1.LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY
V PRAZE

MUŽSKÝ EKVIVALENT SYNDROMU POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ

MUDr. MICHAELA DUŠKOVÁ

ŠKOLITEL: PROF. MUDr. et RNDr. LUBOSLAV STÁRKA, DrSc.

Praha 2006

Disertační práce byla zpracována během postgraduálního studia biomedicíny v oborové radě Fyziologie a patofyziologie člověka.

Výsledky, publikované v této práci, vznikly při řešení grantových projektů IGA MZ ČR NB/6705-3 a NR/8525-5.

Autor: **MUDr. Michaela Dušková**

Adresa pracoviště: Endokrinologický ústav, Národní 8, Praha 1

Školitel: **prof. MUDr. et RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.**

Oponenti:

Obhajoba disertační práce:

Poděkování

Předkládaná disertace vznikla díky pochopení a kolegiální podpoře spolupracovníků a vedení Endokrinologického ústavu.

Na první místě chci poděkovat svému školiteli prof. MUDr. et RNDr. Luboslavu Stárkovi, DrSc. za odborné vedení, trpělivost a shovívavost, se kterou mi pomáhal.

Velikým díkem jsem zavázána RNDr. Běle Bendlové, CSc., RNDr. Markétě Vaňkové a Mgr. Petře Lukášové za vstřícnost, radu a pomoc při genetické analýze studovaného materiálu.

Pracovníkům laboratoře funkční diagnostiky, vedoucímu laboratoře doc. MUDr. Karlu Vondrovi, DrSc., a také MUDr. Janě Vrbíkové, PhD. jsem vděčna za rady a pomoc při provádění a vyhodnocování Inzulinového tolerančního testu.

Ing. Martinu Hillovi, DrSc. děkuji za statistické zpracování dat.

Vedoucí laborantce Oddělení steroidních hormonů paní M. Cibulkové děkuji za pomoc se skladováním vzorků.

Také bych chtěla poděkovat MUDr. Ester Liškové a MUDr. Františku Liškovi, PhD. za cenné připomínky při psaní disertační práce.

Obsah

stránka

Použité zkratky 5

I. Summary 6

II. Úvod 8

II.1.Syndrom polycystických ovarií 9

II.1.a. Definice..... 9

II.1.b. PCOS a inzulinová rezistence 11

II.1.c. Genetika PCOS 13

II.2. Hledání mužského ekvivalentu PCOS 14

III. Metody 17

IV. Výsledky 20

V. Diskuse 24

VI. Závěr 27

VII. Literatura 28

VIII. Seznam příloh 31

Použité zkratky:

AGA	androgenní alopecie
ASRM	Americká společnost pro reprodukční medicínu
ATP III	definice metabolické syndromu amerického národního cholesterolového programu
BMI	body mass index, poměr váhy a druhé mocniny výšky
BSA	albumin hovězí sérový
DHEA	dihydroepiandrostendion
DHEAS	dihydroepiandrostendion sulfát
DM	diabetes mellitus
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EDTA	kyselina etylendiamintetraoctová
ESHRE	Evropská společnost pro lidskou reprodukci a embryologii
FAI	index volných androgenů
FGIR	Fasting Glucose to Insulin Ratio, poměr lačné glykemie k inzulinu
FSH	folikulostimulační hormon
HDL	lipoproteiny o vysoké hustotě
HOMA	Homeostatic Model Assesment, součin glykemie nalačno a průměru tří hodnot inzulinémie nalačno
INS VNTR	polymorfismus v opakování tandemových repetic inzulinového genu
IR	inzulinová rezistence
IRMA	imunoradiometrie
ITT	inzulinový toleranční test
kITT	konstantní pokles glykemie v plazmě při ITT
MS	metabolický syndrom
LH	luteinizační hormon
PCOS	syndrom polycystických ovarií
PCR	polymerázová řetězová reakce
RIA	radioimunoanalýza
SHBG	globulin vázající pohlavní hormony
VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě

I. Summary

Polycystic ovary syndrome, the most common endocrinopathy in women (with a prevalence of 5-10 %), is characterized by hormonal and metabolic imbalance. Complexity of symptoms of close relatives of women with PCOS as a mendelian trait raised a hypothesis about the existence of a male equivalent of PCOS. Premature alopecia was suggested as one of the signs of a male phenotype of this syndrome.

Androgenetic alopecia is the most common cause of balding in men. AGA is the risk factor of cardiovascular diseases, glucose metabolism disorders and also benign prostate hyperplasia and prostate carcinoma. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome are the risk factors of obesity and diabetes mellitus. The existence of mendelian form of PCOS initiated a hypothesis about the existence of a male equivalent of PCOS. Premature alopecia was suggested as one of the signs of a male phenotype of this syndrome. However, it can be the sign of metabolic syndrome as well. PCOS is characterized by hyperandrogenaemia while metabolic syndrome is characterized by low androgens.

The present study investigated a group of 30 men with androgenic alopecia. Only patients whose hair loss started before the age of 30 years were included. Hair loss was characterized by recess of the frontotemporal hairline or balding at the vertex. The men did not have any endocrine disease, took neither hormonal therapy, nor medication for improving quality of hair. BMI of these patients was up to 30 kg/m^2, i.e. within the frame of normal weight or slight overweight.

In all patients, their hormonal profile was determined. Male population of a randomly selected sample from the survey of iodine deficiency in the Czech Republic was used as a control group for hormonal evaluation. The group was formed by 256 men in the age matched to the men with alopecia.

Insulin sensitivity was tested by insulin tolerance test. ITT was analysed by kITT. The rate for plasma glucose disappearance was calculated according to the formula $0.693/\tau$, where τ was calculated from the slope of least square analysis of the plasma glucose concentrations from the 4th to 15th minute (when the glucose concentration declined linearly).

Blood samples were taken for DNA isolation and the frequency of occurrence of allele 3 INS VNTR was detected by molecular-genetic technique. Since there is a

significant difference in the length of allele I and allele III, an indirect assay with the aid of point polymorphism –23 HphI in the insulin gene area was used. If the enzyme splits the PCR product, it is allele I, if it does not split the PCR product, it is allele III.

Mann-Whitney test and Fisher's exact test were used for statistic analysis.

It was possible to form two subgroups. The first one showed similar hormonal changes as women with PCOS, the other had either no anomalies in steroid spectrum or just only lower level of sexual hormone binding globulin. Both subgroups did not differ in either BMI or age. In all men with premature alopecia insulin tolerance test was also carried out and the occurrence of allele 3 INS VNTR was investigated, which is one of the candidate genes for PCOS. The subgroup with hormonal changes resembling those of women with PCOS showed a significantly higher insulin resistance than the group without these changes. About one third of the premature balding men showed the combination of hormonal shifts and higher insulin resistance. This frequency corresponds to the prevalence of PCOS in women. There was no significant difference between the two subgroups in the occurrence of allele 3 INS VNTR.

Only one man in our group was low in androgens.

Based on our results it can be concluded that men with premature alopecia and hormonal changes partially resembling those typical for female PCOS, might probably represent the male equivalent of PCOS, than to be suspected of the metabolic syndrome.

I. Úvod

Syndrom polycystických ovarií patří u žen mezi nejčastější endokrinopatie s prevalencí 5 - 10 %. Tento syndrom je charakterizován hormonální a metabolickou dysbalancí. Jedná se pravděpodobně o multifaktoriální onemocnění, které je výsledkem interakce několika klíčových genů a vlivů zevního prostředí.

S ohledem na genetický podklad tohoto syndromu není důvod, proč by se nemohl vyskytovat i mužů, i když pochopitelně s jinou expresí symptomatologie. Jako příznak mužského ekvivalentu PCOS byl navržen předčasný výpad vlasů před 30. rokem života. Průkazu endokrinních změn u mužů, kteří by mohli tvořit mužský ekvivalent polycystických ovarií (Stárka et al., 2004), je však v literatuře věnováno jen málo pozornosti přesto, že nechybí genealogické studie (Lunde et al., 1989) o výskytu alopecie nebo poruch glukózového metabolismu u mužských členů rodin, ve kterých byla značná část žen postižena PCOS .

Předčasný výpad vlasů před 30. rokem se vyskytuje asi u 30% mužů. Lze tedy uvažovat o tom, že alespoň část mužů s předčasnou alopecií, u kterých jsou nalézány podobné hormonální změny jako u žen s PCOS a porušená inzulinová senzitivita, by mohla tvořit mužský ekvivalent PCOS.

