



Polycystic Ovary Syndrome [Polikistik Over Sendromu]

Senem Arda Duz

Yesilyurt State Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Malatya, Turkey

Abstract

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine disorder in reproductive-aged women and characterized by anovulation, hyperandrogenism, infertility and metabolic dysfunction. Basically the presence of 2 of 3 criterias: chronic anovulation, clinical or biochemical evidence of hyperandrogenism and polycystic ovary morphology have been used for diagnose. Management of polycystic ovary syndrome should be choosed according to the patient's clinical presentation and fertility state. The clinicians should be careful about the long-term complications such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes, metabolic syndrome, gestational diabetes.

Keywords: Anovulation, hyperandrogenism, insulin resistance, polycystic ovary syndrome

Özet

Polikistik over sendromu reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Anovulasyon, hiperandrojenizm, infertilite ve metabolik disfonksiyon ile seyreder. Temel olarak tanı, kronik anovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi kriterlerinden en az iki tanesinin gösterilmesi ile konulmaktadır. Yönetim hastaların klinik prezentasyonuna ve fertilitate durumlarına göre planlanmalıdır. Uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, gestasyonel diyabet gibi komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Anovulasyon, hiperandrojenizm, insülin direnci, polikistik over sendromu

(Rec.Date: Aug 31, 2015

Accept Date: Sep 13, 2015)

Corresponding Author: Senem Arda Duz, Yesilyurt State Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Malatya, Turkey

E-mail: senem_arda@yahoo.com **Phone:** +90 533 2776401

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS); infertilite, hirsutizm, obezite, insülin direnci ve oligomenore ile seyreden klinik bir tablodur. Kadınlarda anovulasyona bağlı infertilitenin en sık nedenidir ve sıklığı toplumlara ve tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte % 2,2 - 26 arasındadır [1]. Menstürel düzensizlik hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik overlerin gösterilmesi en belirgin özelliğidir [2]. PKOS metabolik olduğu kadar aynı zamanda önemli bir reproduktif bozukluktur. Genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı gibi faktörler suçlansa da gerçek etyoloji hala bilinmemektedir.

Patofizyoloji

Yıllardır, polikistik overlerin oluşumuna yol açan mekanizmalar netleşmemiştir. Ancak olayın temelinde kronik anovulasyon yatmaktadır. Hiperinsülinemi, hiperandrojenemi ve bunların sonucunda ortaya çıkan hirsutizm ve obezite temel fizyopatolojik unsurlar içerisinde sayılmaktadır [3]. PKOS'lu hastalar reproduktif yıllarının herhangi bir döneminde bulunabilirler. Hastalarda oligo-amenore, hirsutizm, infertilite, obezite ve pozitif aile hikayesi bulunabilmektedir. Biyokimyasal bulgular ise serbest androjen konsantrasyonunda artma, erken midfoliküler faz plazma östradiol tespiti ve artmış östron konsantrasyonudur [4]. PKOS'da 4 kompartmanda bozukluk vardır; (a) over, (b) adrenal bez, (c) cilt ve yağ dokusu ve (d) hipotalamo-hipofizer aks. Bu bozukluklar hiperandrojenizm ve anovulasyon ile sonuçlanır.

Nöroendokrin bozukluklardan biri gonadotropin sekresyonundaki artıştır. Hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) duyarsızlığı Luteinize edici hormonun (LH) salınım sıklığı ve amplitüdünü artırır [5]. Düşük progesteron düzeyleri ayrıca GnRH pulsatilitesini artırır ve LH/ folikül stimüle edici hormon (FSH) oranını yükseltir. LH'daki bu göreceli artış teka hücrelerini androjen sentezlemek üzere uyarır. FSH granüloza hücrelerinde aromatzasyonu düzenler. Bozulmuş FSH sentez ve salınımı folikülün yeterince gelişmemesine ve aromataz aktivitesinin azalmasına neden olur. Aromatzasyonun azalması ile ovaryan androjenler periferde artış gösterir [6].

