferuje u tých pacientiek, ktoré majú aj iné indikácie na chirurgický zákrok a ak nemajú dostatočnú compliance na časté návštevy gynekológa, ktoré si vyžaduje liečba gonadotropínmi.

Gonadotropíny a GnRH analógy. Step-up režim je založený na princípe postupného zvyšovania dávky FSH až po dosiahnutie prahovej hladiny FSH potrebnej pre vývoj folikulu. Ak nedôjde k vývoju folikulu detekovanom pri USG vyšetrení po jednom týždni, odporúča sa zvýšenie

dávky. Ak sa pozoruje rast folikulu, ponecháva sa tá istá dávka kým sa nedosiahne dozretie folikulu. Pri step-down režime sa dávka FSH redukuje, ak sa sonograficky potvrdí vývoj folikulu. Tento protokol je efektívny pri indukcii ovulácie u žien s PCOS. V súčasnosti nie je možné vylúčiť riziko viacpočetnej gravidity alebo ovariálny hyperstimulačný syndróm po tejto liečbe.

Laparoskopický ovariálny drilling – LOD znamená použitie lasera alebo elektrokauteira na vytvorenie 4 - 10 dutiniek na povrchu a v stróme ovária. Je indikovaný u klomifen rezistentných žien s PCOS. Úprava menštruačného cyklu sa dosahuje v cca 90 % a gravidita v cca 58 %. Prediktormi zlej odpovede na LOD je vysoké BMI, vysoké hladiny androgénov a trvanie infertility viac než 3 roky. V porovnaní s klomifenom neboli významné rozdiely v indukcii ovulácie u žien s PCOS v publikovaných štúdiách.

In vitro fertilizácia (IVF) sa odporúča ako 3. línia liečby infertility pri PCOS podľa ESHRE/ASRM.

Výsledky pri IVF u žien s PCOS sú podobné ako u žien bez PCOS. Ak sa podáva GnRH pri IVF, výskyt ovariálneho hyperstimulačného syndrómu je nižší. Niekoľko štúdií potvrdilo, že pridanie metformínu 3x500 mg denne redukovalo riziko OHSS u žien s PCOS, ktoré podstúpili IVF.

Glukokortikoidy

Prednizon a dexametazón sa užívajú aj na indukciu ovulácie najmä u žien, u ktorých sú vyššie hladiny adrenálnych androgénov. Pridanie dexametazónu ku klomifén citrát u klomifén rezistentných žien s PCOS s normálnym DHEAS, nie je asociované so žiadnymi nežiaducimi antiestrogénovými účinkami na endometrium, pričom vedie k signifikantne vyššej úspešnosti indukcie ovulácie a tehotenstva. U žien s PCOS s hyperandrogenémiou sa môže podávať nízka, 2 mg dávka dexametazónu pred spaním za účelom supresie adrenálnej tvorby androgénov. Avšak vzhľadom na ich potenciálne nežiaduci účinok na inzulínovú senzitivitu nie je ich dlhodobé užívanie vhodné a táto liečba nie je bežne odporúčaná a patrí do rúk skúseného endokrinológa v spolupráci s gynekológom.

Inzulínové senzitizery

Jeden z najvýznamnejších aspektov PCOS je vysoká prevalencia metabolických abnormalít, hlavne inzulínovej rezistencie, PGT a T2DM. Pre liečbu inzulínovej rezistencie pri PCOS, napriek veľmi priaznivým dátam, nie je štandardná liečba inzulínovými senzitizermi, najmä metformínom odporúčaná a stále je liečbou off-label.

Metformín

Patrí medzi najviac používané off-label medikácie pri PCOS. Je to biguanid, všeobecne používaný ako antidiabetikum. Jeho použitie pri liečbe anovulácie a infertility u inzulínorezistentných PCOS žien je predmetom extenzívneho výskumu. Zistilo sa totiž, že ovplyvňuje priaznivo funkciu ovárií nielen prostredníctvom zníženia inzulínémie a inzulínovej rezistencie, ale aj priamym pôsobením na granulózové bunky ovária s následným znížením ovariálnej produkcie androgénov. Viaceré metaanalýzy potvrdili úlohu metformínu

v manažmente PCOS vrátane indukcie ovulácie, poklesu hmotnosti, kontroly menštruácie, predčasného narodenia, potratov a hirsutizmu. Avšak metformín nezmenil počet živých pôrodov v porovnaní s placebom, a preto nebol zaradený do štandardných odporúčaní liečby infertility u žien.

