

D - 1.563

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce

**Hyperandrogenní stavy u žen: problematika adrenální
hyperandrogenémie**

MUDr. Michael Fanta

Praha, 2008

Doktorské studijní programy v biomedicině

*Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky*

Obor : Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady : prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školící pracoviště : Gynekologicko – porodnická klinika 1. LF UK a VFN

Autor : MUDr. Michael Fanta

Školitel : prof. MUDr. David Cibula, CSc.

Oponenti : prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.
prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
doc. MUDr. Milan Košťál, CSc.

Autoreferát byl rozeslán dne :

Obhajoba se koná dne : v hod.

kde :

.....

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Obsah

strana

Souhrn

4

Summary

5

Úvod

6

Hypotézy a cíle práce

7

Výsledky projektu

I. Prevalence neklasické formy adrenální hyperplázie (NCAH) u hyperandrogenních žen

7

II. Srovnání účinku léčby kortikoidní substitucí a kombinovanou hormonální antikoncepcí v managementu neklasické formy adrenální hyperplázie

13

Závěry

21

Conclusions

22

Použitá literatura

23

Seznam publikací

25

Souhrn

Cíl práce: Převážná většina prací zabývajících se hyperandrogenními stavy je zaměřena na ovariální hyperandrogenémii. Naše práce byla se zaměřila na adrenální etiologii, neklasickou formu adrenální hyperplazie (NCAH) v diferenciální diagnostice hyperandrogenních stavů uváděnou na druhém místě, o níž je k dispozici jen velmi málo dat. Cílem první, retrospektivně/prospektivní, části, bylo stanovit prevalenci NCAH z našeho velkého, dobře definovaného souboru hyperandrogenních žen, laboratorní a klinické parametry a jejich porovnání s naším souborem pacientek s ovariálním hyperandrogenním syndromem (PCOS) a s dosud největším americkým souborem. Cílem intervenční části bylo zjistit účinek léčby kombinovanou hormonální antikoncepcí (COC) na klinické a laboratorní parametry NCAH a porovnat je s tradiční léčbou kortikoidy. **Metodika:** Ze souboru 298 pacientek s hyperandrogenémií (zvýšená hladina alespoň jednoho z androgenů - testosteron, DHEA, DHEAS, androstendion) v kombinaci s některým z klinických projevů (nepravidelný menstruační cyklus, zvýšené ochlupení, akné) byla diagnóza NCAH stanovena na základě zvýšené bazální či stimulované (60min. ACTH test) hladiny 17OH-progesteronu. Kromě androgenů (testosteron, DHEA, DHEAS, androstendion, 17OH – progesteron) byly stanoveny hladiny LH, FSH, SHBG, PRL, TSH a provedeno ultrazvukové vyšetření morfolgie vaječníků vaginální sondou. V intervenční části byl prospektivně, v cross-over designu porovnáván efekt léčby kortikoidy a COC na klinické a laboratorní parametry NCAH.: **Výsledky:** Diagnóza NCAH na podkladě deficitu enzymu 21-hydroxylázy byla stanovena z celého souboru 298 hyperandrogenních žen u osmi pacientek. Průměrný body mass index (BMI) u žen s NCAH byl 22,67 (20.64 -27.27 kg/m²), hirsutismus a akné byly zjištěny pouze u třech, resp. dvou pacientek, oligomenoreu mělo pět žen. Sedm žen mělo zvýšenou bazální i stimulovanou hladinu 17OH-progesteronu, jedna pouze stimulovanou. U všech pacientek s NCAH byl zjištěn zvýšený testosteron). V intervenční části byl v obou skupinách zaznamenán signifikantní pokles hladin celkových androgenů, ve skupině léčené COC navíc výraznější pokles I volných androgenů. Efekt COC byl i lepší na dominantní klinický příznak, oligomenoreu. **Závěr:** V naší studii byla zjištěna nízká prevalence NCAH mezi hyperandrogenními ženami (2.68%). Vedoucím klinickým symptomem byla oligomenorea. U žádné z pacientek s NCAH nebyla zjištěna zvýšená hladina DHEAS, androgenu dominantně produkovaného nadledvinami. Výsledky naší práce potvrzují, že pro diagnostiku NCAH u naprosté většiny hyperandrogenních žen stačí stanovení bazální hladiny 17OH-progesteronu. Intervenční část zjistila, že k léčbě NCAH lze využít i COC, která vede k supresi androgenní produkce i zlepšení klinických příznaků NCAH.

Summary

Objective: The clinical symptoms of nonclassic adrenal hyperplasia (NCAH) are the same as those in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). The aim of our study was to determine the prevalence of NCAH in hyperandrogenic women, its endocrine parameters and to compare conventional corticoid treatment of NCAH with the effect of combined oral contraception (COC) administration (used in treatment of PCOS) on clinical and laboratory parameters of NCAH. **Material and Methods:** Since 1999 from 298 hyperandrogenic women having 21-hydroxylase deficient NCAH have been identified. In interventional, prospective, cross-over designed study patients were divided equally into two groups according to the order of application treatment modality (hydrocortison vs. COC). Effect of treatment of both modalities on clinical symptoms (hirsutism – FG score, acne, menstrual cycle) and laboratory parameters (testosterone, androstenedione, DHEA, DHEAS, SHBG) were evaluated. **Results:** Eight patients aged 18-28 years were identified as having NCAH. Their mean BMI was 22.67 (20.64-27.27). Leading clinical sign was oligo/amenorrhea. Hirsutism and acne was a minor clinical problem. Seven had both elevated basal and stimulated 17OH-progesterone, while one had elevated only stimulated 17OH-progesterone. All of the NCAH patients had elevated testosterone. We observed the decrease of plasma androgens in both groups, which did not significantly differ. Significant increase of SHBG (i. e. decrease of free androgens) was however documented in each period with COC administration. Not surprisingly, improvement of the most frequent clinical symptom of NCAH in our study group, oligomenorrhea, was also more apparent in COC. Hirsutism was only a minor problem in our group, that did not allow to evaluate treatment effect of both modalities. **Conclusion:** The prevalence of NCAH in hyperandrogenic women was 2.68 %. Their main clinical problem was oligomenorrhea. None of the NCAH patients had an elevated DHEAS, the androgen dominantly produced by the adrenal glands. Our results indicate that ovarian suppression by COC administration can effectively suppress androgen production and improve the most frequent clinical symptom (irregular cycle) in patients with NCAH, so can be successfully used for the treatment at least under basal conditions. Whether corticosteroid substitution can be limited to patients with inadequate response to COC on plasma androgen levels or with signs of adrenal insufficiency requires further data.

Úvod

Hyperandrogenní stavy jsou nejčastější endokrinopatií žen ve fertilním věku. Převážná většina je vyvolána poruchou steroidogeneze na úrovni vaječnicků (hyperandrogenní syndrom – HAS, syndrom polycystických vaječnicků - PCOS). Na druhém místě v diferenciální diagnostice hyperandrogenních stavů je tradičně uváděna neklasická forma adrenální hyperplázie (NCAH), tedy porucha adrenální steroidogeneze. Zatímco o ovariální hyperandrogenémií existuje v literatuře mnoho údajů a zabývá se jí drtivá většina studií, o NCAH je k dispozici málo dostupných dat.