Význam hledání mužského ekvivalentu PCOS je ve dvou rovinách: přesné vymezení by mohlo pomoci v definovaní PCOS u žen a vymezení tohoto nosologického pojmu od ostatních blízkých diagnóz, např. Reavenova syndromu X. Druhou rovinou je využití v praktické medicíně, kdy by u rizikové skupiny pacientů mohla být zavedena cílená preventivní opatření.

II.1. Syndrom polycystických ovarií

II.1.a. Definice

PCOS patří mezi časté endokrinopatie u žen, jeho výskyt se pohybuje mezi 5–10 %. (Diamanti-Kandarakis et Dunaif 1996, Vrbíková et al., 1998). V hodnocení frekvence hraje samozřejmě roli jeho přesná definice, a ta není snadná. Syndrom polycystických ovarií představuje soubor příznaků daných hormonálními a metabolickými změnami, jejichž hranice ani intenzita není přesněji definována. Syndrom popsaný v r. 1935 Steinem a Leventhalem se vyznačoval morfologicky polycystickými ovarii, klinicky poruchami cyklu a fertility, příznaky hyperandrogenemie a obezitou. Pozdější definice syndromu polycystických ovarií je založena na koexistenci anovulace a hyperandrogenemie. U žen s tímto syndromem se často vyskytuje obezita, ale známe i skupinu štíhlých pacientek s PCOS. Výskyt obezity u žen s PCOS se uvádí mezi 20-80 %

V roce 1990 byla navržena definice PCOS jako: hyperandrogenemie a chronická anovulace po vyloučení neklasického bloku steroidní 21-hydroxylázy, hyperprolaktinémie anebo androgeny produkujícího novotvaru (Cibula et al., 2004).

V květnu 2003 bylo v Rotterdamu na společné konferenci Evropské společnosti pro lidskou reprodukci a embryologii a Americké společnosti pro reprodukční medicínu (Revised 2003 consensus) dohodnuto, že PCOS by měl být diagnostikován tehdy, jsou-li splněna dvě z následujících tří kriterií:

1) oligomenorea a/nebo anovulace,
2) klinické nebo biochemické známky hyperandrogenismu,
3) sonografický nález polycystických ovarií.

PCOS je vnímán nadále jako syndrom, u kterého není rozhodující pouze jeden příznak.

Typické morfologické změny na ovariích podle této definice mohou, ale nemusejí, být přítomny. Tyto změny znamenají přítomnost nejméně 10 a více subkapsulárně uložených folikulárních cyst o průměru 2-8 mm, v kombinaci se zmnoženým stromatem. Podkladem změněné morfologie ovarií je přítomnost velkého počtu rostoucích folikulů v různém stadiu vývoje. Příčinou pravděpodobně není zvýšená akcelerace rekrutování primordiálních folikulů, ale porucha zániku rostoucích folikulů (Cibula et al., 2004). Polycystická ovaria jsou přítomny u většiny

pacientek s PCOS. Stejné morfologické změny se však často vyskytují u jiných endokrinopatií, například u hypotyreozy či hyperprolaktinemie, i u zdravých žen s pravidelným menstruačním cyklem a fyziologickou koncentrací androgenů. Ačkoli je některými autory přítomnost polycystických ovarií považována za zásadní diagnostické kriterium, jeho specificita vzhledem k PCOS je malá. Tato definice proto odlišuje endokrinní a metabolický syndrom od pouhých morfologických změn, které byly popsány opakovaně u žen s fyziologickým androgenním spektrem (Cibula et al., 2004).

Hyperandrogenémie je základním laboratorním nálezem u PCOS. Vyšetření produkce androgenů v organismu však vyžaduje ověření hladiny všech hlavních androgenů. U testosteronu je třeba sledovat nejen celkové hladiny hormonu, ale i podíl jeho biologicky aktivní složky. Podmínkou pro stanovení diagnózy PCOS je zvýšení alespoň jednoho z hormonů (testosteron celkový nebo volný, androstendion, dehydroepiandrostendion nebo jeho sulfát). Mírné zvýšení je často i v hladině prekurzoru androgenů, 17α-hydroxyprogesteronu. V případě hraničně zvýšené hodnoty jednoho z androgenů je významné, zda jsou hodnoty dalších androgenů při dolní nebo horní hranici referenčního rozmezí. Vyšší hladina některého z androgenů však není specifická pouze pro PCOS a je třeba vyloučit jiné hyperandrogenní stavy (neklasická forma kongenitální adrenální hyperplazie, ovariální a nadledvinové tumory produkující androgeny).

Častým nálezem u žen s PCOS jsou nízké koncentrace SHBG. U těchto pacientek je i při hladině testosteronu v rozmezí normálních hodnot skutečná koncentrace aktivních biologicky dostupných androgenů zvýšena.

Poměr LH k FSH bývá často u PCOS posunut k vyšším hodnotám ve prospěch LH. Není to specifický ani senzitivní ukazatel, ale pro podezření na PCOS je významným a lehce dostupným ukazatelem. Odběr krve na stanovení gonadotropinů je nutné provádět v časné folikulární fázi, a to ráno.

Dalším diagnostickým kriteriem pro PCOS je chronická anovulace. Diagnosticky je třeba odlišit anovulaci u tyreopatie a prolaktinomu. U 20-30 % pacientek s PCOS je však nalézána mírná hyperprolaktinémie.

Pro ženy s PCOS je charakteristický nepravidelný menstruační cyklus. Anamnesticky u nich zjišťujeme oligomenoreu od menarchee nebo sekundární amenoreu. Menstruační cyklus s intervalem mezi krváceními bývá prodloužen nad 35

dní a více. Většina menstruačních cyklů je anovulačních. Nepravidelně se však ovulace může objevit, proto nelze u pacientek s PCOS vyloučit spontánní otěhotnění (Cibula et al., 2004).

Do klinického obrazu pacientek s PCOS patří také obezita. Je popisována u 20-80% pacientek a výrazně modifikuje klinický obraz onemocnění. V diferenciální diagnóze je třeba odlišit od Cushingova syndromu.

Dalšími příznaky jsou hirsutismus a akné.

Různé teorie o patofyziologii PCOS předpokládají defekt v ose hypotalamus - hypofýza - ovarium, v ovariální nebo adrenální steroidogenezi (Kamel et al., 2005) a v působení inzulinu, bohužel však žádná z teorií není schopna vysvětlit patogenezi PCOS komplexně.

PCOS s sebou nese různá rizika, z nichž některá souvisejí s ženskými reprodukčními funkcemi (infertilita, patologické těhotenství, předpokládá se zvýšené riziko karcinomu endometria a ovaria) a některá jsou obecná (porušená glukózová tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu, hypertenze, zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění) (Tchernof et Despes 2000, Cibula et al., 2004).

II.1.b. PCOS a inzulinová rezistence

Inzulinová resistence se vyskytuje u 10 - 25 % populace. Přes 20 let jsou přinášeny doklady o vztahu mezi IR a PCOS. Hyperinzulinémie je u žen s PCOS důsledkem kombinace IR, kompenzatorní vyšší sekrece inzulinu a snížené clearence inzulinu v játrech. Je popisována nižší inzulinová senzitivita u pacientek s PCOS v porovnání s kontrolami, tyto údaje jsou však nalezeny pouze v malých souborech pacientek a jsou nejasně vztahovány k BMI. Nepanuje tedy shoda, jestli IR závisí na BMI u pacientek s PCOS či nikoli. Přesná prevalence IR u PCOS není zatím známa (Cibula et al., 2004, Ovalle et Azzis 2002, Vrbíková et al., 1998, Vrbíková et al., 2002). V poslední době se ukazuje, že hubené ženy s PCOS nemají vyšší inzulinovou rezistenci než zdravé kontroly (Cibula 2004, Vrbíková et al., 2004). Na druhé straně je však u hubených žen s PCOS přítomna hypersekrece inzulinu (Vrbíková et al., 2004).

Ženy s PCOS mají vyšší riziko rozvoje DM 2. typu (Venkatesan et al., 2001, Lergo et al., 2005). Studie na izolovaných adipocytech a v kultuře kožních fibroblastů

žen s PCOS ukazují snížený účinek inzulinu při stimulaci transportu glukózy. Ve fibroblastech jsou metabolické pochody intaktní, kromě signalizace inzulinu. Kosterní svaly žen s PCOS jsou rezistentní k inzulinu in vivo, in vitro kultivované svalové buňky mají normální inzulinovou senzitivitu, shodně s hlavní rolí vnějších faktorů ve tvorbě inzulinové rezistence v tkáních. Nadměrná serinová fosforylace inzulinového receptoru nebo downregulace signálních proteinů mohou hrát roli v patogenezi IR u PCOS. Hypotetická serinová kináza působící na inzulinový receptor zůstává zatím neznámá. Vysvětlení pro rozdíly v působení inzulinu, v inzulinovém receptoru a přenosu signálu inzulinu u PCOS, které by spojovalo všechny dosavadní poznatky, zatím chybí (Venkatesan et al., 2001, Cibula et al., 2004).