Teka hücrelerinde sitokrom P-450c17 enzim aktivitesi ile androstenedion sentezi gerçekleşmektedir. 17 β –hidroksisteroid enzimi ile androstenedion testosterona dönüşür veya

östrona aromatize olur. İn vivo ve in vitro çalışmalarda PKOS'luların overlerinde artmış sitokrom P-450c17 aktivitesi saptanmıştır [7].

Öglisemik klemp çalışmaları ile hem obez hem de zayıf PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir. Hiperinsülinemi androjen sentezini artırır. İnsülin hem direk olarak overlerde LH'nin androjen sentezini uyarmasını indüklerken, indirek olarak da LH amplitüd ve pulsatilitesini artırır [6]. Dahası insülin dolaşımdaki testosteronu bağlayan SHBG'in sentezini azaltarak serbest testosteron miktarını artırır.

Son yıllarda PKOS ile ilgili genetik çalışmalar hız kazanmıştır. Bazı çalışmalar PKOS'da herediter geçişin olduğunu göstermiştir [8-12]. Spesifik genetik bir nedeni tanımlamak için çeşitli uygulamalar başlatılmıştır [13,14]. Bazı nadir örneklerde tek gen mutasyonları gösterilmiştir [15]. Sonuç olarak PKOS'un karmaşık multigenik bir bozukluk olduğu anlaşılmıştır. İnsülin direnci ve onun sekelleri ile ilgili olan hipotalamo-pituiter-ovaryan aks ile ilgili genler incelenmektedir. Normal ve PKOS'lu kadınların özellikle teka hücrelerinde gen ekspresyon analizleri yapılmıştır. Özellikle de insülin sinyal mekanizması ile ilgili gen ekspresyonları saptanmıştır. Wood ve ark.'nın çalışmalarında 346 gen ekspresyonu gösterilmiştir [14]. Yine pankreasın β hücrelerinde insülin transkripsiyon regülasyonunda ve dolayısı ile insülin duyarlılığında önemli rolü olan E 47 ekspresyonu gösterilmiştir [16].

Klinik Prezantasyon

Ana hatları ile menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenizm, infertilite ve metabolik anormallikler ile kendini gösterir.

PKOS'lu hastalar tipik olarak oligomenore şikayeti ile hekime başvururlar. Ortalama yılda 9 kezden az menstrüasyon tariflerler. Disfonksiyonel uterin kanama ovulasyonun ve dolayısı ile progesteronun yokluğunda karşılanmamış östrojene bağlıdır. Sıklıkla peripubertal başlayan bu düzensizlikleri kilo alımı izler. PKOS'lu kadınların spontan ovulasyonlarının olduğu bilinirken, bunun sıklığı bilinmemektedir [17].

Oligoanovulasyon beraberinde infertiliteyi getirir. İnfertilitedeki diğer etkenler azalmış oosit kapasitesi [18], düzensiz endometrial değişiklikler ve obezitedir.

Kronik karşılanmamış östrojen maruziyeti endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riskini artırır. Ayrıca kronik hiperinsülinemi, hiperandrojenemi ve obezite de endometrium kanser riskini artırmaktadır.

Hiperandrojenizm klinikte hirsutizm, akne ve androjenik alopesi ile kendisini gösterir. Hirsutizm, üst dudak, çene, omuzlar, göğüs, periareolar alan, linea alba üzeri, uyluk iç yüzü ve sırt orta kısmında terminal kıllarda erkek tipi artış olarak tanımlanmıştır. Hirsutizmin derecesi günümüzde Ferriman-Gallwey skoru kullanılarak belirlenir. Bu skorlama sisteminde vücudun 9 ayrı bölgesindeki terminal kıl yoğunluğu 1 ile 4 arasında skorlanır ve toplamı alınır. 8 ve üzeri hirsutizm olarak değerlendirilir. Hiperandrojenizmin diğer belirtileri alopesi, akne ve androjenik alopesidir.