Uváděný rozptyl prevalence NCAH u hyperandrogenních žen (mezi 1 a 10 %) souvisí s odlišným výskytem v různých geografických regionech a etnických skupinách obyvatel. Dosud největší soubory hyperandrogenních žen, které sledovaly prevalence NCAH a její klinické a endokrinní parametry, pocházejí z USA a Sicílie. V našich geografických podmínkách a v naší populaci hyperandrogenních žen se neklasickou formou adrenální hyperplázie dosud žádná práce nezabývala.

Nedostatek spolehlivých dat existuje o léčbě NCAH. Konvenční léčba substitucí kortikoidy (hydrokortizonem) je odvozena od léčby klasické formy adrenální hyperplázie (CAH), kde koriguje deficit kortizolu a inhibuje sekreci ACTH. Suprese ACTH tak vede i ke snížení produkce adrenálních androgenů. V souvislosti s managementem NCAH je třeba brát v úvahu následující faktory: 1) vzhledem k pouze částečnému snížení aktivity enzymu 21-hydroxylázy není NCAH spojena s deficitem kortizolu a nadprodukcí ACTH (na rozdíl od CAH), 2) nebyl prokázán uspokojujivý efekt léčby kortikoidy na klinickou manifestaci NCAH (nepravidelný menstruační cyklus, kožní androgenní obtíže), 3) v léčbě NCAH byl zjištěn efekt i léčby analogy GnRH (gonadotropin-releasing hormonu) - na androgenní nadprodukcí se tak u pacientek s NCAH podílejí pravděpodobně i vaječnický. Přestože je znám účinek podávání kombinované hormonální antikoncepce nejen na redukci ovariální, ale i adrenální produkce steroidů, nebyla k dispozici dosud žádná studie, která by sledovala její efekt v managementu NCAH, nebo ji srovnávala s klasickou léčbou kortikoidy. Účinek kombinované hormonální antikoncepce na kožní androgenní symptomy je přitom prokázán mnoha studii.

Hypotézy a cíle práce

Cílem retrospektivně/prospektivní části bylo z našeho velkého souboru hyperandrogenních žen stanovit prevalenci neklasické formy adrenální hyperplázie, zjistit její laboratorní, klinické a endokrinní parametry a porovnat je s naší populací žen s ovariální hyperandrogenémií (PCOS, HAS) a dosud největším publikovaným americkým souborem.

Cílem intervenční části bylo zjistit účinek léčby kombinovanou hormonální antikoncepcí na klinické a laboratorní NCAH a porovnat je s léčbou kortikoidy.

Cíle projektu - hypotézy. Zjistit, zda je odlišná manifestace klinických symptomů u nejčastějších hyperandrogenních stavů (ovariální a adrenální), zda se odlišuje naše populace hyperandrogenních žen od dosud nejrozsáhlejšího amerického souboru v antropometrických parametrech a manifestaci klinických symptomů, zda je nutné rutinně provádět ke stanovení diagnózy NCAH ACTH test, zda je možné k léčbě NCAH využít stejně jako v případě ovariální hyperandrogenémie přípravky kombinované hormonální antikoncepce s minimální reziduální androgenní aktivitou.

Očekávaným přínosem projektu je kromě zjištění prevalence, laboratorních a klinických charakteristik NCAH v našich geografických poměrech, ověření, zda ovariální a adrenální suprese androgenní produkce kombinovanou hormonální antikoncepcí může být terapeutickou alternativou ke kortikoidní substituci (jejíž efekt na klinickou manifestaci je slabý) v managementu NCAH.

Výsledky projektu

I. Prevalence neklasické formy adrenální hyperplázie (NCAH) u hyperandrogenních žen

Naprostá většina hyperandrogenních stavů u žen je ovariální etiologie, označované jako syndrom polycystických vaječnicků (PCOS) nebo hyperandrogenní syndrom (HAS). Jeho prevalence je odhadována na přibližně 7% (1, 2, 3).

V diferenciální diagnostice je vždy (kromě vzácných androgen-secernujících tumorů diagnostikovaných na základě rychlé progresy klinických známek hyperandrogenizmu) doporučováno vyloučit adrenální původ hyperandrogenémie, tedy neklasickou (pozdní) formu adrenální hyperplázie (NCAH).

NCAH je ve více než 95% případů způsobena částečným deficitem aktivity enzymu 21-hydroxylázy (4, 5), snížené na 20 – 50%.

Prevalence NCAH se liší u jednotlivých etnických skupin. Nejvyšší výskyt byl zjištěn mezi Aškenázskými Židy (1:27), v nežidovské bílé populaci je odhadován 1:1000-2000 (5, 26).

Předpokládá se, že více než 1% populace je nositelem alely pro neklasickou formu adrenální hyperplázie (24).

Rozptyl prevalence mezi hyperandrogenními ženami se pohybuje mezi 1 až 10%. V dosud největším publikovaném souboru 873 hyperandrogenních žen byla zjištěna prevalence NCAH v 1.6% (25). Data z naší populace dosud chybějí; cílem studie bylo zjistit skutečnou prevalenci NCAH mezi hyperandrogenními ženami naší populace.

Soubor a metodika

Od roku 1999 do 2006 byla u 298 pacientek endokrinologické ambulance naší kliniky zjištěna zvýšená hladina alespoň jednoho z androgenů (testosteronu, dehydroepiandrosteronu, dehydroepiandrosteronsulfátu, androstendionu) v kombinaci s některým z klinických projevů hyperandrogenizmu (nepravidelný menstruační cyklus, zvýšené ochlupení, akné).

Analýzy hormonálních hladin a sex hormone binding proteinu (SHBG) byly prováděny v Centrální laboratoři Všeobecné fakultní nemocnice. Plazmatické koncentrace luteinizačního hormonu (LH), folikulostimulačního hormonu (FSH) a testosteronu jsou stanovovány chemoluminiscenční reakcí (ACS:180 auto analyzátor, Bayer Diagnostics GmbH, Německo). Koncentrace dehydroepiandrosteronu (DHEA), dehydroepiandrosteronsulfátu (DHEAS), androstendionu, 17OH-progesteronu RIA metodou (Immunotech, Francie). SHBG je měřen použitím IRMA kitů (Orion, Finsko). Kromě androgenů, LH, FSH a SHBG byly stanoveny hladiny prolaktinu (PRL), thyroideu stimulačního hormonu (TSH) a provedeno vyšetření ultrazvukem (vaginální sondou).

V hodnocení klinických projevů byla oligo až amenorea definována jako menstruační cyklus delší než 35 dní. Hirzutismus byl definován na základě skóre dle Ferrimana – Gallweyové vyššího než 8.

Zároveň byly hodnoceny antropometrické parametry pacientek – body mass index (BMI), obvod pasu a boků.

Diagnóza NCAH byla stanovena na základě bazální a stimulované hladiny 17OH-progesteronu 60 min. po stimulaci v krátkém ACTH stimulačním testu (Controsyn/Synacthen 0,25 mg i.v.) vyšší než 30 nmol/l. ACTH test byl prováděn u pacientek s bazální hodnotou 17OH-progesteronu vyšší než 6 nmol/l. Odběry krve byly prováděny ve folikulární fázi cyklu, mezi 8 a 10 hod. ranní.

Výsledky

Výsledky studie a jejich srovnání s naším souborem pacientek s PCOS a největším dosud publikovaným souborem jsou shrnuty v tabulkách I a II.

Deficit enzymu 21-hydroxylázy a diagnóza NCAH byla stanovena z celého souboru 298 hyperandrogenních žen u osmi pacientek.