Jak zjišťovat inzulinovou rezistenci?

K měření citlivosti organismu na inzulin se in vivo využívá jeho účinku na metabolismus glukózy. Nejpřesnější jsou tzv. přímé metody, z nichž je zlatým standardem euglykemický hyperinzulinový clamp. Metodika clampu je poměrně pracná a drahá, uplatňuje se proto hlavně v klinických studiích (Cibula et al., 2004).

Další přímou metodou je inzulinový toleranční test a intravenozní glukózový toleranční test. Tyto dva testy jsou srovnatelné (Lindheim et al., 1994). Intravenozní glukózový toleranční test má obdobnou výpovědní hodnotu jako euglykemický hyperinzulinový clamp (Davis et al., 1992).

Inzulinový toleranční test se provádí nalačno, podle hmotnosti probanda se aplikuje i.v. 0,1IU/kg inzulinu (Actrapid HM). V pravidelných intervalech se provádí odběry venózní krve tři minuty před aplikací inzulinu, dále pak v 0., 2., 4. až 15. minutě. Po skončení testu je nutná stabilizace normoglykemie.

Inzulinový toleranční test se hodnotí pomocí konstantního poklesu glykemie v plazmě. kITT se vypočítá podle vzorce 0,693/t/2, kde t/2 je plazmatický poločas poklesu glykemie (ten lze určit analýzou poklesu glykémií od 3. do 15. min po i.v. aplikaci inzulinu, kdy glykemie klesají již lineárně) a 0,693 je ln 2, tedy konstanta. (Graci et al., 1999, Vrbíková et al., 2002).

Pro epidemiologické studie jsou vhodné indexy inzulinové senzitivity odvozené z hodnot glykemie nalačno a inzulinémie. Mezi nejčastěji používané patří HOMA počítaný jako součin glykemie nalačno (mmol/l) a průměru 3 hodnot inzulinémie nalačno (mIU/l) dělený konstantou 22,5. Další možností je FGIR, což je poměr glykemie nalačno (mg%) a inzulinémie nalačno (mIU/l) (Cibula et al., 2004).

II.1.c. Genetika PCOS

Není pochyb o tom, že v patogenezi PCOS hrají důležitou roli genetické faktory. Svědčí pro to častý familiární výskyt tohoto syndromu. Výzkum genetických příčin, podobně jako u jiných komplexních syndromů, naráží na řadu obtíží. Komplikace při studiu genetiky PCOS jsou: nejasná primární etiologie, nejasná definice fenotypu, heterogenita studovaných souborů, nejasný typ dědičnosti a obtíže při kompletizaci souborů (problém určení fenotypu u rodičů – jak charakterizovat postmenopauzální ženy s vyhasínající syntézou androgenů, otázka odpovídajícího mužského fenotypu).

PCOS je pravděpodobně multifaktoriální onemocnění, které je výsledkem interakce několika klíčových genů a vlivů zevního prostředí. Při hledání genetického podkladu PCOS je v literatuře popisována řada kandidátních genů. Mezi kandidátními geny pro PCOS jsou uváděny:

- geny zúčastněné při biosyntéze a metabolismu androgenů
- geny zúčastněné v působení gonadotropinů a folikulogenezi
- geny zúčastněné při působení inzulinu
- geny účastněné při vzniku obezity
- geny zúčastněné při regulaci energie (Cibula et al., 2004).

Zatím se nepovedlo odhalit klíčové geny v etiopatogenezi PCOS, řada nadějných výsledků nebyla v dalších studiích potvrzena. V poslední době se objevily poznatky o dalším kandidátním genu pro PCOS na chromosomu 19p13.2 (Urbanek et al., 2005).

V naší práci (Dušková et al., 2004) jsme se věnovali polymorfizmu v počtu opakování tandemových repetic inzulinového genu (Vaňková et al., 2002, Xita et al., 2002). VNTR oblasti jsou vysoce polymorfní lokusy v lidském genomu a jejich alely se rozlišují podle počtu opakování tandemově se opakujících sekvencí o určité velikosti. INS VNTR se nachází na 5´-konci inzulinového genu na chromozomu 11p15.5 a je výsledkem opakování 14-15 bp dlouhé sekvence. Krátké alely (obsahují 28-44 opakování) se označují jako alely I a často jsou spojovány s DM 1.typu. Dlouhé alely (obsahují 138-160 opakování) jsou označovány jako alely III a jsou spojovány s DM 2.typu, PCOS a také nižší porodní hmotností. Délka alel tohoto polymorfizmu má pravděpodobně vliv na expresi inzulinového genu. Alela III

v homozygotním stavu má pravděpodobně protektivní účinek ke vzniku DM 1.typu, zatímco alela I v homozygotním stavu zvyšuje riziko vzniku DM 1.typu. U DM 2.typu se naopak uvádí zvýšené riziko onemocnění u homozygotního stavu alely III (Xita et al., 2002). Z posledních studií vyplývá, že INS VNTR zřejmě nehraje klíčovou úlohu ve vývoji PCOS (Powell et al., 2005).

Pro genetickou analýzu se využívá isolace DNA z periferní krve. Metodami molekulární genetiky je pak možné zjistit genotyp daného jedince a následně odhadnout frekvence alel ve studované populaci nebo jednotlivých podskupinách. Vzhledem k tomu, že jsou stále objevovány další a další kandidátní geny pro PCOS, je vhodné vytvořit banku vzorků pro další možnou analýzu.

II.2. Hledání mužského ekvivalentu PCOS

Syndrom polycystických ovarií je charakterizován hormonální a metabolickou dysbalancí vznikající na genetickém základě. Komplexnost příznaků a genetický základ podporují hypotézu o existenci mužského ekvivalentu PCOS (Carey et al., 1994, Govind et al., 1999, Stárka et al., 2000, Lergo 2000). Předčasný výpad vlasů před 30. rokem věku byl navržen jako jeden z mužských symptomů tohoto syndromu. Bohužel však tyto známky nebyly systematicky sledovány v rodinách s výskytem PCOS a u mužů podezřelých z mužského fenotypu PCOS chybí doklady o laboratorních nálezech typických poruch steroidních hormonů a gonadotropinů a o nálezu inzulinové rezistence.

U mužů s předčasnou androgenní alopecií je nalézána velmi často kromě změn hladin androgenů a gonadotropinů i snížená hladina SHBG. Jak se zdá, i frekvence polymorfismu D327N genu pro SHBG je u těchto mužů vyšší (Zavadilová et al., 2005) Téma mužského ekvivalentu PCOS je nyní předmětem zájmu, je však zřejmé, že je třeba dlouhodobé sledování velkého populačního výběru. Přesná identifikace mužského fenotypu PCOS může být zároveň usnadněna pomocí genetických studií (Ellis and Harrap 2001).

Význam hledání mužského ekvivalentu PCOS je ve dvou rovinách: přesné vymezení by mohlo pomoci v definování PCOS u žen a jasnějšího vymezení tohoto nosologického pojmu od ostatních blízkých diagnóz, např. Reavenova syndromu X. Druhou rovinou je využití v praktické medicíně. PCOS je v literatuře uváděn jako rizikový faktor pro vznik diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárních onemocnění,

hypertenze, obezity aj. Stejné riziko jako pro ženy s PCOS platí i pro muže. Je důležité detekovat a charakterizovat tuto rizikovou subpopulaci včas, aby bylo možné seznámit jedince s prokázaným rizikem a snažit se preventivními opatřeními, tj. změnou životního stylu a pravidelnými kontrolami, snížit rozvoj eventuálních komplikací do budoucna. Z těchto důvodů je poznání možných metabolických důsledků předčasné androgenní alopecie spojené s porušenou inzulinovou senzitivitou důležité i pro běžnou lékařskou praxi.

