

Syndróm polycystických ovárií a autoimunitné ochorenia

J. Petříková, I. Lazúrová

I. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a FN L. Pasteura Košice, Slovenská republika, prednostka prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc.

Súhrn: Syndróm polycystických ovárií (PCOS) charakterizuje chronická anovulácia spojená s klinickým a/alebo biochemickým hyperandrogenizmom. Predstavuje jednu z najčastejších endokrinopatií u žien vo fertilnom veku a jeho incidencia stúpa s nepravidosťou menštruačného cyklu. Toto ochorenie sprevádza celý rad endokrinných a metabolických abnormalít a podľa doterajších výsledkov odborných prác sa zdá, že so syndrómom sú úzko asociované aj niektoré autoimunitné ochorenia. Významnou sa zdá vyššia prevalencia autoimunitnej tyreoiditídy. Nedávne práce dokumentujú aj častejší výskyt orgánovo nešpecifických autoprotilátok, avšak ich klinický význam rovnako ako aj výskyt autoimunitných ochorení je nejasný a vyžaduje si ďalší výskum v tejto oblasti a viaceré štúdie týkajúce sa orgánovo špecifickej ako aj orgánovo nešpecifickej autoimunity. Perspektívou sa javí aj výskum samotných protilátok proti ováriálnym folikulom, čo by mohlo prispieť aj k objasneniu samotnej etiológie ochorenia.

Kľúčové slová: PCOS – autoimunita – etiológia – autoprotilátky

Polycystic ovary syndrome and autoimmune diseases

Summary: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by laboratory or clinical signs of hyperandrogenism with chronic anovulation and is currently one of the most frequent endocrinopathies in women of fertile age. Syndrome is associated with a variety of endocrine and metabolic disturbances and according to results of scientific work could be possibly associated with some autoimmune diseases. It seems that the prevalence of autoimmune thyroiditis is important among these patients. Recent studies reveal higher incidence of organ – non specific autoantibodies, but their clinical significance is unknown to date. Further studies are required to determine the role of organ specific and non-specific autoantibodies in patients with PCOS. According to determine an etiology of the syndrome one of the possible outcomes could be investigation of anti-follicular antibody.

Key words: PCOS – autoimmunity – etiology – autoantibodies

Úvod

Syndróm polycystických ovárií (PCOS) je ochorenie spojené s heterogénnymi morfológickými, endokrinnými a klinickými prejavmi. Je najčastejšou endokrinno-metabolickou poruchou mladých žien vo fertilnom veku. Podľa Androgen Excess Society (AES) 2006 kritérií je PCOS definovaný:

- hyperandrogénnym stavom – klinicky alebo biochemicky dokázaným
- ovariálnou dysfunkciou, ktorá je charakterizovaná oligo-anovuláciou a/alebo morfológickým dôkazom polycystických ovárií
- vylúčením iných príčin hyperandrogenizmu a porúch ovulácie (kongenitálna adrenálna hyperplázia, androgén secernujúci tumor, Cushingov syndróm) [1]

Podľa Rotterdamských kritérií [2] na diagnostiku syndrómu je potrebné splnenie 2 z 3 vyššie uvedených symptómov. Ultrasonografické diagnostické

kritériá sa vyvíjali od roku 1986. V súčasnosti platné podmieniajú prítomnosť aspoň 12 alebo viacerých folikulov v každom ováriu, každý z nich veľkosti od 2 do 9 mm v priemere a/alebo zväčšenie objemu ovária nad 10 ml podľa vzorca ($0,5 \times \text{dĺžka} \times \text{šírka} \times \text{hrúbka ovária}$). Syndróm bol prvýkrát popísaný Steinom a Leventhalom v roku 1935, hoci prítomnosť morfológických cystických ovárií bola zaznamenaná už 90 rokov predtým. Prevalencia PCOS sa v USA uvádza u 6% žien [3] a považuje sa za najčastejšiu príčinu infertility, s maximom výskytu medzi 20. a 30. rokom života [4].