Průměrný body mass index (BMI) u žen s NCAH byl 22.67 (20.64 – 27.27), hirzutismus a akné byly zjištěny pouze u dvou pacientek, oligomenoreu mělo šest žen.

Šedem žen mělo zvýšenou bazální i stimulovanou hladinu 17OH-progesteronu, jedna pouze stimulovanou. U všech pacientek s NCAH byl zjištěn zvýšený testosteron, u šesti dehydroepiandrosteron (DHEA), ve 4 případech snížená hladina SHBG. Překvapivě žádná z pacientek s NCAH neměla zvýšenou hladinu dehydroepiandrosteronsulfátu (DHEAS). U poloviny pacientek byl poměr LH/FSH vyšší než 1.

Pouze u jedné pacientky byly nalezeny polycystické vaječníky při ultrazvukovém vyšetření.

Diskuze

Přestože je NCAH druhým nejčastějším hyperandrogenním stavem žen ve fertilním věku, je k dispozici zcela minimum studií (a většinou na omezeném počtu případů) zaměřených na prevalenci, diagnostiku a symptomatologii NCAH. Široký rozptyl prevalence NCAH u hyperandrogenních žen (mezi 1 a 10 %) souvisí s odlišným výskytem v různých geografických regionech a etnických skupinách obyvatel (4, 5, 26, 27). V naší populaci hyperandrogenních žen se prevalencí NCAH dosud žádná práce nezabývala.

V naší studii předkládáme zkušenosti z vyšetření velkého dobře definovaného souboru téměř tří set pacientek se zjištěnou nadprodukcí některého z androgenů a klinickým příznakem hyperandrogenizmu a srovnání s našimi pacientkami s PCOS a s velkým americkým souborem.

V populaci našich hyperandrogenních žen jsme zjistili prevalenci NCAH 2.68%. Tedy stejně jako Azziz v dosud nejrozsáhlejší, téměř tisícovém souboru hyperandrogenních žen spíše při dolní hranici uváděného rozmezí (25).

NCAH byla diagnostikována na základě bazální či stimulované hladiny 17OH-progesteronu; kromě jedné měly pacientky v našem souboru zvýšené jeho bazální i stimulované hladiny. Screeningově u drtivé většiny hyperandrogenních žen v diagnostice NCAH díky adekvátní senzitivitě a pozitivní i negativní prediktivní hodnotě vylučujících či potvrzujících hladin (<6nmol/l, resp. >10nmol/l) postačuje stanovení bazální hladiny 17OH-progesteronu (27).

K manifestaci symptomů dochází nejčastěji v pozdní pubertě či časně dospělosti, medián věku stanovení diagnózy NCAH se pohybuje mezi 22.3 – 24.5 (28, 29, 30). Tomu odpovídají i naše zkušenosti; průměrný věk při stanovení diagnózy byl 23.5 (17-28 let).

Náš soubor se od amerického lišil v manifestaci klinických symptomů a výskytu endokrinních odchylek (tab. I). V obou souborech byla vedoucím symptomem oligomenorea; častěji se vykytovala u amerických NCAH pacientek (88.9% vs. 62.5%). Nejvýznamnější rozdíly byly zjištěny v antropometrických parametrech – rozdílné BMI (29.0 vs. 22.67), zatímco v americkém souboru byla obezita polovina pacientek, žádná pacientka s NCAH z našeho souboru obezita nebyla. V americkém souboru byl častým příznakem hirsutismus (72.2%), v našem souboru bylo zvýšené ochlupení minoritním problémem (pouze třetina pacientek). Diskrepance v klinických symptomech je velmi pravděpodobně způsobena rozdílnou prevalencí obezity mezi oběma soubory. Obezita je tak nezávislým faktorem, který významně ovlivňuje fenotyp syndromu a zhoršuje metabolické a endokrinní parametry.

Z laboratorních charakteristik jsme potvrdili zvýšené hladiny testosteronu u NCAH (všechny pacientky), častěji než u PCOS jsme v našem souboru zaznamenali zvýšení jak testosteronu tak androstendionu. Naopak jsme nezaznamenali zvýšené hladiny DHEAS, tedy androgenu dominantně produkovaného nadledvinami. Narozdíl od Azzizovy studie, kde byly zjištěny signifikantně vyšší DHEAS oproti dalším skupinám hyperandrogenních žen (PCOS, hyperandrogennímu inzulinorezistentnímu acanthosis nigricans - HAIRAN, idiopatickému hirsutismu). Rovněž snížené hladiny SHBG u 50% pacientek v našem souboru nekorespondují s výsledky Azzizovy práce, v níž zjistil signifikantně vyšší hladiny tohoto vazebného proteinu ve skupině NCAH pacientek oproti pacientkám s PCOS (25).

Poměr LH/FSH větší než 1 u 50% pacientek našeho souboru potvrzuje nižší specifitu tohoto laboratorního kritéria pro hyperandrogenní syndrom.

V našem souboru nebylo zjištěno častější zastoupení ultrazvukového morfologického nálezu polycystických vaječníků, ačkoliv je tento nález často popisován i u žen s NCAH (4).

V našem ani Azzizově souboru nebyly zjištěny významné rozdíly v klinické symptomatologii mezi pacientkami s PCOS a NCAH. Obě diagnózy jsou tedy na základě příznaků nerozlišitelné.

Naše výsledky mohou mít význam pro klinickou praxi v diferenciální diagnostice hyperandrogenních stavů. Pokud bychom stanovovali samotnou bazální hladinu 17-hydroxyprogesteronu, nezachytili bychom pouze jeden případ NCAH z celého souboru téměř tří set hyperandrogenních žen. Měření bazální hladiny 17-hydroxyprogesteronu tak patří mezi základní diagnostické nástroje u pacientek s androgenní nadprodukcí, ve shodě s Azzizem jsme potvrdili, že ACTH- test je možné

omezit pouze na ženy s bazální hladinou 17-hydroxyprogesteronu mezi 6 a 10nmol/l (27).

Závěr

V naší studii byla prevalence NCAH mezi hyperandrogenními ženami 2.68%, tedy stejně jako v dosud největším publikovaném souboru na dolní hranici obvykle uváděného rozmezí. Ačkoliv je tradičně v diferenciální diagnostice hyperandrogenních stavů uváděná po hyperandrogenním syndromu (PCOS) na druhém místě, znamená spíše minoritní problém. Detekce NCAH je komplikovaná tím, že její klinická manifestace je od dalších hyperandrogenních stavů (hlavně PCOS) neodlišitelná. Vedoucím klinickým symptomem v našem souboru byl nepravidelný menstruační cyklus charakteru oligomenorey, naopak kožní androgenní obtíže nebyly významněji zastoupeny. Téměř u všech pacientek s NCAH byly zvýšené bazální hladiny 17-hydroxyprogesteronu, který tak může být využit jako základní test k detekci pacientek s deficiencí 21-hydroxylázy. U žádné z pacientek s NCAH nebyla zjištěna zvýšená hladina DHEAS, androgenu dominantně produkovaného nadledvinami.

Tabulka I. Charakteristiky hyperandrogenních pacientek s NCAH a PCOS – srovnání se souborem publikovaným Azzizem.