O předčasné androgenní alopecii je známo, že je rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění, poruch sacharidového metabolismu (Lotufo et al., 2000, Ford et al., 1996, Herrera et al., 1995, Lesko et al., 1993) a karcinomu prostaty (Giles et al., 2002, Denmark- Wahnefried et al., 2001, Hawk et al., 2001). Zjištěné souvislosti předčasné alopecie s některými onemocněními jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: zvýšené riziko onemocnění u mužů s androgenní alopecií.

onemocnění	**% pravděpodobnosti**	**95% rozmezí spolehlivosti**	**odkaz**
benigní hyperplasie prostaty	3,23	1,81 – 5,79	Oh et al., 1998
karcinom prostaty	1,50*	1,12 – 2,00	Hawk et al., 2000
ischemická choroba srdeční	1,36	1,11 – 1,67	Lotufo et al., 2000
hyperinzulinémie	1,91	1,02 – 3,56	Matilainen et al., 2000
obezita	2,90	1,76 – 4,79	Matilainen et al., 2000
hypertenze	2,09	1,14 – 3,82	Matilainen et al., 2000
dyslipidémie	4,45*	1,74 – 11,34	Matilainen et al., 2000

***** relativní riziko

Předčasný výpad vlasů před 30. rokem byl navržen jako jeden z možných fenotypových projevů mužského ekvivalentu PCOS. Tento symptom se vyskytuje asi u 30 % mužů (Sinclar and Dawber 2001). Prevalence PCOS u žen leží podle různých studií mezi 5-10 %. Z toho vyplývá, že pokud skutečně existuje mužský ekvivalent PCOS, bylo by za něj možno považovat pouze část pacientů s předčasnou alopecií.

Proto je nutné mezi muži s předčasným výpadem vlasů najít podskupinu, která bude vykazovat podobné hormonální změny jako ženy s PCOS a bude mít porušenou inzulinovou senzitivitu, která je také často popisována u žen s PCOS. Tito muži by mohli představovat ekvivalent PCOS (Dušková et al., 2004).

Hormonální charakteristika žen PCOS zahrnuje hyperandrogenémii, tj. zvýšení alespoň jednoho ze sledovaných androgenů, dále je popisován posun v poměru LH/FSH k vyšším hladinám LH (jako značně nespecifický příznak) ev. mírné zvýšení prolaktinémie a hladin 17alfa-hydroxyprogesteronu. V poslední době řada prací upozorňuje na nízké hladiny SHBG, zejména u obézních žen s PCOS. Hledání podobných změn u mužů je problematické vzhledem k pohlavním specifikům hormonálních hladin. Ani u žen absolutní vzestup androgenů není příliš vysoký a u mužů by se při jejich vysokém biologickém rozptylu dal jen těžko postihnout. Lze jen těžko předpokládat, že takovéto hraniční zvýšení androgenů by mělo u mužů stejný vliv jako u žen. Zvýšení androgenů by tedy mělo být výraznější ve frakci volných, biologicky aktivních hormonů, a to spolu s nízkou hladinou SHBG. Podstatnější než u žen se naopak jeví změny v gonadotropinech, a to snížení hladiny FSH při normální hladině LH. Některé z hypotéz o genetickém podkladě PCOS uvažují mutace genu pro follistatin a tedy primární zásah do produkce FSH.

K průkazu existence mužského ekvivalentu PCOS jsou nutné další studie, aby bylo možno ozřejmit, zda část mužů s předčasným výpadem vlasů tvoří mužský ekvivalent PCOS nebo se spíše jedná o projevy metabolického syndromu X.

III. Metody

Sledovali jsme skupinu 30 mužů, kteří vyhledali lékařské vyšetření pro předčasný výpad vlasů, někteří z nich podstoupili transplantaci vlasů. Do studie byli zařazeni pacienti, u kterých začal výpad vlasů před 30. rokem. Výpad vlasů byl charakterizován ústupem frontotemporální vlasové hranice nebo lysinou na vertexu. Sledovaní muži neměli žádné endokrinní onemocnění, nebrali žádnou hormonální léčbu, ani léky na zlepšení kvality vlasů. BMI těchto pacientů bylo do 30 kg/m^2, tedy v pásmu normy nebo mírné nadváhy.

Probandi před vyšetřením podepsali informovaný souhlas, který byl schválen Etickou komisí Endokrinologického ústavu. U všech mužů zařazených do skupiny jsme vyšetřovali základní hormonální spektrum. Byl stanovován celkový testosteron, androstendion, dehydroepiandrosteronsulfát, dehydroepiandosteron, epitestosteron, kortizol, dihydrotestosteron, estradiol, SHBG, prolaktin, thyreotropin, luteinizační hormon a folikuly stimulující hormon a byl vypočten index volného testosteronu (FAI = [(testosteron/SHBG)x 100]). Testosteron byl stanoven standardní radioimunoanalýzou (RIA) za použití antiséra anti-testosteron- 3 - carboxymethyloxim: BSA a testosteron – 3 - carboxymethyloxim-tyrosylmethylesteru-[^{125}I] jako traceru. Intra-assay a inter-assay koeficienty variace byly 7.2 % a 10 %, resp., a sensitivita byla 0.21 nmol/l. Androstendion (A) byl stanoven standardní RIA s antisérem anti-androstenedion-6-carboxymethyloxim:BSA a [^{3}H] androstendionem jako tracerem. Intra-assay a inter-assay koeficienty variace byly 8.1 % a 10.2 % a sensitivita byla 0.39 nmol/l. Estradiol, kortisol and 17α-hydroxyprogesteron byly stanoveny RIA kitem od Immunotech (Marseilles, France). SHBG byl stanoven metodou IRMA (Orion, Espoo Finland). Tyreotropin byl měřen komerčním kitem Abbott Laboratories s použitím automatického systému Abbott Axsym (Abbott Park, IL, USA). Komerčními kity firmy Immunotech (Marseilles, France) byl stanoven prolaktin, LH, FSH (IRMA kit), dehydroepiandrosteron a jeho sulfát (RIA kit). Dihydrotestosteron a epitestosteron byly stanoveny s použitím původních metod (Bílek et al., 1987, Hampl et al., 1990). Glukóza byla stanovena glukózo-oxidázovou metodou (Glukose analyser; Beckman, Fullerton, CA). Pro hormonální vyšetření byla jako norma použita skupina mužů z náhodně vybraného vzorku při průzkumu jodového deficitu v České republice. Jednalo se o 256 mužů věkově odpovídajících sledovaným mužům s alopecií (tabulka 2).

Tabulka 2: Rozmezí sledovaných hormonů u kontrolní skupiny mužů (věk 20-40 let)

Hormon	**Jednotky**	**Rozmezí**
tyreotropin	mIU/l	0.270 - 4.200
volný tyroxin	pmol/l	12.0 - 22.0
Prolactin	μg/l	2.6 - 7.2
Kortisol	nmol/l	135 - 607
Testosteron	nmol/l	13.5 - 31.1
Estradiol	nmol/l	0.01 - 0.27
17-Hydroxyprogesteron	nmol/l	1.0 - 3.5
Androstendion	nmol/l	1.7 - 8.6
LH	IU/l	0.5 - 10.0
FSH	IU/l	2.0 - 10.0
SHBG	nmol/l	34 - 66
Dihydrotestosteron	nmol/l	0.9 - 3.6
Epitestosteron	nmol/l	0.9 - 7.8
Index volného testosteronu		27 - 90

U každého probanda byl proveden ráno mezi 7.-9. hodinou 15 minutový inzulinový toleranční test. Podle hmotnosti mu bylo aplikováno i.v. 0,1IU/kg inzulinu (Actrapid HM). Odběry venózní krve ke stanovení glykemie byly provedeny ze zavedené kanyly z kubitální žíly tři minuty před aplikací inzulinu, dále pak v 0., 2., 4. až 15. minutě. Po skončení testu se pacient najedl a byl propuštěn při stabilizaci normoglykemie. Inzulinový toleranční test byl vyhodnocen pomocí kITT, který se vypočítá podle vzorce 0,693/ t/2, kde t/2 je plazmatický poločas poklesu glykemie (ten lze určit analýzou poklesu glykémií od 3. do 15. minuty po i.v. aplikaci inzulinu, kdy glykemie klesají již lineárně) a 0,693 je konstanta (Graci et al., 1999, Vrbíková et al., 2002).

Dále byla odebrána krev na isolaci DNA a molekulárně genetickými postupy byla zjišťována přítomnost alely III INS VNTR u každého probanda. Vzhledem ke značnému rozdílu v délce alely I a alely III se používá nepřímé stanovení pomocí

bodového polymorfizmu –23 HphI v oblasti inzulinového genu. Pokud enzym štěpí PCR produkt jedná se o alelu I, pokud neštěpí PCR produkt jedná se o alelu III. Reakční podmínky: 50 ng genomické DNA v objemu 25 µl PCR obsahuje 3 mM $MgCl_2$ (Perkin Elmer), 200 mM dNTPs (Takara), 0,24 µM primery, 0,03 U AmpliTaq Gold (Perkin Elmer), 10xPCR Buffer (Perkin Elmer) a 11,75 µl ddH_2O. Sekvence primerů: forward 5´-AGC AGG TCT GTT CCA AGG-3´, reverse 5´-CTT GGG TGT GTA GAA GAA GC-3´. Podmínky PCR reakce: úvodní denaturace 94°C 10 minut , 37 cyklů denaturace 95°C 30 s, annealing (touch down 65-59°C -30 s prvních 10 cyklů) 59°C 30 s, extenze 72°C 1 minuta, 72°C 10minut. 5 µl PCR produktu bylo štěpeno pomocí 4U restrikční endonukleázy Hph I (Fermentas) v 20 µl reakci při 37°C přes noc, následně byly fragmenty rozděleny na 2,5% MetaPhor agarose gel (Sigma) v 0,5x tris borate EDTA pufru a vizualizovány ethidium bromidem.