PKOS hastaları genellikle aşırı kilolu veya obezdir. Özellikle de visseral adipoz dokuda artış görülür [19]. İnsülin direnci ve hiperandrojenizm patofizyolojide anahtar rol oynar. İnsülin direnci zayıf hastaların %75'inde ve obez hastaların %95'inde olmak üzere tüm PKOS olgularının %85'inde gösterilmiştir [20]. PKOS'lu kadınların çoğunda insülin direnci olduğu bilinse de rutin ölçüm teknikleri nedeniyle kanıta dayalı PKOS kılavuzlarında etkisi yeterince ispatlanamamıştır. Çünkü insülin direnci tespitinde altın standart olan invaziv klemp teknikleri klinik pratikte uygulanamamaktadır [21]. Hiperinsülinemi androjen üretimini artırmakta ve seks hormon bağlayıcı globülin [SHBG]'i azaltmaktadır [22].PKOS'da özellikle tip 2 DM riski artış göstermektedir. Etkilenmiş kadınlarda obeziteden bağımsız olarak belirgin bir insülin direnci söz konusudur.

Tanı

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü [NIH]'nın 1990 yılındaki PKOS Konferansı'nda ovaryan disfonksiyon semptom ve bulgularını kapsayan tanısal kriterler kabul edilmiştir [23]. Fakat günümüzde düzenli siklusları ve hiperandrojenizm ve/veya polikistik overleri olan hastalarda da PKOS olduğu gösterilmiştir. 2003 yılında Rotterdam PKOS Çalışma Grubu tarafından PKOS tanı kriterleri güncellenmiştir [24]. Son olarak 2006'da "Androjen Excess Society [AES]" gelecekte yapılacak klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda standardizasyon ve kolaylık sağlaması için tanı kriterlerini belirlemiştir [25]. Tabloda PKOS için farklı zamanlarda farklı gruplar tarafından ortaya konulan tanı kriterleri gösterilmiştir. [Bkz.Tablo].

Tablo. PKOS tanı kriterleri

Tanımlama / yıl	Tanısal kriterler	Dışlama kriterleri
NIH / 1990	Her iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik [hirsutizm, alopesi, akne] ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Menstruel Disfonksiyon	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi
Rotterdam / 2003	En az iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik [hirsutizm, akne] ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Ovulatuvar disfonksiyon 3. Polikistik over Morfolojisi	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu
AES / 2006	Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal bulgularının yanı sıra birinin varlığı gerekli: 1. Oligo-anovulasyon 2. Polikistik over Morfolojisi	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi Androjenik /anabolik ilaç kullanımı Ciddi insülin direnci sendromları Tiroid disfonksiyonu

Klinik Değerlendirme

Serbest testosteron ölçümü her yerde aynı standartlarda yapılamadığından serum total testosteron ölçümü androjen durumunu göstermek için kullanılmaktadır. Serum total testosteron düzeyi ölçümü menstrüel siklusun herhangi bir gününde yapılabilir [26]. Androjen düzeyini belirlemede kullanılan diğer yöntemler serbest androjen indeksi [FAİ], androstenedion ve dihidroepiandrosteron sülfat [DHEAS] ölçümüdür. FAİ, total testosteronun SHBG' oranıdır. Androstenedion testosteronun prekürsörüdür ve overler, adrenal bezler ve periferik dokularda üretilmektedir. Bir çalışmada androstenedion ve total testosteronun birlikte ölçümünün PKOS hastalarında metabolik riskler açısından daha iyi bir prediktör olduğu belirtilmiştir [27]. Bu çalışma ayrıca total testosteron düzeyleri normalken bile androstenedion seviyelerinin yüksek olabileceğini göstermektedir. DHEAS esasen adrenal bezlerden salgılanmaktadır ve rutinde çok ölçülmesine de PKOS hastalarında yüksek olabilir.

Antimüllerian hormon [AMH] küçük antral foliküllerdeki granüloza hücrelerinde üretilmektedir ve yakın zamanda PKOS'da bir marker olarak önerilmektedir. Artmış AMH düzeyleri polikistik over morfolojisi ile uyum göstermektedir [28]. Düşük SHBG düzeyleri insülin direncine ve metabolik sendromun gelişebileceğine işaret etmektedir [19].