	NCAH Fanta, n=8	PCOS Fanta, n=290	NCAH Azziz, n=18	PCOS Azziz, n=716
prům. věk (l.)	23.5	24.6	28.28	27.67
prům. BMI (kg/m ²)	22.67	25.29	29.0	33.39
prům. WHR	0.74	0.8	0.83	0.83
oligo/amenorea	62.5 %	71 %	88.9 %	100 %
hirsutismus	37.5 %	49 %	72.2 %	72.2 %
akné	25.0 %	32.0 %	22.2 %	14.5 %
obezita	0	11 %	50 %	60 %

BMI = body-mass index, WHR = poměr pas/boky (waist to hip ratio)

Tabulka II. Laboratorní parametry a morfologický nálezný polycystických ovárií u žen s NCAH a PCOS.

		NCAH, n=8		PCOS, n=290	
↑ 17- OHP ⁰	(nmol/l)	87.5 %	12,8	1 %	2.58
↑ 17- OHP ⁶⁰	(nmol/l)	100 %	111.2	n.a.	
↑ testosteron	(nmol/l)	100 %	4.0	63 %	3.26
↑ DHEA	(μg/l)	75 %	27.5	66 %	29.01
↑ DHEAS	(μmol/l)	0	11.44	3 %	8.9
↑ androstenedion	(nmol/l)	75 %	13.35	14 %	8.58
↓ SHBG	(nmol/l)	50 %	32.1	23 %	41.8
LH/FSH > 1		50 %		59 %	
polycystická ovária		12.5 %		47 %	

n.a. = not applicable, 17- OHP⁰ = bazální 17-hydroxyprogesteron, 17- OHP⁶⁰ = stimulovaný 17-hydroxyprogesteron, DHEA = dehydroepiandrosteron, DHEAS = dehydroepiandrosteron sulfát, SHBG = sex hormone-binding globulin, LH = luteinizační hormon, FSH = folikulo-stimulační hormon

II. Srovnání účinku léčby kortikoidní substitucí a kombinovanou hormonální antikoncepcí v managementu neklasické formy adrenální hyperplázie (NCAH)

Konvenční léčba NCAH kortikoidní substitucí (hydrokortizon – HCT) je odvozena od klasické formy adrenální hyperplázie (CAH), kde koriguje deficit kortizolu a inhibuje produkci ACTH. Tím je dosaženo i poklesu androgenní produkce v nadledvinách (12, 31). Kortikoidní terapie má ale pouze omezený efekt na klinickou manifestaci NCAH (12). Na kožní androgenní symptomy (hirsutismus) u pacientek s NCAH byl prokázán účinek antiandrogenu cyproteronacetátu (12). Rovněž byl zjištěn účinek ovariální suprese analogy GnRH (gonadotropin-releasing hormonu), který potvrzuje i ovariální účast na abnormální androgenní produkci (13).

Přestože účinek kombinované hormonální antikoncepce na inhibici ovariálních i adrenálních steroidů je znám poměrně dlouho, nebyla dosud publikována žádná studie, která by sledovala její efekt, nebo ho porovnávala s účinkem léčby kortikoidy v managementu NCAH (17, 18, 19). Cílem studie bylo zjistit efekt léčby nízkodávkovanou hormonální antikoncepcí s minimální reziduální androgenní aktivitou (obsahující gestagen 3. generace) na hladiny androgenů a klinické symptomy a porovnat je s účinkem léčby kortikoidy.

Soubor a metodika

Subjekty byly vybírány ze souboru 298 pacientek, u nichž byla zjištěna elevace alespoň jednoho z androgenů (testosteronu, dehydroepiandrosteronu, dehydroepiandrosteronsulfátu, androstendionu) v kombinaci s některým z klinických projevů hyperandrogenizmu (nepravidelný menstruační cyklus, zvýšené ochlupení, akné).

Diagnóza NCAH byla stanovena na základě bazální a stimulované hladiny 17-hydroxyprogesteronu 60 min. po stimulaci v krátkém ACTH stimulačním testu (Controsyn/Synacthen 0,25 mg i.v.) u osmi pacientek. Odběry krve byly prováděny ve folikulární fázi cyklu, mezi 8 a 10 hod. Kritériem pro zařazení do souboru pacientek s deficiencí 21-hydroxylázy (NCAH) z celé populace téměř tří set hyperandrogenních žen byly bazální hladiny 17-hydroxyprogesteronu vyšší než 10nmol/l, nebo stimulované hladiny nad 30.3nmol/l.

Průměrný věk pacientek v souboru byl 23.5 roku, průměrný body mass index (BMI) 22.67. Charakteristika souboru je shrnuta v tabulce I. Vzhledem k malému souboru byl k získání reprezentativních výsledků zvolen cross-over design studie. Osm pacientek bylo rozděleno do dvou stejných podskupin podle pořadí aplikace léčebné modality. Hodnocení laboratorních a klinických parametrů bylo prováděno vždy po každé terapeutické intervenci HCT nebo COC (tab. II). Léčba (proměnná *Treatment*) tak byla testována na každé pacientce (proměnná *subject*) dvakrát. HCT

(20mg denně) byl podáván podskupině 1 (*Group 1*) v první periodě léčby po dobu 4 měsíců, poté následovala 3 měsíční wash-out perioda, a nakonec druhá čtyřměsíční perioda léčby přípravkem COC (30 µg ethinylestradiolu a 150 µg desogestrelu). Paralelně byla podávána léčba v inverzním schématu podskupině 2 (*Group 2*). Tímto formálním přístupem byl eliminován vliv pořadí léčby.

Před léčbou a po každé z period byly prováděny krevní odběry mezi 8 a 10 hod. ranní a stanovovány tyto parametry: LH, FSH, 17-hydroxyprogesteron, testosteron, androstendion, dehydroepiandrosteron (DHEA), dehydroepiandrosteronsulfát (DHEAS), sex hormone binding globulin (SHBG), prolactin a TSH. Rovněž byly hodnoceny po každé periodě antropometrické parametry a klinické symptomy.

Analýzy hormonálních hladin a sex hormone binding proteinu (SHBG) byly prováděny v Centrální laboratoři Všeobecné fakultní nemocnice. Plazmatické koncentrace luteinizačního hormonu (LH), folikulostimulačního hormonu (FSH) a testosteronu jsou stanovovány chemoluminiscenční reakcí (ACS:180 auto analyzátor, Bayer Diagnostics GmbH, Německo). Koncentrace dehydroepiandrosteronu (DHEA), dehydroepiandrosteronsulfátu (DHEAS), androstendionu, 17OH-progesteronu RIA metodou (Immunotech, Francie). SHBG je měřen použitím IRMA kitů (Orion, Finsko). Kromě androgenů, LH, FSH a SHBG byly stanoveny hladiny prolaktinu (PRL), thyreoideu stimulačního hormonu (TSH) a provedeno vyšetření ultrazvukem (vaginální sondou).

V hodnocení klinických projevů byla oligo a amenorea definována jako menstruační cyklus delší než 35 dní, resp. 3 měsíce. Hirzutismus byl definován na základě skóre dle Ferrimana – Gallweyové vyššího než 8.

Zároveň byly hodnoceny antropometrické parametry pacientek – body mass index (BMI), obvod pasu a boků.

Cílem studie bylo porovnat efekt léčby obou sledovaných léčebných modalit – HCT 2x10 mg denně vs. COC s obsahem 30 µg ethinylestradiolu a 150 µg desogestrelu – na laboratorní a klinické parametry NCAH.