K základným charakteristikám ochorenia patria aj prejavy metabolického syndrómu – obezita, inzulinová rezistencia a s tým spojená hyperinzulinémia ako aj zvýšené riziko rozvoja DM 2. typu, kardiovaskulárnych ochorení a karcinómu endometria u takto postihnutých žien [5,6]. Podľa výsledkov recentných štúdií sa tiež javí významná asociácia syndrómu s autoimunitou.

Etiológia PCOS

Etiopatogenéza PCOS nie je stále známa a je predmetom mnohých diskusií aj v súčasnosti. Predpokladá sa, že za hyperstimuláciu ováriálnych tekálnych a stromálnych buniek a poruchu tvorby a vyzrievania folikulov je zodpovedných viacero mechanizmov:

1. Teória primárnej poruchy sekrécie gonádotropínov

Zvýšená hladina LH a zvýšený pomer LH/FSH sú charakteristické laboratórne nálezy u väčšiny žien s PCOS. U týchto žien bol potvrdený výrazne vyšší vzostup hladiny LH po podaní GnRH [7].

2. Teória primárnej poruchy ovariálnej a adrenálnej steroidogenézy

Asi u polovice žien s PCOS možno dokázať okrem ovariálnej nadprodukcie androgénov aj zvýšenú produkciu androgénov v nadobličkách. Štúdie využívajúce katetrizáciu ovariálnych a ad-

renálnych ciev zistili zvýšenú syntézu androgénov v nadobličkách u 12–42% pacientok. U hyperandrogénnych žien bola potvrdená zvýšená odpoveď nadobličiek na stimuláciu ACTH [7].

3. Teória primárnej poruchy metabolizmu inzulínu

Predpokladá sa, že inzulín má gonádotropínový efekt na ovariálnu funkciu. Stimuluje steroidogézu v granulózových bunkách normálnych aj polycystických ovárií. Zároveň signifikantne prispieva k predčasnému zastaveniu folikulárneho rastu charakterizovaného anovuláciou u žien s PCOS. Interakcia inzulínu s LH zohráva v tomto procese kľúčovú úlohu.

Inzulín taktiež zohráva úlohu v podporovaní LH-indukovanej androgénnej produkcie teka bunkami [7–10].

Autoimunita a hypogonadizmus

Je známe, že stavy s nadbytkom estrogénov sú častejšie spojené s rôznymi autoimunitnými ochoreniami. Dokumentovali to štúdie u žien vo fertilnom veku, ktoré ukázali vyšší výskyt orgánovo nešpecifických autoimunitných ochorení, vrátane systémových ochorení spojiť, [11] ako aj štúdie u hypogonádálnych mužov s relatívnym nadbytkom estrogénov. Aj v týchto prípadoch, napr. u pacientov s Klinefelterovým syndrómom (KS), bola dokázaná relatívne silná asociácia syndrómu s viacerými reumatologickými a autoimunitnými ochoreniami vrátane reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, dermatomyozitídy/polymyozitídy, systémového lupus erythematoses, zmiešaného ochorenia spojiť a systémovej sklerózy či antifosfolipidového syndrómu. Iné výsledky tiež supponujú koexistenciu KS s ďalšími vzácnymi autoimunitnými ochoreniami ako napr. primárna biliárna cirhóza [12]. Vzhľadom na patogenézu KS a autoimunitných ochorení sa názory zhodujú v tom, že dvojitý X chromozóm a nízka hodnota pomeru androgénov ku estrogénom je typickým znakom KS a môže zohrávať úlohu v patoge-

néze autoimunitných ochorení. Nízke hladiny testosterónu u pacientov s KS by mohli byť predispozičným faktorom pre vznik autoimunitných ochorení. Preto by bolo vhodné nepretržite sledovať hladinu testosterónu u autoimunitných ochorení a porovnávať ju s progresiou a výsledkom ochorenia. Hoci zatiaľ neexistujú žiadne prospektívne štúdie o výskyte autoimunitných ochorení u pacientov s KS, zdá sa, že títo pacienti s hypogonadizmom by mali byť sledovaní z hľadiska vývoja autoimunitných chorôb [13].