Geçmişte LH/FSH oranı PKOS tanısında kullanılmaktaydı ancak LH sekresyonu pulsatil olduğundan tek ölçümde buna karar verilmesi zordur. Günümüzde LH/FSH oranının yüksekliği tanıya yardımcı olsa da normal olmasının PKOS tanısını dışlayamayacağı kabul edilmektedir.

PKOS tanısı alan her kadına 75 gr oral glukoz tolerans testi [OGTT] yapılmalıdır. Bunun yapılamadığı hastalarda açlık glukoz ve glikozile hemoglobin [HgA1c] düzeylerine de bakılabilir [29].

İnsülin direncini saptamada altın standart yöntem ise 1979'da DeFronzo ve arkadaşları tarafından tanımlanan hiperinsülinemik öglisemik insülin klemp tekniğidir. Bu yöntemde sabit bir plazma insülin düzeyi sağlamak için dışarıdan insülin infüzyonu yapılır, bu arada 5 dakikalık aralarla plazma glukozu ölçülerek, glukoz infüzyonu ile de glukoz düzeyi belli seviyede sabit tutulmaya çalışılır. Belli zamanda infüze edilen total glukoz miktarı insülin

etkisinin bir göstergesidir. İnsülin direnci olan kişiler bazal plazma glukoz düzeylerini devam ettirebilmek için daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Ancak bu yöntem β -hücre sensitivitesini göstermemektedir. Ayrıca invaziv, karmaşık, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ise bu metodun kullanımını deneysel laboratuvarlara sınırlamaktadır [30,31,32].

Ultasonografik olarak 12 veya daha fazla sayıda 2-9 mm arasında folikül görülmesi veya over volümünün 10 ml'den fazla ölçülmesi 2003 Rotterdam kriterlerine göre polikistik over morfolojisidir.

Ayırıcı Tanı

PKOS bir dışlama tanısıdır. Tiroid stimule edici hormon (TSH), prolaktin ve 17 hidrokspirogesteron (17OHP) seviyelerine mutlaka bakılmalıdır. Tiroid fonksiyon bozuklukları menstrüel siklusa bozukluklara neden olabilir.

Hiperprolaktinemi tipik olarak oligo/amenore ile seyrederek ve hafif hiperandrojenizm yapabilir.

Nonklasik konjenital adrenal hiperplazide (KAH) 21-hidroksilaz enzim defekti vardır ve hiperandrojenizm durumunda mutlaka dışlanmalıdır. Sabah erken 17OHP ölçümü ile non klasik KAH tanısı dışlanabilir. 400 ng/dl üzeri değerler anormaldir. Kosintropin stimülasyon testi ile 17OHP'nin 1000 ng/dl üzeri olması tanıyı doğrular.

Amenore, hirsutizm, proksimal kas güçsüzlüğü, ekimoza yatkınlık ve mor stria varlığında Cushing sendromu araştırılmalıdır [29]. Cushing sendromundan şüphelenildiğinde 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir.

Tedavi

PKOS'da hirsutizm ve akne tedavisinde oral kontraseptifler en etkili seçenektir. Östrojen komponenti LH salınımını ve ovaryan androjen üretimini baskılar. Ayrıca karaciğerde SHBG yapımını artırarak testosteronun serbest formunu azaltır. Tedavide progesteron komponenti olarak non-androjenik olanlar seçilmelidir. Norgestimate ve desogestrel non androjenik progestinlerdir [33]. Drospirenon, spironolakton analogudur ve antimineralokortikoid ve anti

androjenik etkisi vardır ve etinil östradiol ile kombinasyonu PKOS için oldukça uygun bir tedavi seçeneğidir [34,35].

Tedavide antiandrojenler de tercih edilebilir. Siproteron asetat, testosteron ve onun daha potent bir ürünü olan 5 α -dihidrotestosteronun androjen reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder. Bir antimineralokortikoid olan spironolakton, yüksek dozda [100-200 mg/gün] kullanıldığında antiandrojenik etki göstermektedir [36]. Flutamid, non steroid antiandrojendir ve hirsutizm tedavisinde oldukça etkilidir [37-39].