Statistické zpracování

Hodnoty parametrů z posledních osmi sloupců tabulky II byly jako nezávislé proměnné y_{ijk} zpracovány v ANOVA modelu (1)

$$y_{ijk} = \mu + \text{Group}_i + \text{Subject}_{ij} + \text{Period}_k + \text{Treatment}_{t_i} + e_{ijk} \quad (1)$$

μ označuje celkový účinek (Intercept), e_{ijk} je symbol pro chyby měření. Normální distribuce pro (yk) bylo dosaženo použitím Shapiro-Wilkova testu a z-score testu. Z důvodu nesymetrie dat a nekonstantního rozptylu byla před vlastní analýzou provedena mocninová nebo logaritmická transformace k přiblížení Gaussovskému

rozdělení. Data tak byla dostatečně homogenní pro všechny každou proměnnou, absolutní hodnota studentizovaného rezidua nikdy nedosáhla hodnoty 4.

Výsledky

Z velké kohorty téměř tří set hyperandrogenních žen dokončilo studijní protokol všech osm pacientek s NCAH. Obě hodnocené terapeutické modality (HCT vs. COC) byly podávány každé pacientce po dobu čtyř měsíců s tříměsíční wash-out periodou.

Akné a hirzutismus měly před intervencí pouze dvě pacientky, šest žen ze souboru mělo oligomenoreu. Všechny pacientky s NCAH měly zvýšenou hladinu testosteronu, šest androstendionu a DHEA, čtyři sníženou hladinu SHBG. Žádná neměla zvýšenou hladinu DHEAS.

Jak je patrné z obr. 1 léčba COC vedla k významnému zvýšení hladin SHBG (graf 1G) a úpravě nepravidelného menstruačního cyklu (graf 1D). Významné interindividuální rozdíly byly zjištěny u hladin 17-hydroxyprogesteronu (graf 1B), androstendionu (graf 1F) a FG-skóre (graf 1H). Vliv skupiny (*Group*) a periody intervence (*Period*) nebyly signifikantní pro žádnou ze závislých proměnných, což potvrzuje dostatečnou délku wash-out periody, resp. absenci vlivu změn doby užívání na efekt léčby.

Shrnutím kompletní statistické analýzy jsme zjistili významný pokles celkových hladin androgenů v obou terapeutických skupinách; výsledky se u obou léčebných modalit signifikantně nelišily. Naopak významně vyšší hladiny SHBG a tedy snížení hladin volných androgenů bylo zaznamenáno ve skupině léčené COC ve srovnání s HCT. Logicky byl zjištěn příznivý vliv COC na nejfrekventnější symptom NCAH, oligomenoreu, naopak účinek HCT byl neuspokojivý.

Diskuze

NCAH je druhou nejčastější příčinou hyperandrogenizmu u žen, po syndromu polycystických ovárií. Studie zaměřené na její léčbu jsou vzácné a na velmi malých souborech pacientek (12, 13).

Konvenční léčba glukokortikoidní substitucí je odvozena od léčby klasické formy adrenální hyperplázie, která je způsobena významným enzymatickým defektem. Substituce tak upravuje deficit kortizolu, inhibuje sekreci ACTH a vede tak k supresi adrenální produkce androgenů. V managementu NCAH by měly být brány v úvahu následující specifické faktory: 1) díky pouze parciální deficienci aktivity enzymu 21-hydroxylázy jsou u pacientek s NCAH normální hladiny kortizolu i ACTH, 2) standardní dávka HCT nemusí přesně korigovat adrenální steroidní produkci ("over/under-treatment"), 3) substituce HCT vede k efektivní redukci androgenní produkce, ale vliv na klinickou symptomatologii je velmi omezený (12).

Dosud byly publikovány pouze dvě studie srovnávající tradiční léčbu kortikoidy s jinou léčebnou modalitou. Spritzer a kol. srovnával účinek hydrokortizonu (HCT) a cyproteronacetátu (CPA) na klinický a hormonální profil pacientek s NCAH (n = 30). Zaznamenal významné zlepšení hirsutismu, ale pouze nevýznamný pokles hladin androgenů ve skupině pacientek léčených CPA a naopak, snížení produkce androgenů, ale minimální efekt na hirsutismus ve skupině léčené HCT (12).

Carmina a kol. sledovala na malém souboru pacientek s NCAH (n = 6) účinek ovariální suprese analogy GnRH. Po šestiměsíční léčbě bylo dosaženo snížení hladin androgenů i zlepšení hirsutismu (13). Tyto výsledky potvrzují podíl ovariální steroidogeneze na nadprodukci androgenů i u pacientek s NCAH. Na základě výše uvedených údajů byl založen náš předpoklad, že i ovariální suprese kombinovanou hormonální antikoncepcí s minimální reziduální androgenní aktivitou (COC) může být účinná v léčbě NCAH, navíc je vhodná pro dlouhodobé podávání, je dobře tolerována a je levnější než analoga GnRH.

Podle našich znalostí je naše studie první prací, která srovnávala účinek léčby COC s konvenční kortikoidní substitucí v managementu NCAH. Hlavním limitem naší práce je malý počet subjektů, který je dán (při užití striktních diagnostických kritérií) nízkou incidencí NCAH. Z velké kohorty téměř tří set hyperandrogenních žen jsme v průběhu osmiletého follow-up identifikovali pouze osm pacientek s NCAH. Obdobným nedostatkem jsou zatíženy i ostatní studie zabývající se managementem NCAH. V naší práci jsme tento nedostatek překonali užitím cross-over designu, který umožnil získání reprezentativních výsledků.

Zjistili jsme srovnatelný pokles celkových androgenů v obou skupinách, ale signifikantně výraznější pokles hladin volných androgenů v každé periodě s aplikací COC (vzestup SHBG) - tento účinek nebyl silněji přítomen v periodách HCT. Zřejmě bylo i zlepšení dominantního klinického symptomu, oligomenorey, v periodách s COC. Hirsutismus byl pouze minoritním problémem v našem souboru, který tak neumožnil hodnotit účinek obou modalit. Žádná z pacientek souboru nevykazovala známky adrenální insuficience v průběhu podávání COC nebo wash-out periody.

Závěr

Výsledky naší studie ukazují, že podávání COC může být využito v dlouhodobé léčbě NCAH. U pacientek s nedostatečným účinkem na kožní androgenní symptomy (hirsutismus, akné) je indikovaná kombinace COC s antiandrogenem CPA, stejně jako v případě PCOS. Substituce kortikoidy by tak mohla být vyhrazena pro pacientky s NCAH, u nichž nedošlo k adekvátní supresi androgenních hladin během léčby COC, nebo pro pacientky se známkami adrenální insuficience.