PCOS je naopak charakterizovaný nadbytkom androgénov, čo by mohlo viesť k úvahám, že ženy s PCOS a nadbytkom androgénov majú riziko vývoja autoimunitných ochorení veľmi nízke.

V súčasnosti ja zatiaľ len málo štúdií zaoberajúcich sa výskytom orgánovo špecifických ako aj orgánovo nešpecifických protilátok u žien s PCOS.

Polycystické ovária a ovariálne autoprotiátky

V odbornej literatúre sa objavili hypotézy hľadajúce asociáciu medzi autoprotiátkami proti ovariálnym bunkám a vznikom niektorých typov PCOS. Boli publikované práce dokazujúce prítomnosť lymfocytárneho infiltrátu aj ovariálnych protilátok, protilátok adrenálnych a proti bunkám granulózy [14,15]. Iní autori publikovali signifikantné zvýšenie ovariálnych protilátok (detekovaných metódou ELISA) najmenej jedného izotypu (IgG, IgA, IgM) u 44% pacientiek s PCOS v skúmanej skupine [16]. Autori zároveň dodávajú, že vysoká koncentrácia ovariálnych autoprotilátok je v úzkej korelácii s cyklom in vitro fertilizácie, kde mikrottraumy a opakované ovariálne punkcie pri odbere oocytov odhaľujú antigény imunitným systémom jedinca dosiaľ nepoznané, indukujúce tvorbu protilátok. Vyslovená bola aj hypotéza oxidačného stresu ako jednej z hlavných príčin vzniku PCOS a nepriaznivého vývoja skorých embryonálnych štádií gravidity. Voľné kyslíkové radikály by mali podľa tejto teórie poškodzovať

pohlavné bunky, skoré embryonálne štádium vývoja plodu, či dokonca bunky endometria. Pacientky s PCOS mali signifikantne vyššie hladiny anti-endometriálnych protilátok detekovaných metódou ELISA, zároveň protilátok proti aldehydovanému ľudskému sérovému albumínu, výsledného produktu pôsobenia oxidačného stresu [17]. Na druhej strane však existujú aj práce, ktoré nepotvrdzujú prítomnosť ovariálnych autoprotilátok alebo len ich nesignifikantné zvýšenie oproti kontrolným skupinám [18,19]. Dôvody nejednoznačných záverov možno hľadať v rôznorodosti metód detekcie protilátok, v definovaní limitovaného množstva skúmaných ovariálnych antigénov a ich odlišnej príprave za účelom experimentu.

Autoimunitné ochorenia u žien s PCOS

PCOS a orgánovo špecifická autoimunita

V súčasnosti je len niekoľko prác venujúcich sa orgánovo špecifickej autoimunitě u chorých s PCOS. Predpokladá sa určitá analógia medzi ovplyvnením funkcie štítnej žľazy orgánovo špecifickými protilátkami (stimulujúcimi a suprimujúcimi funkciu štítnej žľazy) a imunologicky príbuzného ovária, resp. nadobličky taktiež s orgánovo špecifickými funkčnými protilátkami [20]. V prípade Graves-Basedowovej choroby, ktorá je najčastejšou príčinou hypertyreózy, protilátky proti receptoru tyreostimulačného hormónu (TSHR) spôsobujú hyperfunkciu štítnej žľazy. Rovnaký mechanizmus predpokladajú autori v prípade etiológie PCOS (stimulujúce protilátky) a na druhej strane v zmysle hypofunkcie žľazy v prípade predčasného ovariálneho zlyhania (suprimujúce protilátky). Keďže ovárium je funkčne úzko spojené s adrenálnou žľazou, protilátky spôsobujúce hyper/hypofunkciu nadobličky by mohli byť ideálnym vysvetlením etiológie PCOS a predčasného zlyhania ovárií [17].