Pozitivita pro alelu I je dána přítomností fragmentů o velikosti 122 bp, 185 bp a 53 bp (existence restrikčního místa), zatímco pozitivita pro alelu III je dána fragmenty o velikosti 122 bp a 238 bp (absence restrikčního místa).

Výsledky byly zpracovány pomocí statistických metod (Robust Mann-Whitney test a Fischerův exaktní test). Byl použit statistický software Statgraphics Plus, verze 5.1.

IV. Výsledky

U 30 mužů s předčasnou alopecií byly vyhodnoceny výsledky hormonálního vyšetření, které byly porovnány s výsledky nalezenými v kontrolním souboru. Ze skupiny vyšetřených pacientů jsme vybrali podskupinu 1 (n = 19), která nevykazovala žádné hormonální změny nebo jen nízké hodnoty SHBG. Podskupinu 2 tvořili muži (n=11), kteří měli obdobné změny, jako jsou v literatuře popisovány u žen s PCOS. Nemocní v této podskupině měli nízké hladiny SHBG a FSH nebo nízké hodnoty SHBG a vysoký index volného testosteronu ve srovnání s kontrolami (viz tabulka 3). Tyto dvě podskupiny se mezi sebou nelišily ve věku ani v BMI. Průměr věku ve skupině 1 byl 30,8 roku a průměr BMI 25,58. Ve skupině 2 byl průměr věku 34 let a BMI 25,59.

V těchto dvou podskupinách jsme porovnali kITT jako kriterium inzulinové tolerance. Skupina (2) vykazovala statisticky významně vyšší sklon k inzulinové rezistenci než skupina (1), vyhodnoceno pomocí Mann-Whihneyho testu na hladině významnosti p = 0,03 (graf 1).

U všech probandů byl pomocí molekulárně biologických metod otestován gen pro VNTR INS, u kterého se v literatuře předpokládá vztah k PCOS u žen. Nosičství alely III nekorespondovalo s rozdělením do skupin (1 a 2). Porovnání bylo provedeno pomocí Fischerova exaktního testu (graf 2).

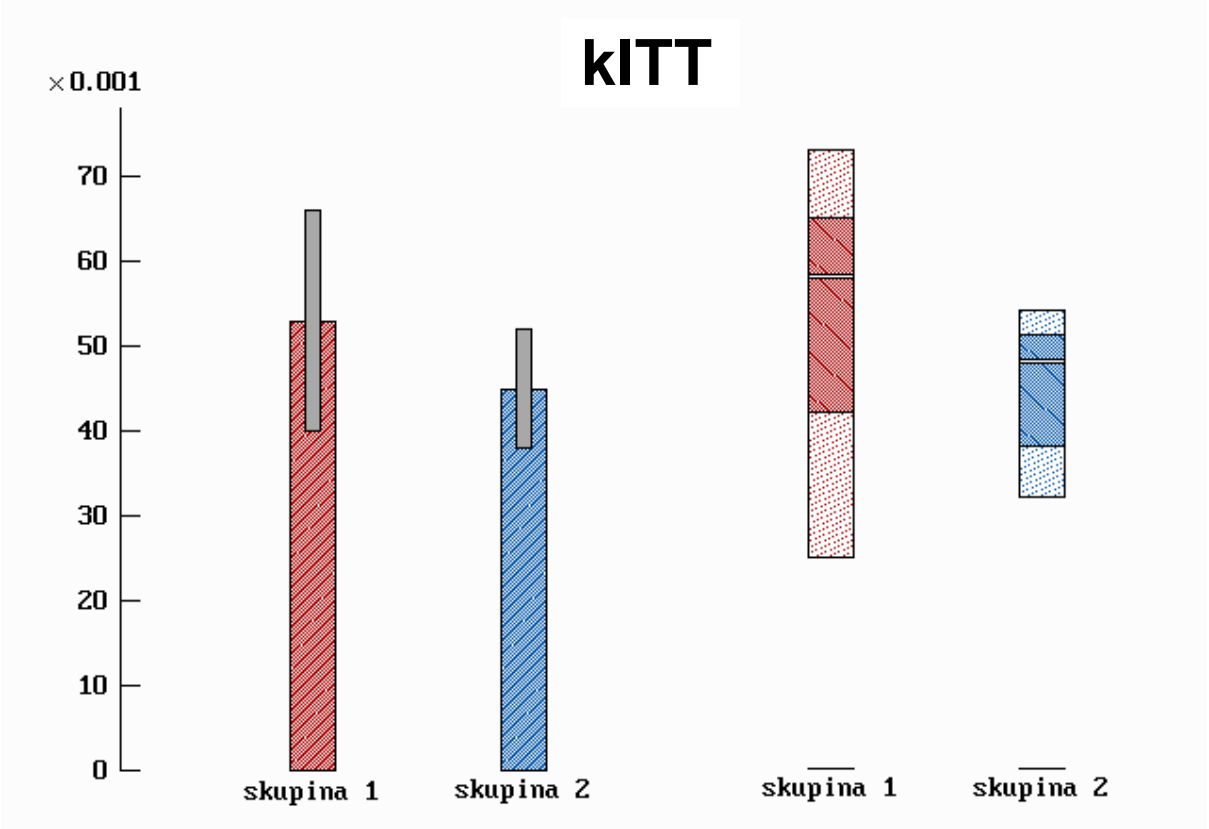
Muži s předčasnou alopecií a s obdobnými hormonálními změnami jako ženy s PCOS mají vyšší inzulinovou rezistenci než muži s předčasnou alopecií bez těchto změn. Těchto probandů byla ve sledovaném souboru asi třetina. Tento počet odpovídá zhruba prevalenci PCOS u žen.

Tabulka 3: Procenta probandů s hormonálními hladinami mimo fyziologická rozmezí v obou skupinách.

	Skupina 1			**Skupina 2**		
	Celkový počet osob	Osoby s hodnotami mimo fyziol. hladiny		Celkový počet osob	Osoby s hodnotami mimo fyziol. hladiny	
		Počet	Procento		Počet	Procento
SHBG	19	10	**52,6**	11	11	***100,0**
FSH	19	0	**0,0**	11	7	* **63,6**
Androstendion	19	4	**21,1**	11	0	**0,0**
Epitestosteron	16	2	**12,5**	10	1	**10,0**
Dihydrotestosteron	19	3	**15,8**	11	1	**9,1**
Testosteron	19	4	**21,1**	11	3	**27,3**
17-hydroxyprogesteron	19	1	**5,3**	11	0	**0,0**
Dihydroepinadrostendion	17	3	**17,6**	9	6	* **66,7**
Dihydroepiandrostendion sulfát	17	13	**76,5**	10	5	**50,0**
LH	19	0	**0,0**	11	0	**0,0**
FAI	19	2	**10,5**	11	5	**45,5**

* signifikantní rozdíl proti skupině 1
Hodnoceno Fisherovým exaktním testem při hladině významnosti P = 0,05

Graf 1:



Graf 1:

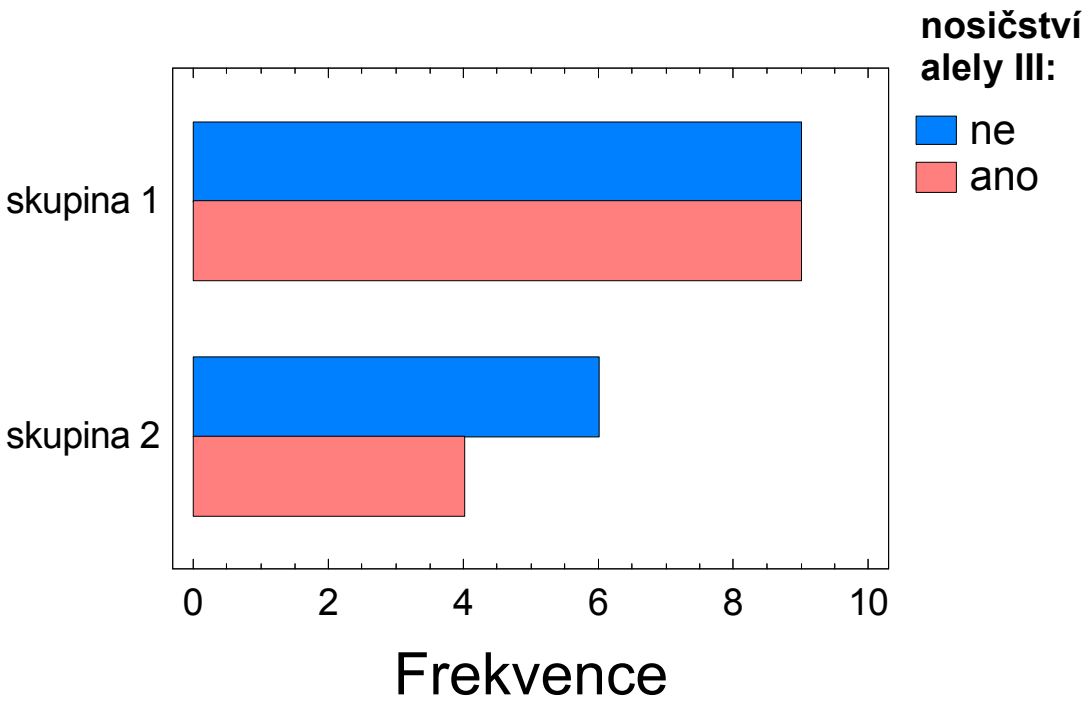
Levá polovina grafu:
znázorněny průměry (výška sloupce) a směrodatné odchylky (nahoru a dolů od vrcholu sloupce).

Pravá polovina grafu:
jsou znázorněny charakteristiky ukazující rozvrstvení souborů:

- uprostřed je bílou úsečkou nakreslena poloha mediánu (hodnota, nad kterou a pod kterou jsou poloviny počtu probandů)
- v řídce šrafovaných oblastech se „nacházejí“ čtvrtiny počtu probandů s nejvyššími resp. nejnižšími hodnotami kIIT
- v hustě šrafované oblasti je zbývající polovina tvořící jádro souboru
- rozhraní mezi řídkým a hustým šrafováním je kvartil (horní nebo dolní)
- vzdálenost mezi horní a dolní úsečkou grafu je rozpětí.

Z grafu vyplývá, že je významný rozdíl v hodnotách kITT v obou skupinách. Ve skupině 2 je významně nižší kITT. Je sice ještě v pásmu normálních hodnot, ale s větším sklonem k nižší inzulinové senzitivitě.

Graf 2:



Obrázek 2: červený pruh znárodňuje přítomnost alely III, jeho délka pak frekvenci ve skupině. Modrý pruh znázorňuje nepřítomnost alely III, jeho délka pak frekvenci ve skupině. Podobné délky pruhů ukazují na nepříliš velký rozdíl ve frekvenci výskytu alel III v obou skupinách.

V. Diskuse

Androgenní alopecie patří mezi nejčastější příčiny výpadu vlasů u mužů. AGA je řazena mezi rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění, poruchy glukózové tolerance, a také pro benigní hyperplazii prostaty a karcinom prostaty.

Genetické pozadí PCOS dává vznik předpokladu o existenci mužského ekvivalentu PCOS. Předčasný výpad vlasů je zvažován jako jeden z příznaků mužského fenotypu tohoto syndromu. Stejně tak to však může být příznak metabolického syndromu.

Syndrom polycystických ovarií a metabolický syndrom představují rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění a diabetes mellitus.

Podobnost rizikových faktorů MS a PCOS vede některé autory k myšlence, zda PCOS není jen částí MS. Tyto úvahy naráží, stejně jako celý výzkum PCOS a MS, na problém nejednotných definic těchto syndromů. Některé práce navíc zpochybňují existenci MS jako syndromu, a uvádějí, že se jedná pouze o soubor rizikových faktorů, které se navzájem potencují.

Pod pojem metabolický syndrom byla Reavenem v roce 1988 zahrnuta: inzulinorezistence, porucha glukozové tolerance, hyperinzulinismus, zvýšené lipoproteiny VLDL, snížený HDL cholesterol a esenciální hypertenze (Pelikánová 2003). O té doby prošla definice MS mnoha úpravami a má více modifikací. V současné době je jednou z posledních definic ATP III Amerického národního cholesterolového programu. Podle této definice by měl pacient splnit tři z následujících kritérií:

1. obvod pasu žen nad 88 cm, u mužů nad 102 cm,

2. krevní tlak nad 135/85,

3. glykemie nalačno nad 6,0 mmol/l,

4. triacylglyceridy nad 1,7 mmol/l,

5. HDL cholesterol pod 1,25 mmol/l u žen, pod 1,0 u mužů (Pelikánová 2003).

Je jasné, že MS a PCOS představují soubor rizikových faktorů, které jsou v podstatě stejné. Ale lze říci, že tyto dva syndromy mají stejné charakteristiky?

Definice PCOS je hyperandrogenémie, chronická anovulace a nález cyst na ovariích při sonografickém vyšetření. Pokud jsou splněna alespoň dvě kriteria, jedná

se o PCOS. Toto jsou poslední uznávaná diagnostická kriteria. U metabolického syndromu jsou pravidelně nacházeny nízké hladiny androgenů, které patří do širší charakteristiky tohoto syndromu (Walker 2001).

Hormonální profil by tedy mohl pomoci při rozlišení jednotlivých syndromů a jejich přesné definici. Ta by totiž měla být zakotvena spíše v biochemických nálezech, než v podobnosti rizikových faktorů. To by totiž mohlo vést k přílišnému zjednodušení a vytvoření velkých heterogenních syndromů, jejichž definice by byla obtížná, ne-li nemožná. Na druhou stranu je velmi zajímavé hledat vztahy mezi jednotlivými syndromy podle společných charakteristik. Neměly by se však opomíjet charakteristiky biochemické, které vypovídají více o etiopatogenezi onemocnění.

U MS a PCOS se jedná hlavně o jeden společný znak, a to obezitu. Nelze však zjednodušeně konstatovat, že žena s PCOS, která je obézní, má i metabolický syndrom. To bychom totiž mohli opustit snahy o vymezení MS jako nosologické jednotky a věnovat se pouze obezitě jako rizikovému faktoru. Podle mého názoru je to však také do jisté míry velké zjednodušení, neboť ne všichni obézní pacienti mají MS a nemusí se u nich ani v budoucnosti vyvinout. A naopak by se MS mohl rozvinout i u normostenických pacientů.

Androgenní alopecie do 30. roku je v literatuře uváděna jako marker rizika pro určitá onemocnění, a to pro podobná jako MS a PCOS. Je otázkou, zda tedy zařadit androgenní alopecii do charakteristiky spíše MS nebo jí označit jako projev mužského ekvivalentu PCOS. Rozlišení by mohlo být možné na úrovni steroidních hormonů.

V naší skupině 30 mužů s předčasným výpadem vlasů před 30. rokem jsme mohli odlišit podskupinu 10 mužů, která měla hormonální změny podobné ženám s PCOS, tedy nízké SHBG, nižší FSH a vysoký index volného testosteronu. Tato podskupina měla také nižší inzulinovou senzitivitu, než ostatní probandi. Pouze jeden muž s předčasným výpadem vlasů před 30. rokem v naší skupině měl nízké androgeny. Z těchto výsledků lze usuzovat, že muži s předčasným výpadem vlasů se blíží spíše PCOS než metabolickému syndromu.

Při hledání obdobných hormonálních změn u mužů jako mají ženy s PCOS jsme se zaměřili na sledování hladin gonadotropinů a SHBG. Nelze totiž předpokládat, že hraniční zvýšení androgenů bude mít stejný účinek u žen jako mužů. Naopak hladiny gonadotropinů se zdají být pro vyšetření vhodnější u mužů

než u žen s jejich cyklickou sekrecí. Dále nízké SHBG a vysoké hladiny volných androgenů by mohly být další hormonální známkou.

Při hledání obdobných hormonálních změn jako se nacházejí u MS je však problematické to, zda nízká hladina androgenů je u MS až při jeho plném vyjádření, nebo zda je jí možno nalézt i u osob, kterým se MS vyvine někdy v budoucnosti, a s jakým časovým předstihem. V jedné práci, která sledovala rozvoj MS a projevy andropauzy u mužů, byla nalezena nižší hladina androgenů a SHBG u neobézních mužů jako rizikový faktor pro rozvoj MS (Kupelian et al., 2006).