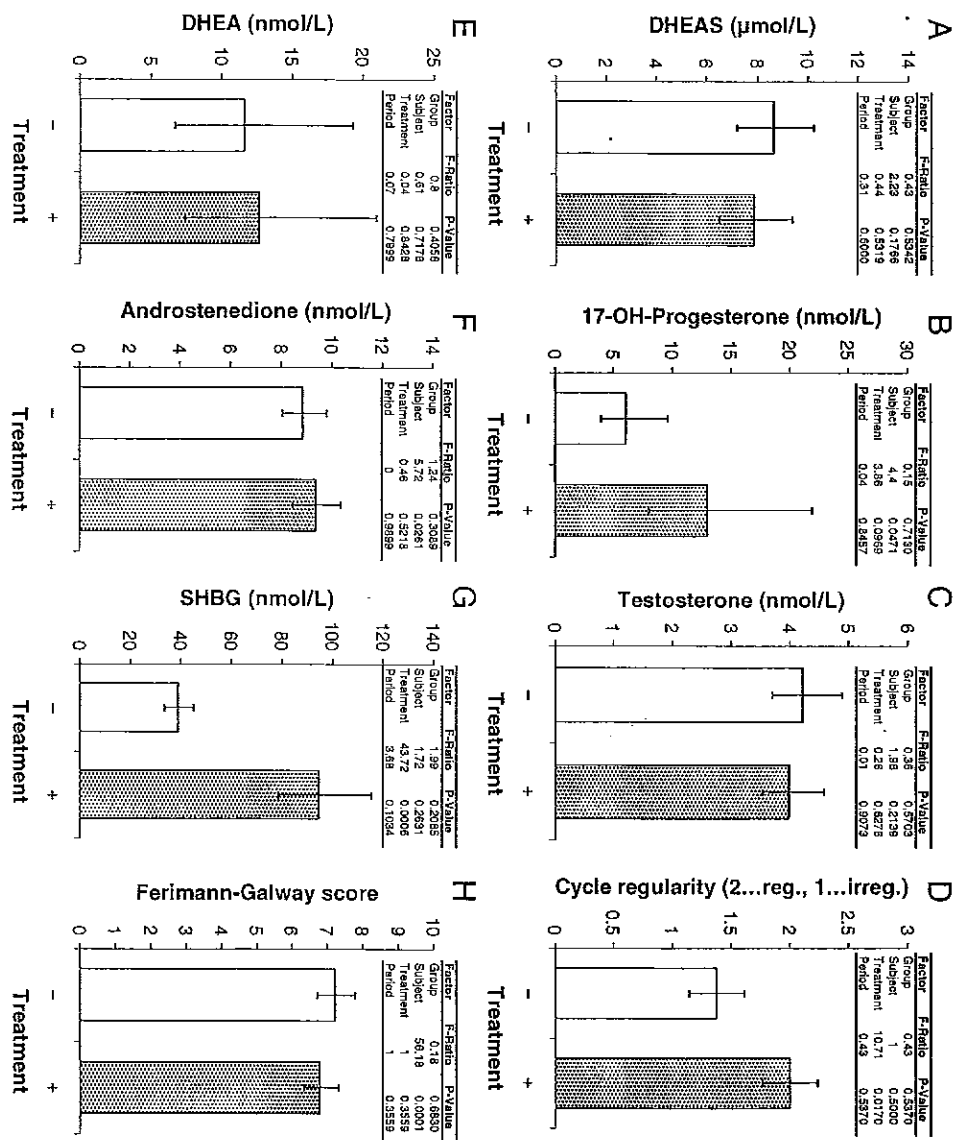
Tabulka I. Charakteristika souboru pacientek s NCAH.

Lab. a klin. parametry	Jednotky	Prům. hodnoty	Zastoupení subjektů s patol. hodnotami
17-OH-progesterone (0)	nmol/l	12.8 ± 3.92	87,50%
17-OH-progesterone (60)	nmol/l	111.2 ± 104	100%
Testosterone	nmol/l	4.0 ± 0.12	100%
DHEA	µg/l	27.5 ± 7.7	75%
DHEAS	µmol/l	11.44 ± 2.26	0%
Androstenedione	nmol/l	13.35 ± 0.55	75%
SHBG	nmol/l	32.1 ± 5.95	50%
Age	years	23.5 ± 3.04	
BMI	kg/m ²	22.67 ± 1.91	
WHR		0.74 ± 0.03	
LH/FSH > 1		50,0%	
Oligo/amenorrhea		62,5%	
Hirsutism		37,5%	
Acne		25,0%	
Polycystic ovaries		12,5%	
Obesity		0,0%	
NCAH, n = 8			

BMI = body-mass index, WHR = waist to hip ratio

Tabulka II. Hodnoty vložených diagnostických parametrů (input experimental data)

Subject	Group	Period	Treatment (1=HCT, 2=COC)	17-OH-Progesterone	Testo-sterone	DHEAS	DHEA	Androstendion	SHBG	Cycle (1=irregular; 2=regular)	FG-score
1	1	1	1	6,48	5,33	3,7	2,5	13,43	43,1	1	6
2	1	1	1	13,9	3,47	14,5	9,1	11,6	41	2	17,5
3	1	1	1	2,86	4,93	10,83	28,1	7,34	36,7	1	8
4	1	1	1	9,05	4,31	8,72	9,8	8,45	35,3	1	3
5	2	1	2	1,38	4,3	5,23	11,8	5,63	176	2	16
6	2	1	2	160,1	6,6	6,1	40,1	13,3	128,3	2	5
7	2	1	2	16,3	2,9	8,8	9,2	7,6	105,3	2	5
8	2	1	2	8,5	3,1	8,1	7,5	9	119,1	2	10
<hr/>											
1	1	2	2	58,6	7,61	8,71	16,5	15,44	97,8	2	6
2	1	2	2	18,4	3,4	10,4	27	11,3	54	2	17,5
3	1	2	2	2,71	4,74	9,89	4,15	8,43	46,6	2	5
4	1	2	2	35,6	3,2	6,5	8,3	8,26	116,6	2	3
5	2	2	1	2,08	4,4	5,23	11,8	5,63	50,1	2	16
6	2	2	1	12,5	3,83	9,44	20,8	8,3	45,8	1	5
7	2	2	1	3,71	3,81	13,1	19,1	10,15	23,1	1	5
8	2	2	1	10,68	4,2	6,89	8,4	8,63	44,2	2	10



Legenda ke grafům

Prázdné a tečkované sloupce reprezentují retransformované průměrné hodnoty na jejich 95% hladině významnosti pro neléčené a léčené subjekty, vložené tabulky výsledky ANOVA testu.

Závěry

V našich geografických podmínkách je prevalence NCAH mezi hyperandrogenními ženami 2.68%, tedy stejně jako v dosud největším publikovaném souboru na dolní hranici obvykle uváděného rozmezí. Ačkoliv je tradičně v diferenciální diagnostice hyperandrogenních stavů uváděná po hyperandrogenním syndromu (PCOS) na druhém místě, znamená spíše minoritní problém. Klinická manifestace NCAH je od dalších hyperandrogenních stavů (hlavně PCOS) neodlišitelná. Vedoucím klinickým symptomem v našem souboru byl nepravidelný menstruační cyklus charakteru oligomenorey, naopak kožní androgenní obtíže nebyly významněji zastoupeny. Ve srovnání s dosud největším publikovaným souborem hyperandrogenních žen z USA se soubory lišily výrazně v antropometrických parametrech a výskytu hirsutismu. Tento fakt potvrzuje, že obezita může být nezávislým faktorem ovlivňujícím manifestaci klinických symptomů hyperandrogenních stavů.

Téměř u všech pacientek s NCAH byly zvýšené bazální hladiny 17-hydroxyprogesteronu, který tak může být využit jako základní test k detekci pacientek s deficiencí 21-hydroxylázy. Provádění ACTH testu tedy není nutné provádět rutinně u všech žen s podezřením na hyperandrogenémií. U všech pacientek s NCAH byly zvýšené hladiny testosteronu, u většiny v kombinaci s dalšími androgeny (androstendion, DHEA). U žádné z pacientek s NCAH nebyla zjištěna zvýšená hladina DHEAS, androgenu dominantně produkovaného nadledvinami.