V súčasnosti podľa ESHRE/ASRM je metformín indikovaný pri liečbe infertility u obéznych žien s inzulínovou rezistenciou alebo poruchou glukózovej tolerancie, aj keď je ešte stále liečbou off-label. Existuje niekoľko dávkovacích režimov. Liečba sa väčšinou začína, vzhľadom na nežiaduce gastrointestinálne účinky, dávkou 500 - 850 mg s postupným navýšením na 2 550 mg denne. Vo väčšine štúdií u žien s PCOS je účinnosť a klinický efekt metformínu nezávislý od dávky. Pri porovnaní metformínu s použitím CC na indukciu ovulácie sú výsledky z literatúry nekonzistentné a pravdepodobne sú závislé na hmotnosti žien.

Metformín a gravidita. Priaznivý efekt metformínu pretrváva od predkonciepcie až po obdobie počas tehotenstva. Podávanie metformínu počas tehotenstva redukuje zvýšené riziko GDM a spontánnych potratov v 1. trimestri. Pri užívaní metformínu v tehotenstve nebol popísaný teratogénny účinok, intrauterinná smrť ani spomalenie vývoja plodu. Nedávno bol publikovaný systematický prehľad štúdií z obdobia rokov 2002 - 2012 zameraných na užívanie metformínu počas tehotenstva u žien s T2DM a GDM alebo PCOS. Neboli popísané žiadne nežiaduce účinky liečby ani výskyt kongenitálnych malformácií. U žien užívajúcich metformín bol nižší výskyt potratov v porovnaní so ženami bez liečby. Priemerná pôrodná hmotnosť novorodencov pri liečbe metformínom bola porovnateľná s placebom, navyše v metformínovej skupine bol nižší výskyt neonatálnej hypoglykémie oproti placebo. Taktiež sa znížil výskyt predčasných pôrodov. S výnimkou jednej štúdie metformín znížil prevalenciu GDM v porovnaní s placebom.

Použitie ďalších inzulínových senzitizerov (tiazolindióny) neprineslo lepšie výsledky z hľadiska indukcie ovulácie a gravidity v porovnaní s metformínom a s prihliadnutím aj na ich nežiaduce účinky, nie sú tiazolidindióny používané v tejto indikácii.

Sľubné sa ukazujú výsledky s použitím glucagon-like peptide receptorových agonistov (GLP-1 agonistov), avšak súčasné odporúčania ich do liečby zatiaľ nezaradili.

D-chiro-inositol

D-chiro-inositol (DCI) sa prirodzene nachádza v ovocí a zelenine. Je to inozitolový izomér prítomný v inositol fosfoglykánach a predpokladá sa, že je mediátorom účinku inzulínu. Jeho odvodený izomér je myo-inositol. Oba sú považované za inzulínové senzitizery a boli testované aj pri PCOS. Ich podávanie môže viesť k úprave ovulácie. Dáta, že by upravoval metabolické parametre alebo reprodukčné hormóny, sú však nedostatočné (+OOO).

Prognóza

Prognóza PCOS z hľadiska reprodukcie sa výrazne zlepšila vplyvom nových liečebných možností. Celková prognóza však značne závisí od pridružených metabolických a kardiovaskulárnych rizikových faktorov, ktoré výrazne určujú ďalšiu morbiditu a mortalitu žien.

Najvýznamnejšie faktory ovplyvňujúce prognózu pacientok s PCOS sú:

- inzulínová rezistencia, PGT a T2DM,
- hmotnosť,
- prítomnosť ďalších kardiovaskulárnych rizikových faktorov (dyslipidémia, artérová hypertenzia, hyperurikémia a ď.),
- syndróm spánkového apnoe,
- depresívne a anxiózne stavy.

Z ostatných faktorov treba uviesť hyperestrogénny stav, ktorý predstavuje riziko karcinómu endometria a karcinómu prsníka.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízná činnosť, PZS a pod.)

Z posudkového hľadiska syndróm polycystických ovárií podmieňuje dočasnú pracovnú neschopnosť počas trvania diagnostiky. Syndróm sám osebe nepodmieňuje invaliditu. Avšak skutočnosť, že sa často asociuje s metabolickými prejavmi – obezita, porucha glukózovej tolerancie, diabetes mellitus 2. typu, artérová hypertenzia, dyslipidémia, ako aj s možným výskytom duševných porúch – depresie, bipolárna porucha, poruchy príjmu potravy, ktoré významne zhoršujú kvalitu života pacientky, práve tieto môžu byť natoľko závažné, že podmieňujú dlhodobú pracovnú neschopnosť s následným možným uznaním invalidity podľa zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov. Posudkový lekár sociálneho poistenia určí ako rozhodujúce ochorenie to, ktorého klinické prejavy sú najzávažnejšie a k nemu určí percentuálnu mieru poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť danú zákonom.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Primárny záchyt – endokrinologická ambulancia, gynekologická ambulancia, ambulancia všeobecného lekára.