Kronik anovulasyon endometrial hiperplazi ve karsinom ile ilişkilidir. Bu nedenle 1 yıl veya üzerinde adet görmeyen kadınlara endometrial örnekleme yapılması önerilmektedir. Endometrial proliferasyonun önlenmesinde siklik progestin veya kombine oral kontraseptifler kullanılabilir.

Kilo verme özellikle obez PKOS hastaları için önemlidir. Yağlar yerine karbonhidratların kısıtlanması bu hastalar için daha faydalıdır [40,41]. Bir biguanid olan metformin ve tiazolidinedion olan pioglitazon ve rosiglitazon insülin direncini azaltmakta kullanılabilir. Metformin ovaryan steroidogenezisi direk olarak etkiliyor gibi görünse de [42,43] bu etki PKOS'da androjen üretiminin azalmasının primer nedeni gibi görünmemektedir. Metformin, hepatik glukoz çıkışı ve teka hücrelerinden androjen üretimini azaltmaktadır. Metformin ayrıca açlık insülin düzeylerini, kan basıncını ve LDL düzeylerini iyileştirmektedir. Metforminin yararlı etkileri özellikle tedavinin başında görülen kilo kaybından bağımsızdır [44]. PKOS olup da metformin kullanan hastalarda gebeliklerinde spontan abort ve GDM gelişme riski de daha düşük bulunmuştur [45-48]. Ancak metforminin gebelikte kullanımına ilişkin uzun dönem etkiler bilinmemektedir.

Tiazolidinedionlar insülinin karaciğer, iskelet kası ve yağ dokudaki etkilerini artıran ajanlardır. Tıpkı metformin gibi ovaryan steroid sentezi üzerine direk etkilidirler [49]. PKOS hastalarında anovulasyon infertilite nedenidir. Bu hastalar ayrıca gestasyonel diabetes mellitus, preterm doğum ve preeklampsi açısından da risk taşırlar. Şu anki kılavuzlara göre PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyonunda ilk tercih klomifen sitrattır (CC) [29]. CC selektif östrojen reseptör modülatörüdür ve hipotalamusta östrojen reseptörlerine bağlanır ve östrojenin hipotalamustaki negatif feedback etkisine engel olur. Buna sekonder olarak artan FSH, folikül formasyonunu uyarır ve ovulasyonu indükler. Günlük 50 mg dozda, 5 gün süre

ile adetın 2 ila 5. gününde başlanır. Doz en fazla günlük 150 mg'a çıkılabilir ve 6 siklus tekrarlanır. CC ile metformini karşılaştıran bir çalışmada CC grubunda metformin grubuna göre daha fazla canlı doğum elde edildiği görülmüştür (%22,5 vs %7,2). Kломifen ve metformin kombinasyonunun ise canlı doğumlara pek katkısı olmadığı saptanmıştır [50].

Letrozol gibi aromataz inhibitörleri de ovulasyon indüksiyonunda kullanılabilir. Letrozol androjenlerin östrojene dönüşümünü bloke eder ve hipotalamustan GnRH salınımı üzerinde östrojenin negatif feedback etkisi kalkar, FSH yükselir. CC'ye dirençli hastalarda, CC'nin vazomotor semptomlar, baş ağrısı veya ince endometrium gibi yan etkileri nedeniyle kullanılamadığı durumlarda tercih edilebilir. Letrozolu CC ile karşılaştıran bir çalışmada letrozol grubunda canlı doğum anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [51].

CC'ye dirençli hastalarda gonadotropinler de ovulasyon indüksiyonunda kullanılabilir. Ancak bu durumda ovaryan hiperstimulasyon ve çoğul gebelik riski yükselmektedir. CC'ye dirençli hastalarda bir diğer tercih laparoskopik ovaryan drillingdir. Lazer veya elektrokoter ile over yüzeyine ve struma ovarie 5-6 adet delik açılır [52]. Bu termal hasar ovaryan kan akımını azaltır ve androjenik mikroçevre azalır. Bu yöntem ile insülin duyarlılığı artmaz dolayısı ile obez hastalarda fertilitateye pek katkısı olmaz.