Výsledky intervenční části projektu prokázali, že podávání COC může být využito v dlouhodobé léčbě NCAH. U pacientek s nedostatečným účinkem na kožní androgenní symptomy (hirsutismus, akné) je indikovaná kombinace COC s antiandrogenem CPA, stejně jako v případě PCOS. Substituce kortikoidy by tak mohla být vyhrazena pro pacientky s NCAH, u nichž nedošlo k adekvátní supresi androgenních hladin během léčby COC, nebo pro pacientky se známkami adrenální insuficience.

Conclusions

We found out a low prevalence of NCAH in a large group of well defined women with androgen excess (2.68%) in our study. Although adrenal etiology is often declared as a common cause of hyperandrogenism, diagnosis of NCAH is rarely established. The detection of NCAH patients is complicated by the fact that their clinical presentation is indistinguishable from that of other hyperandrogenic women, such as those with PCOS. In comparison with our PCOS patients both study groups did not significantly differ in anthropometric parameters and dominant clinical symptom, while only skin androgenic problems were more frequent in PCOS. Manifestation of clinical symptoms and occurrence of endocrine abnormalities differs between our group and the largest American one. Oligomenorrhea is the leading symptom in both groups. The most significant differences exist in anthropometric parameters. BMI was significantly different, none of NCAH patients was obese in our group, compared to 50 % in American study. Hirsutism was frequent symptom in NCAH American group but was found only in one third of patients in our study. Discrepancies in clinical symptoms can be most probably caused by different prevalence of obesity. It was well documented that obesity itself is a factor that influences phenotype of the syndrome and worsens endocrine and metabolic parameters

Basal 17-hydroxyprogesterone level was elevated in almost all women with NCAH and can be used as an effective screening test for detection of patients with 21-hydroxylase deficiency. ACTH stimulation test can be performed only exceptionally, when basal levels are moderately elevated (6 – 10 nmol/l). None of the NCAH patients had an elevated DHEAS, the androgen dominantly produced by the adrenal glands.

Our results indicate that COC administration can be used for long-term treatment of NCAH. In patients with inadequate effect on skin androgenic disorders (hirsutism) COC treatment should be combined with CPA, as in PCOS patients. Corticosteroid substitution can be limited to patients with inadequate response to COC on plasma androgen levels or with signs of adrenal insufficiency.

Použitá literatura:

1. Knochenhauer E.S., Key T.J., Kahsar-Miller M., Waggoner W., Boots L.R., Azziz R., Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study, *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 3078–3082.
2. Diamanti-Kandarakis E., Kouli C.R., Bergiele A.T., Filandra F.A., Tsianateli T.C., Spina G.G., Zapanti E.D., Bartzis M.I., A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile, *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84, 4006–4011.
3. Asuncion M., Calvo R.M., San Millan J.L., Sancho J., Avila S., Escobar-Morreale H.F., A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85, 2434–2438.
4. Azziz R., Nestler J.E., Dewailly D., *Androgen Excess Disorders in Women*, 1997, Lippincott-Raven.
5. Speiser P.W., Dupont B., Rubinstein P. et al., High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985, 37, 650-667.
6. New M.I., Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia, *Annu Rev Med*. 1998, 49, 311-28.
7. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., Moran C., Lazenby J., Stephens K.C., Taylor K., Boots L.R., *Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients*, *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89 (2), 453-462.
8. Azziz R., Dewailly D., Owerbach D., Non-classic adrenal hyperplasia: current concepts, *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78, 810-815.
9. Speiser P.W., Knochenhauer E.S., Fruzzetti F., Marcondes J.A.M., Azziz R., A Multicenter Study of Women with NCAH : Relationship between Genotype and Phenotype, *Molecular Genet and Metab* 2000, 71, 527-534.
10. Azziz R., Hincapie L.A., Knochenhauer E.S., Dewailly D., Fox L., Boots L.R., Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999, 72, 915–925.
11. Moran C., Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Fruzzetti F et al., 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study, *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183, 1468-74.
12. Spritzer P., Billaud L., Thalabard J.Ch., Birman P. et al., Cyproterone Acetate versus Hydrocortisone Treatment in Late-Onset Adrenal Hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70, 642-666.
13. Carmina E., Lobo R.A., Ovarian suppression reduces clinical and endocrine expression of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Fertil Steril* 1994, 62, 4, 738-743.
14. Speiser P.W., Serrat J., New M.I., Gertner J.M., Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Dec, 75(6), 1421.
15. Knochenhauer E.S., Cortet-Rudelli C., Cunningham R.D., Conway-Myers B.A., Dewailly D., Azziz R., Carriers of 21-hydroxylase deficiency are not at increased risk for hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Feb, 82(2), 479-85.
16. Feldman S., Billaud L., Thalabard J.C. et al., Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 74, 635-39.

17. Coenen C.M., Thomas C.M., Born G.F., Hollanders J.M., Rolland R., Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives, *Contraception* 1996, 53(3),171-6.
18. Moutos D., Smith S., Zacur H., The effect of monophasic combinations of ethinyl estradiol and norethindrone on gonadotropins, androgens and sex hormone binding globulin: a randomized trial, *Contraception* 1995, 52(2),105-9.
19. Wiebe R.H., Morris C.V., Effect of an oral contraceptive on adrenal and ovarian androgenic steroids, *Obstet Gynecol.* 1984, 63(1),12-4.
20. Pang S., Carbanaru G., Haider A., Copeland K.C., Chang Y.T., Lutfallah C., Mason J.I., Carriers for type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B2) deficiency can only be identified by HSD3B2 genotype study and not by hormone test, *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Mar, 58(3), 323-31.
21. Kreze A. st., *Hyperfunkcia kory nadobličiek*, In: *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Eds. Kreze A. et al., 2004, Bratislava, 373-392.
22. Vaydía B., Pearce S., Kendall-Taylor R., Recent advances in the molecular genetics of congenital and acquired primary adrenocortical failure. *Clin Endocrinol* 2000, 53, 403-418.
23. Dewailly D., Nonclassic 21-hydroxylase deficiency, *Semin Reprod Med* 2002, Aug. 20(3), 243-8.
24. Morel Y., David M., Forest M.G., Bétuel H. et al., Gene conversions and rearrangements cause discordance between inheritance of forms of 21-hydroxylase deficiency and HLA types, *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 68, 592-598.
25. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., Moran C., Lazenby J., Stephens K.C., Taylor K., Boots L.R., Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients, *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89 (2), 453-462).
26. Azziz R., Dewailly D., Owerbach D., Non-classic adrenal hyperplasia: current concepts, *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78, 810-815
27. Azziz R., Hincapie L.A., Knochenhauer E.S., Dewailly D., Fox L., Boots L.R., Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999, 72:915-925
28. Moran C., Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Fruzzetti F et al., 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study, *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183, 1468-74,
29. Spritzer P., Billaud L., Thalabard J.Ch., Birman P. et al., Cyproterone Acetate versus Hydrocortisone Treatment in Late-Onset Adrenal Hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70, 642-666.
30. Carmina E., Lobo R.A., Ovarian suppression reduces clinical and endocrine expression of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Fertil Steril* 1994, 62, 4, 738-743.
31. Winterer J, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler BG. Effect of hydrocortisone dose schedule on adrenal steroid secretion in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1985 106 13742.