Celý vztah se komplikuje ještě výrazně vyšším výskytem AGA než PCOS. Z toho vyplývá možná existence podskupiny AGA tvořící mužský ekvivalent PCOS, ale také druhé, která patří do MS. A možná i třetí, která není pro rozvoj sledovaných onemocnění riziková. Proto by bylo vhodné vždy vyšetřit hormonální profil, aby bylo možné zhodnotit případně individuální riziko.

VI. Závěr

Syndrom polycystických ovarií patří mezi jednu z nejčastějších endokrinopatií u žen. Je charakterizován hormonální a metabolickou dysbalancí vznikající na genetickém základě. U tohoto syndromu je popisován v řadě prací vztah k inzulinové rezistenci, a proto se nyní dostal do popředí zájmu. Přesné vymezení tohoto syndromu je však velmi obtížné. Pozornost se tedy nyní obrátila na genetiku tohoto syndromu. Genetický základ syndromu PCOS vedl k myšlence existence mužského ekvivalentu tohoto syndromu.

Předčasná alopecie je považována za možnou klinickou známku mužského ekvivalentu PCOS, ale tato představa doložena nebyla. Pro mnohem větší prevalenci předčasného výpadu vlasů do 30. roku u mužů než PCOS by jen část mužů mohla představovat ekvivalent PCOS.

Pro podobnost rizikových faktorů PCOS a MS se nabízí i otázka etiopatogenetické blízkosti těchto syndromů.

V naší studii jsme vyšetřovali skupinu 30 mužů s předčasným výpadem vlasů před 30. rokem. U všech prodandů bylo vyšetřeno hormonální spektrum a proveden inzulinový toleranční test. Po vyhodnocení výsledků bylo možno ve skupině mužů s androgenní alopecií vybrat podskupinu, která vykazovala podobné hormonální změny jako ženy s PCOS. Tato podskupina měla vyšší sklon k inzulinové rezistenci než muži s AGA bez těchto změn. Asociační analýza polymorfismu VNTR v genu pro inzulin neprokázala statisticky významný rozdíl mezi podskupinou mužů s biochemickými změnami svědčícími pro možný ekvivalent PCOS ve srovnání s podskupinou bez těchto biochemických změn.

O mužích s předčasným výpadem vlasů, kteří mají podobné hormonální změny jako ženy s PCOS, a to nízké SHBG, vysoký index volného testosteronu a nižší FSH, by se dalo předpokládat, že tvoří mužský ekvivalent PCOS, než že AGA je známkou MS. Tito muži by tedy měli mít i obdobná rizika jako ženy s PCOS, a to je vyšší riziko rozvoje DM 2.typu a kardiovaskulárních onemocnění. Proto má potvrzení existence mužského ekvivalentu PCOS nejen význam pro bližší studium patogeneze a genetického pozadí PCOS i u žen, ale má význam i pro běžnou lékařskou praxi, hlavně v prevenci rozvoje těchto onemocnění nebo jejich včasného rozpoznání.

VII. Literatura:

BÍLEK R, HAMPL R, PUTZ Z, STÁRKA L: Radioimmunoassay of epitestosterone: methodology, thermodynamic aspects and applications. *J Steroid Biochem* **28**: 723-729,1987.

CAREY AH, CHAN KL, SHORT F, WHITE D, WILLIAMSON R , FRANKS S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* **38**: 653-658, 1993.

CIBULA D, STÁRKA L, VRBÍKOVÁ J a kol.: Syndrom polycystických ovarií. Maxdorf-Jessenius, Praha, 2004.

CIBULA D: Is insulin resistance an essential component of PCOS?: The influence of confounding factors. *Hum Reprod*. **19**: 757,2004

DAVIS SN, PIATTI PM, MONTI L, MOLLER N,. NG LL, COPPACK S, ANTSIFEROV M, BROWN MD, ALBERTI KG: A comparison of four methods for assessing in vivo beta-cell function in normal, obese and non- inzulin-dependent diabetic man. *Diabetes Res,* **19** (3): 107-17, 1992.

DENMARK-WAHNEFRIED W, SCHILDKRAUT JM, THOMPSON D, LESKO SM, MCINTYRE L, SCHWINGL P, PAULSON DF, ROBERTSON CN, ANDERSON EE, WALTHER PJ.Early onset baldness and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **9**(3):325-8, 2000.

DIAMANTI-KANDARAKIS E, DUNAIF A: New perspectives in polycystic ovary syndrome. *Trends Endokrinol Metab* **7:** 267-271, 1996.

DUŠKOVÁ M, ČERMAKOVÁ I, HILL M, VAŇKOVÁ M, ŠÁMALÍKOVÁ P, STÁRKA L: What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome?*Physiological Research*, **53**, 287-94,2004

ELLIS JA, HARRAP SB: The genetic of Androgenetic Alopecia. *Clinics in dermatology* **19**: 149-154, 2001.

FORD ES, FREEDMAN DS, BYERS T: Baldness and ischemic heart disease in a national smaple of men. *Amer J. Epidemiol*. **143**: 651-657, 1996.

GILES GG, SEVERI G, SINCLAIR R, ENGLISH DR, MCCREDIE MR, JOHNSON W, BOYLE P, HOPPER JL.Androgenetic alopecia and prostate cancer: findings from an Australian case-control study.*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **11**(6):549, 2002

GOVIND A, OBHRAI MS, CLAYTON RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin EndcrinolMetab* **84:**38-43-53,1999.

GRACI S, BARATTA C, DEGANO C, LUPPA A, VIGNERI R, FRITTITTA L, TRISCHITTA V: The intravenous inzulin tolerance test is an accurate method for screening a general population for inzulin resistance and related abnormalities. *J.Endocrinol.Invest.***22**:472-475,1999.

HAMPL R, PUTZ Z, STÁRKA L: Radioimmmunological determination of dihydrotestosterone and its value for laboratory diagnostics. *Biochemia Clin bohemoslov* **19**: 157-163, 1990.

HAWK E, BRESLOW RA, GRAUBARD BI.Male pattern baldness and clinical prostate cancer in the epidemiologic follow-up of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **9**(5): 523-7, 2000.

HERRERA CR, D´AGOSTINO RB, GERTSMAN BB, BOSCOO LA, BELANGER AJ: Baldness nad coronary heart disease rates in men from the Farmingahm Study. *Am. J. Epidemiol.* **142**: 828-833,1995.

KAMEL N, TONYUKUK V, EMRAL R, CORAPCIOGLU, BASTEMIR M, GULLU S: Role of ovary and adrenal flanda in hyperandrogenemia in pacients with polycysic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **113:** 115-21, 2005

KUPELIAN V, PAGE ST, ARAUJO AB, TRAVISON TG, BREMMER WJ, McKINLAY JB: Low sex hormone-binding globulin, total testosterone and symptomatic androgen deficienty are associated with development of the metabolit syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* **91** (3): 843-50, 2006.

LEGRO RS: Is there a male phenotype in polycystic ovary syndrome families? *J Pediatr Endocrinol Metab* **13** Suppl 5: p. 1307-1309, 2000.

LERGO RS, GNATUK CL, KUNSELMAN AR, DUNAIF A: Changes in glukose tolerance over time in women with polycysic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* **90** (6): 3236-42, 2005.

LESKO SM, ROSENBERG L, SHAPIRO S: A case-control study of baldness in realtion to myocardial infarction in men*. J. Amer. Med. Assoc.* **269**: 998-1003,1993.

LINDHEIM SR, BUCHANA TA, DUFFY DM, VIJOD MA, KOJIMA T, STANCZYK FZ, LOBO RA: Comparison of estimates sensitivity in pre- and postmenopausal woman using the inzulin tolerance test and frequently symplex intravenous glukose test. *J Soc Gynekol Investic* **1**(2): 150-4, 1994.

LOFUTO PA, CHAC C, AJANI UA, HENNEKENS CH, MANSON JE: Male pattgern baldness and coronary heart disease. *Arch.Int. Med*. **160:**165-171,2000.

LUNDE O, MAGNUS P, SANDVIK L, HOGLO S: Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynekol Obstet Invest*, **28** (1), 23-30, 1989.

MATILAINEN V, KOSTELA P, KEINANEN-KIUKAANNIEMI S: Early androgenetic alopecia as a marker of inzulin resistance. *Lancet,* **356:** 1165-1166, 2000.

OH BR, KIM SJ, MOON JD, KIM HN, KWON DD, WON YH, RYU SB, PARK YI: Association of benign prostatic hyperplasia with male pattern baldness. *Urology.***51** (5): 744-8, 1998.

OVALLE F, AZZIS R: Inzuline resistence, polycysic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* **77** (6): 1095-105, 2002.