CC'ye dirençli hastalarda veya tubal hasar, endometriozis ya da erkek faktörlü infertilitesi de olan PKOS hastalarında in vitro fertilizasyon (IVF)yöntemi de uygulanabilir [53].

Kaynaklar

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2745-9.
2. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycysticovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. Obstet Gynecol Surv. 2002;57(11):755-67.
3. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. Lancet. 1999;354(9183):966-7.
4. DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. Am J Obstet Gynecol. 1975;121(4):496-500.

5. Mc Cartney CR, eagleson CA, Marshall JC. Regulation of gonadotropin secretion: implications for polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2002;20(4):317-26.
6. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1223-36.
7. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(1):1-17.
8. Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(5):1303-6.
9. Urbanek M, Legro R, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF 3rd, Spielman RS, Dunaif A. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(15):8573-8.
10. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, KarrisoncT, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96(1):520-7.
11. Legro RS, Driscoll D, trauss F III, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(25):14956-60.
12. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome [PCOS] in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75(1):53-8.
13. Urbanek M, Spielman R. Genetic analysis of candidate genes for the polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2002;9(6):492-501.
14. Wood JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem.* 2003;278(29):26380-90.
15. Draper N, Walker EA, Bujalska IJ, Tomlinson JW, Chalder SM, Arlt W, Lavery GG, Bedendo O, Ray DW, Laing I, Malunowicz E, White PC, Hewison M, Mason PJ, Connell JM, Shackleton CH, Stewart PM. Mutations in the genes encoding 11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. *Nat Genet.* 2003;34(4):434-9.
16. Sarkar C, Maitra A. Deciphering the cis-regulatory elements 45. of co-expressed genes in PCOS by in silico analysis. *Gene.* 2008;408(1-2):72-84.
17. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2012;27(1):14-24.
18. Wood JR, Dumesic DA, Abbott DH, Strauss JF 3rd. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):705-13.
19. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO. ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary

- syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):1-29.
20. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, Teede HJ. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013;28(3):777-84.
 21. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BGA, Wong JLA, Norman RJ, Costello MF. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust.* 2011;195(6):65-112.
 22. Teede HJ, Hutchison SK, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(7):273-9.
 23. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
 24. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25
 25. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2006;91(11):4237-45
 26. Keevil BG. How do we measure hyperandrogenemia in patients with PCOS? *J Clin endocrinol Metab.* 2014;99(3):777-9.
 27. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, Stewart PM, Tomlinson JW, Arlt W. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1027-36.
 28. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Hum Reprod.* 2012;27(8):2494-502.
 29. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-92.
 30. Strauss JF, Barbieri RL. Yen and Jaffe's. *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management.* 5th ed. 2004;19:623.
 31. Vrbikova J, Cibula D, Dvarokova K, Stanicka S, Šindelka G, Hill M, Fanta M, Vondra K, Škrha J. Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2942-5.
 32. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril.* 2003;80(1):133-42.

33. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs*. 1996;51(2):188-215.
34. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2000;62(1):29-38.
35. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, Lanzone A. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2817-23.
36. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(5):587-94.
37. Muderris II, Bayram F, Guven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide [62.5 mg/day]. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14(1):38-41.
38. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo M, Castello R. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo- controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):89-94.
39. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, Morselli-Labate AM, Cacciari M, Pagotto U, Pasquali R. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol [Oxf]*. 2004;60(2): 241-9.
40. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):812-9.
41. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(3):630-7.
42. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril*. 2003;79(4):956-62.
43. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril*. 2001; 76(3):517-24.
44. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Dechaud H, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(7):2057-62.
45. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1323-30.
46. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77(3):520-5.

47. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17(11):2858-64.
48. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75(1):46-52.
49. Mitwally MF, Witchel SF, Casper RF. Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9(3):163-7.
50. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(6):551-66.
51. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Alvero R, Casson P, Christman GM, Huang H, Yan Q, Haisenleder DJ, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi R, Baker V, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder P, Ohl D, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H. National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2014;101(1):258-269.
52. Usadi RS, Legro RS. Reproductive impact of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(6):505-11.
53. Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013;78(8):767-72.