1. Publikace vztahující se k tématu dizertace:

a) s IF:

- 1) **Fanta M., Cibula D., Vrbíková J.:** Prevalence of nonclassic adrenal hyperplasia in hyperandrogenic women. *Gynecol Endocrinol* 2008, 24 (3), 154-157
ISSN 0951-3590 **IF 1.169**
- 2) **Fanta M., Hill M., Běláček J., Vrbíková J., Cibula D.:** Comparison of corticoid substitution versus combined oral contraception administration in the treatment of nonclassic adrenal hyperplasia (NCAH): A prospective study. *Gynecol Endocrinol* 2009 – v tisku
ISSN 0951-3590 **IF 1.169**
- 3) Cibula D., **Fanta M., Vrbíková J.** et al.: The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum Reprod* 2005 Jan;20(1):180-184 **IF 3.543**
- 4) Vrbíková J., Cibula D., Dvořáková K., Stanická S., Hill M., **Fanta M.** et al.: Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004, 89, 2942-2945 **IF 5.493**
- 5) Haaková L., Cibula D., Řežábek K., Hill M., **Fanta M., Živný J.:** Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight, *Hum Reprod* 2003,18(7):1438-1441 **IF 3.543**
- 6) Cibula D., **Fanta M., Hill M., Šindelka G., Škrha J., Živný J.:** Insulin sensitivity in non-obese women with polycystic ovary syndrome during treatment with oral contraceptives containing low-androgenic progestin, *Hum Reprod* 2002, 17 (1), 76-82 **IF 3.543**
- 7) Cibula D., Škrha J., Hill M., **Fanta M., Haaková L., Vrbíková J., Živný J.:** Prediction of Insulin Sensitivity in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome, *J Clin Endocrinol Metabol* 2002, 87(12), 5821-25 **IF 5.493**
- 8) Cibula D., Hill M., **Fanta M., Šindelka G., Živný J.:** Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive

treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome ?, Hum Reprod 2001 16, 5, 940-944

IF 3.543

- 9) Cibula D., Cifková R., **Fanta M.**, Poledne R., Živný J., Skibová J.: Increased Risk of NIDDM, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of polycystic ovary syndrome, Hum Reprod 2000, 15, 4, 785-789 **IF 3.543**
- 10) Cibula D., Hill M., Vohradníková O., Kužel D., **Fanta M.**, Živný J.: The role of androgens in determining acne severity in adult women, Brit J Dermatol 2000, 143, 2, 399-404 **IF 3.504**

b) bez IF :

- 11) **Fanta M.**, Cibula D., Vrbíková J., Šnajderová M., Bendlová B.: Pozdní (neklasická) forma kortikální adrenální hyperplázie, Česká gynekologie 2007, 72, 2, 144-148
- 12) Šindelka G., Cibula D., **Fanta M.**, Kasalová Z., Justová V., Lacinová Z., Škrha J.: Can hormonal contraceptives affect plasma levels of IGF-1 and IGFBP-1 in slim women with polycystic ovary syndrome ?, Časopis lékařů českých, 2001, 2, 140 (15), 469-472

2. Další publikace (bez vztahu k tématu dizertace):

- 13) **Fanta M.**, K. Řežábek, J. Živný, Abrupe placenty s rozvojem diseminované intravaskulární koagulace, Česká gynekologie 1998 (63) 3, 238 - 239
- 14) **Fanta M.**, D. Cibula, J. Živný, Hormonální antikoncepce, Diagnóza 1999, 11, 9-10
- 15) **Fanta M.**, Hormonální léčba benigních gynekologických onemocnění: dysmenorey, PMS, děložních myomů, Moderní gynekologie a porodnictví 2000, 3, 499-504
- 16) **Fanta M.**, Živný J., Racionální antikoncepce, Remedia-Forum Medicinae 2001, 2, 15-18

- 17) **Fanta M.**, Postkoitální antikoncepce, Moderní gynekologie a porodnictví 2001, 2, 178-181
- 18) **Fanta M.**, Cibula D., Results of The Register of Complications of hormonal contraceptions users in the Czech Republic, Poster, The 6th Congress of the European Society of Contraception, Book of Abstracts, 28, June 2000, Ljubljana
- 19) **Fanta M.**, Hormonální antikoncepce a endometrióza, Antikoncepce a HRT – Zdravotnické noviny 2002, 12, 23-24
- 20) **Fanta M.**, Současný pohled na hormonální kontracepci, Farmakoterapeutické informace, 2002
- 21) **Fanta M.**, K. Řežábek, J. Živný, Abrupe placenty s rozvojem Diseminované intravaskulární koagulace, monografie Kazuistiky z gynekologie a porodnictví, pořadatel Z. Holub, Galén, 2002
- 22) **Fanta M.**, Postkoitální antikoncepce, Interní medicína, 2002, 4, 8, 20-21
- 23) **Fanta M.**, Transdermální antikoncepce, Česká gynekologie 2003, 5.
- 24) **Fanta M.**, D. Cibula, Možnosti hormonální léčby akné, Trendy v medicíně 2003, 5,4.
- 25) **Fanta M.**, Transdermální forma kombinované hormonální antikoncepce, Česká Gynekologie 2003, 68, 5, 341-348
- 26) **Fanta M.**, Anikoncepce v perimenopauze, Klimakterická medicína 2006, 4, 11, 10-13.
- 27) **Fanta M.**, Cibula D., kapitola Možnosti hormonálního ovlivnění akné vulgaris monografii Dermatologie, dermatovenerologie, korektivní dermatologie, Triton, 2006.
- 28) **Fanta M.**, Kontracepce v perimenopauze, Sanquis 2008
- 29) **Fanta M.**, Kontraceptiva v gynekologické praxi, Klinická farmakologie a farmacie 2008, 22, 4, 149-153
- 30) **Fanta M.**, Bolest vázaní na menstruační cyklus, Moderní gynekologie a porodnictví 2008, 17, 4, 403-409
- 31) **Fanta M.**, Dienogest v přípravku kombinované hormonální antikoncepce, Moderní gynekologie a porodnictví 2008, 17, 4, suppl. B, 524-526
- 32) **Fanta M.**, Kombinovaná hormonální antikoncepce, Postgraduální medicína 2009, 11, 4, 247-250
- 33) Čepický P., Cibula D., Dvořák K., Dvořák V., **Fanta M.** et al.: Doporučení k předpisu gestagenní antikoncepce, Česká

gynekologie 2006, 71, 5, 421-423

- 34) Čepický P., Cibula D., Dvořák K., Dvořák V., **Fanta M.** et al.:
Doporučení k diagnostice a léčbě premenstruačního syndromu,
Česká gynekologie 2006, 71, 5, 423-424
- 35) Cibula D., Kužel D., Fučíková Z., Hill M., **Fanta M.** et al.:
Dlouhodobé follow-up po kompletní léčbě peritoneální
endometriózy CO2-laserem, Česká gynekologie 2003, 68, 2, 63-
68

Aktivní účasti na kongresech k tématu dizertační práce:

10th Congress of European Society of Contraception, 5/2008, Prague:
Prevalence of nonclassic adrenal hyperplasia in hyperandrogenic
women

10th Congress of European Society of Contraception, 5/2008, Prague:
Comparison of corticoid substitution vs. COC administration in
themanagement of NCAH

Celostátní kongres České gyn.-por. spol. JEP a SSG, 5/2006, Brno:
Prevalence NCAH u hyperandrogenních žen.

Celostátní kongres České gyn.-por. spol. JEP a SSG, 5/2007, Praha:
Srovnání účinku léčby kortikoidní substitucí a kombinovanou
hormonální antikoncepcí v managementu NCAH