Niekoľko štúdií sa doposiaľ venovalo asociácii PCOS s ochoreniami štát-

nej žľazy. V skupine pacientok s PCOS sa zdajú byť významne zvýšené ochorenia štítnej žľazy. Janssen et al v roku 2004 prezentovali výsledky vykonanej prospektívnej 30-mesačnej štúdie sledujúcej výskyt autoprotílátok proti tyreoperoxidáze (TPO) alebo tyreoglobulínu (TG) a hodnotiac morfológiu štítnej žľazy pomocou USG na skupine 175 pacientok s PCOS, kontrolnú skupinu tvorilo 168 pacientok bez PCOS. Podmienkou zaradenia do štúdie boli diagnostické kritériá PCOS – oligo/amenorea, hyperandrogenizmus a vylúčenie iných príčin estrogénnej a androgénnej syntézy. Výsledky štúdie ukazujú signifikantné zvýšenie autoprotílátok TPO a/alebo TG v skupine pacientok s PCOS – 47 (26,9%: $P < 0,001$) oproti iba 14 pacientkám v kontrolnej skupine (8,3%) [21]. Podľa USG hodnotenia malo 42,3% pacientok s PCOS záchyt hypoechogénnych ložísk v štítnej žľaze svedčiacich pre autoimunitnú tyreoiditídu (AIT) oproti 6,5% pacientok v kontrolnej skupine. 8 žien s PCOS malo zväčšenú štítnu žľazu nad 18 ml, čo je norma veľkosti u zdravej dospeléj ženy, 2 pacientky podstúpili tyreoidektómiu pre diagnózu Graves-Basedowovej choroby. V endokrinnom skríningu autori zaznamenali normálne hodnoty hormónov štítnej žľazy v oboch sledovaných skupinách, kým hladiny TSH boli zvýšené v 10,9% v skupine PCOS oproti 1,8% kontrol, čo bolo štatisticky signifikantné. 22 žien s PCOS (12,8%) bolo na substitučnej terapii L-tyroxínom pre zistenú AIT. Táto prospektívna štúdia teda ukázala až trojnásobne zvýšenú prevalenciu AIT u mladých pacientok s PCOS v porovnaní s vekovo primeranou kontrolnou skupinou. Odhalenie príčiny je otázkou budúceho výskumu. Autori predpokladajú podiel oligogénového mechanizmu v etiológii oboch sledovaných ochorení. Navyše, hypotyreóza zhoršuje prejavy PCOS ďalším znížením hladín globulínov viažucich pohlavné hormóny (SHBG), zvýšením konverzie androstendionu na testosterón a aromatizáciou na estradiol.

Zároveň redukuje klírens metabolitov androstendionu a estrónu. Keďže sú tyroidálne hormóny aj súčasťou riadenia gonadotropínovej indukcie sekrécie estradiolu a progesterónu granulózovými bunkami ovária, hypotyreóza ovplyvňuje ovariálnu funkciu, a tým aj fertilitu [22].