POELL BL, HADDAD L, BENNETT A, GHARANI N, SOVIO U, GROVES CJ, RUSH K, GOH MJ, CONWAY GS, RUOKONEN A, MARTIKAINEN H, POUTA A, TAPONEN S, HARTIKAINEN AL, HALFORD S, ZEGGINI NE, JARVELIN MR, FRANKS S, McCARTHY MI: Analysis of multiple data sets reveals no association between the inzulin gene variable number tandem repeat element and polycystic ovary syndrome or related traits. *J Clin Endocrinol Metab* **90** (5), 2988-93, 2005.

Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 81(1):19-25, 2004.

PELIKÁNOVÁ T: Metabolický syndrom. *Vnitřní lékařství.***49:**900-6, 2003.

SINCLAIR RD, DAWBER RPR: Androgenetic Alopecia in Men and Women. *Clinics in Dermatology* **19**: 167-178, 2001.

STÁRKA L, HILL M, POLÁČEK V: Hormonal profile of men with premature androgenetic alopecia. *Sborn. Lék*. **101**: 17-22, 2000.

STÁRKA L, ČERMÁKOVÁ I, DUŠKOVÁ M, HILL M, POLÁČEK V: Hormonal profile of men with premature balding. *Exp. Clin. Endocrinol Diabet.* **112:** 24-28, 2004.

TCHERNOF A, DESPRÉS J-P: Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin and obesity in men and women. *Horm Metab Res* **32:** 526-536, 2000.

URBANEK M, WOODROFFE A, EWENS KG, DIAMANTI-KANDARAKIS E, LERGO RS, STRAUSS JF 3RD, DUNAIF A, SPIELMAN RS: candidate gene region for polycystic ovary syndrome (PCOS) on chromosome 19p13.2. *J Clin Endocrinol Metab ,*2005, Aug 9

VANKOVA M,VRBIKOVA J, HILL M, CINEK O, BENDLOVA B: Association of inzulin gene VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* **967**:558-65, 2002

VENKATESAN AM, DUNAIF A, CORBOULD A: Inzuline resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* **56:** 295-308, 2001

VRBÍKOVÁ J, STÁRKA L, VONDRA K: Syndrom polycystických ovarií a inzulinová rezistence. *DMEV* **3**: 128-132, 1998.

VRBIKOVA J, BENDLOVA B, HILL M, VANKOVA M, VONDRA K, STARKA L: Inzulin Sensitivity and β-Cell Function in Women With Polycysic Ovary Syndrome. *Diabetes Care* **25**(7): 1217-1222, 2002.

VRBÍKOVÁ J, CIBULA D, DVORAKOVA K, STANICKA S, SINDELKA G, HILL M, FANTA M, VONDRA K, SKRHA J Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. **89**: 2942-5, 2004

WALKER BR: Steroid metabolism in Metabolic Syndrome X. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* **15**: 111-112, 2001.

XITA N, GEORGIOU I, TSATSOULIS A: The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* **147**: 717-725, 2002.

ZAVADILOVÁ J, VRBÍKOVÁ J, VANKOVÁ M, VEJRAZKOVA D, LUKAŠOVÁ P, VCELAK J, DVORAKOVA K, VONDRA K, BENDLOVA B: Role polymorfismu D327N SHBG genu v patogenezi syndromu polycystických ovarií. *Program a abstrakta XXVIII*. Endokrilonogické dny s mezinárodní účastí Olomouc: 157, 2005.

VIII. Seznam příloh:

Příloha I.: Stárka L., Dušková M., Čermáková I., Hill M.: Mužský ekvivalent syndromu polycystických ovárií. Lékařské listy, 2002, 29, 8-9.

Příloha II.: Dušková M., Stárka L., Čermáková I.: Mužský ekvivalent syndromu polycystických ovarií. Studentská vědecká konference 1.LF UK, 2003, 42.

Příloha III.: Stárka L., Hill M., Dušková M., Čermáková I.: Jak je to s mužským ekvivalentem syndromu polycystických ovárií? DMEV, 2003, 2, 88-92.

Příloha IV.: Čermáková I., Vrbíková J., Dušková M., Stárka L.: Sexuální hormony a inzulinová rezistence. DMEV, 2003, 3,143-150.

Příloha V.: Dušková M., Stárka L., Čermáková I.: Mužský ekvivalent syndromu polycystických ovarií, DMEV, 2003, supp.2, 33.

Příloha VI.: Stárka L., Čermáková I., Dušková M., Hill M., Doležal M., Poláček V.: Hormonal profile of man with premature balding. Experimental and clinical endocrinology and diabetes, 2004 ,112, 24-28.

Příloha VII.: Dušková M., Čermáková I., Hill M., Vaňková M., Šamalíková P., Stárka L.. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? Physiological Research, 2004, 53, 287-295.

Příloha VIII.: Stárka L., Dušková M.: Androgeny a alopecie, DMEV, 2005, 2, 75-78.

Příloha IX.: Stárka L., Dušková M., Čermáková I., Vrbíková J., Hill M. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? Endocr. Regul. 2005, 39, 125-129.

Příloha X.: Dušková M., Kvasničková H., Dusilová-Sulková S., Polakovič V., Stárka L.: Hormonální profil žen zařazených do pravidelného dialyzačního programu. Program a abstrakta XXVIII. endokrinologické dny s mezinárodní účastí, 2005, 158.

Příloha XI.: Dušková M.: Androgenní alopecie – příznak mužského ekvivalentu syndromu polycystických ovarií nebo metabolického syndromu? 1. mezinárodní andrologický kongres v České republice: Program a abstrakta, 2006, 29.

Příloha XII.: Duskova M., Starka L., Hill M., Dolezal M., Simunkova K., Cermakova I.: Is there male androgenetic alopecia the sing of male equvalent of polycystic ovary syndrome or metabolic syndrome? 8th European Congress of Endocrinology incorporating the Britist Endocrine Societies: Endocrine Abstract, 2006, 11, 366.

Příloha XIII.: Dušková M., Stárka L.: The existence of male equivalent of polycystic ovary syndrome: the present state of issue. Prague Medical Report, 2006, 107 (1), 17-25.

Příloha I.:

Stárka L., Dušková M., Čermáková I., Hill M.: Mužský ekvivalent syndromu polycystických ovárií. Lékařské listy, 2002, 29, 8-9.

Příloha II.:

Dušková M., Stárka L., Čermáková I.: Mužský ekvivalent syndromu polycystických ovarií. Studentská vědecká konference 1.LF UK, 2003, 42.

Příloha III.:

Stárka L., Hill M., Dušková M., Čermáková I.: Jak je to s mužským ekvivalentem syndromu polycystických ovárií ? DMEV, 2003, 2, 88-92.

Příloha IV.:

Čermáková I., Vrbíková J., Dušková M., Stárka L.: Sexuální hormony a inzulínová rezistence. DMEV, 2003, 3,143-150.

Příloha V.:

Dušková M., Stárka L., Čermáková I.: Mužský ekvivalent syndromu polycystických ovarií, DMEV, 2003, supp.2, 33.

Příloha VI.:

Stárka L., Čermáková I., Dušková M., Hill M., Doležal M., Poláček V.: Hormonal profile of man with premature balding. Experimental and clinical endocrinology and diabetes, 2004 ,112, 24-28.

Příloha VII.:

Dušková M., Čermáková I., Hill M., Vaňková M., Šamalíková P., Stárka L.: What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? Physiological Research, 2004, 53, 287-295.

Příloha VIII.:

Stárka L., Dušková M.: Androgeny a alopecie, DMEV 2005, 2, 75-78.

Příloha IX.:

Stárka L., Dušková M., Čermáková I., Vrbíková J., Hill M. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? Endocr. Regul. 2005, 39, 125-129.

Příloha X.:

Dušková M., Kvasničková H., Dusilová-Sulková S., Polakovič V., Stárka L.: Hormonální profil žen zařazených do pravidelného dialyzačního programu. Program a abstrakta XXVIII. endokrinologické dny s mezinárodní účastí, 2005, 158.

Příloha XI.:

Dušková M.: Androgenní alopecie – příznak mužského ekvivalentu syndromu polycystických ovarií nebo metabolického syndromu? 1. mezinárodní andrologický kongres v České republice: Program a abstrakta, 2006, 29.

Příloha XII.:

Duskova M., Starka L,., Hill M., Dolezal M., Simunkova., Cermakova I.: Is there male androgenetic alopecia the sing of male equvalent of polycystic ovary syndrome or metabolic syndrome? 8th European Congress of Endocrinology incorporating the Britist Endocrine Societies: Endocrine Abstract, 2006, 11, 366.

Příloha XIII.:

Dušková M., Stárka L.: The existence of male equivalent of polycystic ovary syndrome: the present state of issue. Prague Medical Report 2006, 107 (1), 17-25.