Kompletná diagnostika a liečba

Je realizovaná v spolupráci endokrinológa a gynekológa. Organizácia starostlivosti závisí od toho, ktorý fenotypový prejav u pacientky dominuje. Ak dominuje hirsutizmus, akné, alopecia – základné vyšetrenie a diagnostiku realizuje endokrinológ v spolupráci s dermatológom. Ak dominuje porucha reprodukčných funkcií, hlavný manažment realizuje gynekológ v spolupráci s endokrinológom. Pri metabolickom syndróme okrem endokrinológa diagnostiku a liečbu realizuje endokrinológ, diabetológ a prípadne internista.

Ďalšie odporúčania

U žien s PCOS prejavy hyperandrogenizmu a ovariálnej dysfunkcie postupne regredujú a pribúdajú hlavne metabolické prejavy. Pacientkám s PCOS v staršom veku sa odporúča dispenzarizovať z hľadiska metabolického a kardiovaskulárneho ale aj gynekologicko-onkologického rizika.

Alternatívne odporúčania

Alternatívna liečba zahŕňa široké možnosti off-label terapie, predovšetkým liečbu inzulínovými senzitizermi (metformín), liečbu hirsutizmu antiandrogénmi a pod., čo je uvedené vyššie.

Špeciálny doplnok štandardu

Vzhľadom na množstvo štúdií a rôznych údajov týkajúcich sa diagnostiky, ale hlavne liečby PCOS, sú v štandarde použité sily dôkazov pri jednotlivých odporúčaníach a informáciách len ojedinele, keďže sa mnohé vzájomne líšia aj v literature.

Úroveň dôkazov je uvedená ako:

- silná ++++,
- trebná +++O,
- nízka ++-OO,
- veľmi nízka +OOO.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

S prihliadnutím na množstvo štúdií a zmeny v odporúčaníach je potrebné revidovať štandard minimálne raz za dva roky. Uvedený štandard bol oponovaný prof. MUDr. Miroslavom Borovským, CSc z Gynekologickej kliniky v Bratislave.

Literatúra

1. AZZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY D et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91(2): 456-488.
2. AZZIZ R, CARMINA E, CHEN Z, DUNAIF A, LAVEN JS, LEGRO RS, LIZNEVA D, NATTERSON-HOROWITZ B, TEEDE HJ, YILDIZ BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16057.
3. 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: 1-29.
4. DEWAILLY D, LUJAN ME, CARMINA E et al: Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014; 20(3): 334 – 52.
5. DUMESIC DA, HOYOS LR, CHAZENBALK GD, NAIK R, PADMANABHAN V, ABBOTT DH, et al. Mechanisms of intergenerational transmission of polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2020 Jan;159 (1):R1-R13.
6. ESCOBAR-MORREALE HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):270-284.
7. LEGRO RS, ARSLANIAN SA, EHRMANN DA, et al: Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An endocrine society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98, 4585-4592.
8. PANIDIS, D. et al. Infertility treatment in polycystic ovary syndrome: lifestyle interventions, medications and surgery. In *Front Horm Res*, 2013, 40, 128-141.
9. PFIEFFER ML. Nursing. Polycystic ovary syndrome. An Update. 2019 Aug;49(8):34-40.
10. SAFI A, ORAZOV M, KALINCHENKO S. The role of cholecalciferol deficiency in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond)*. 2020 Jan-Dec;16:1745506520969606.
11. SHARPE A, MORLEY LC, TANG T, NORMAN RJ, BALEN AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 17;12(12):CD013505.
12. SHI S, HONG T, JIANG F, ZHUANG Y, CHEN L, HUANG X, SHI S, et al. Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(4):e18383.
13. TEEDE HJ, MISS ML, COSTELLO MF, DOKRAS A, LAVEN J, MORAN L, PILTONEN T, NORMAN RJ, on behalf of the International PCOS Network: Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum reprod*, 33, No9, 1602-1618, 2018
14. WILLIAMS T, MORTADA R, PORTER S. Diagnosis and Treatment of Polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician*. 2016 Jul 15;94(2):106-13.
15. YILDIZ BO, BOULOUR S, WOODS K et al. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16(1): 51-64.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. júla 2021.

Vladimír Lengvarský
minister zdravotníctva