Práca iných autorov upozorňuje na zvýšené riziko potratu v prvom trimestri gravidity u žien s AIT, aj keď boli eutyroidné v čase pred koncepciou. Významné je aj ovplyvnenie funkcie štítnej žľazy najmä postihnutej AIT kontrolovanou ovariálnou hyperstimuláciou v cykloch in vitro fertilizácie (IVF). Odporúčajú skríning ochorení štítnej žľazy u infertilných žien v príprave na cyklus IVF ako aj počas kontrolovanej ovariálnej hyperstimulácie a tehotenstva v prípade potvrdenia AIT [23]. Existuje teória, podľa ktorej nerovnováha medzi vysokými hladinami estrogénu a nízkymi hladinami progesterónu (tzv. „unoposessed estrogény“) môže byť zodpovedná za výrazne vyššiu prevalenciu AIT počas menopauzy a PCOS, ktorý je charakterizovaný rovnakou hormonálnou nerovnováhou [24]. Estrogény zvyšujú expresiu IL-4 v Th2 bunkách, IL-1 v monocytoch, IL-6 v T-lymfocytoch a interferónu γ v Th1 bunkách. Počas normálneho menštruačného cyklu u mladých žien je vo folikulárnej fáze cyklu zvýšená hladina IL-6, ktorá inverzne koreluje s hladinou progesterónu. Zdá sa teda, že imunostimulačná funkcia estrogénov je oslabovaná progesterónom. Keďže pacientky s PCOS vzhľadom na anovulačné cykly majú nulové alebo veľmi nízke hladiny progesterónu, ich imunitný systém môže byť nadmieru stimulovaný, čo v konečnom dôsledku vyústi do vzniku autoimunitných ochorení. Androgény majú protektívnu úlohu pred vznikom autoimunitných ochorení, ale ich mierne zvýšenie u žien s PCOS (v porovnaní s fyziologickými hodnotami u mužov) sa nezdá byť protektívne pred vznikom AIT. V ďalších štúdiách na kaukazskej ženskej populácii s reprodukčným zlyhaním sa dokázalo

signifikantné zvýšenie antifosfolipidových protílátok (40%), kým 9% malo zvýšené TPO alebo TG [25]. V skupine PCOS bola popísaná aj vyššia incidencia lupus erythematoses [26]. Kórejskí autori publikovali ojedinelý prípad koincidencie autoimunitného polyglandulárneho syndrómu typu 2 (DM 1. typu a autoimunitná tyreoiditída s hypotyreózou a pozitivitou TM a TG protílátok) u 26-ročnej pacientky s PCOS [27]. Dovtedajšie publikácie pozorovali vzťah medzi PCOS a jednotlivými zložkami autoimunitných polyglandulárnych syndrómov, tento prípad je ojedinelý výskytom oboch syndrómov súčasne. Autori sa v práci venujú možnej autoimunitnej etiológii PCOS, ktorú však nepotvrdili.

PCOS a orgánovo nešpecifická autoimunita

Myšlienka sledovania súčasného výskytu iných autoimunitných ochorení v koincidencii so syndrómom polycystických ovárií nie je nová. Autori sa témou zaoberajú už takmer desaťročie, avšak bez jednoznačných výsledkov. V štúdií Reinmunda et al autori sledovali výskyt orgánovo nešpecifických autoprotílátok proti bunkám hladkého svalstva (SMA), mikrozómom obličiek/pečene (LKMA) a mikrozómom tyroidálnym (TMA), parietálnym bunkám žalúdka (PCA), nukleárnym (ANA), retikulínovým (ARA) a mitochondriálnym (AMA) v skupine 36 žien s polycystickými ováriami. Metódou nepriamej imunofluorescenencie bola zistená pozitivita ANA a SMA v 7 prípadoch (19,4%) oproti 3,6 a 5,1% výskytu v kontrolnej skupine (pozostávajúcej z 392 žien) a pozitivitu PCA u jednej pacientky (2,78%). Skríning ostatných autoprotílátok vrátane ovariálnych bol negatívny [28]. Taktiež rakúski autori nedávno publikovali výsledky svojej štúdie, kde na skupine 109 pacientok s PCOS sledovali výskyt ANA, anti-dsDNA, anti-histónových a anti-nukleozómových protílátok stanovovaných metódou ELISA v porovnaní s kontrolnou skupinou 109 zdravých žien. Ženy s PCOS mali signifikantne vyššie hodnoty an-

ti-dsDNA a anti-histónových protilátok. Sérové hladiny ANA a anti-nukleozómových protilátok boli podobné v oboch skupinách [29]. Autori nadväzujú na publikovanú vyššiu incidenciu AIT u pacientok s PCOS [21] a porovnávajú hladinu TSH s hladinou ANA protilátok, pričom ukázali vzájomnú súvislosť. Klinický dopad tohto zistenia je však zatiaľ nejasný. Či majú ženy s PCOS vyššie riziko rozvoja reumatologických ochorení, je podľa nich stále nejasné a zodpovedanie tejto otázky otvorené pre ďalšie výskumy v oblasti.

Záver

Otázka vzťahu PCOS a orgánovo špecifickej a orgánovo nešpecifickej autoimunity ostáva stále otvorená. Zdá sa, že z orgánovo nešpecifickej autoimunity sa PCOS častejšie asocjuje s AIT. Nedávne práce dokumentujú aj častejší výskyt orgánovo nešpecifických autoprottilátok, avšak ich klinický význam rovnako ako aj výskyt autoimunitných ochorení je nejasný a vyžaduje si ďalší výskum v tejto oblasti.

Supported by: Agency of the Ministry of Education of the Slovak Republic for the Structural Funds of the European Union, Operational Programme Research and Development (OP R&D), Contract No: 005/2009/2.1/OPR&D.

Literatura

1. Azziz R, Carmina E, Dewaill D et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456–488.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–47.
3. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL et al. 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. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M et al. 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.
5. Lazúrová I, Dravecká I. Inzulínová rezistencia a syndróm polycystických ovárií. *Via Practica* 2005; 5: 236–239.
6. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810–1812.
7. Cibula D, Henzl MR, Zivny J et al. Základy gynekologické endokrinologie. Praha: Grada Publishing 2002.
8. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774–800.
9. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–861.
10. Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996; 10: 221–247.
11. Lahita RG. Gender disparity in systemic lupus erythematosus, thoughts after the 8th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, Shanghai, China, 2007. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 185–187.
12. Li J, Su JM, Zeng XJ. Is primary biliary cirrhosis another example of an immune-mediated complication of Klinefelter syndrome? *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 286–287.
13. Rovenský J, Imrich R, Lazúrová I et al. Rheumatic Diseases and Klinefelter's Syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1193: 1–9.
14. Lonsdale RN, Roberts PF, Trowell JE. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology* 1991; 19: 77–81.
15. van Gelderen CJ, Gomes dos Santos ML. Polycystic ovarian syndrome. Evidence for an autoimmune mechanism in some cases. *J Reprod Med* 1993; 38: 381–386.
16. Fénichel P, Gobert B, Carré Y et al. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease. *Lancet* 1999; 353: 2210.
17. Palacio JR, Iborra A, Ulcova-Galova Z et al. The presence of antibodies to oxidative modified proteins in serum from poly-

lycystic ovary syndrome patients. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 217–222.

18. Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11: 585–599.
19. Rojansky N, Roll D, Meirou D. Polycystic ovary syndrome. An autoimmune disease? *J Reprod Med* 1997; 42: 325–328.
20. Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E et al. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987; 70: 115–122.
21. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 363–369.
22. Wakim AN, Polizotto SL, Burholt DR. Augmentation by thyroxine of human granulosa cell gonadotrophin-induced steroidogenesis. *Hum Reprod* 1995; 10: 2845–2848.
23. Poppe K, Velkeniers B, Glinioer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 309–321.
24. Paavonen T. Hormonal regulations of immune responses. *Ann Med* 1994; 26: 255–258.
25. Roussev RG, Kaider BD, Price DE et al. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 415–420.
26. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 352–356.
27. Lee SH, Kim MR, Kim JH et al. A patient with combined polycystic ovary syndrome and autoimmune polyglandular syndrome type 2. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 252–256.
28. Reimand K, Talja I, Metsküla I et al. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *J Reprod Immunol* 2001; 51: 167–176.
29. Heffler-Frischmuth K, Walch K, Huebl W et al. Serologic markers of autoimmunity in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92: 60.

MUDr. Jana Petříková

www.lf.upjs.sk

e-mail: jaja_petricka@yahoo.com

Doručeno do redakce: 21. 1. 2009

Přijato po recenzi: 12. 2. 2010