



Management of polycystic ovary syndrome

Diana Vasiljevaitė¹, Erika Jurkutė¹, Simona Abraitytė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.

ABSTRACT

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is affecting from 5 to 20% of reproductive age women and is one of the most common reasons of infertility. PCOS may increase risk of obstetric complications, as gestational diabetes or preeclampsia, also has negative effect on women's cardiac, endocrine systems and is associated with higher risk of depression and even can be the cause of ovarian or endometrial cancer. These women usually are overweight, have skin problems, such acne or hirsutism, and menstruation irregularity. Sometimes PCOS can be diagnosed only in complications time. According to this, it is very important to recognize PCOS and start complex treatment immediately.

First of all, PCOS management begins with lifestyle changes (exercise and healthy diet). For women, who are not planning pregnancy, first choice medical treatment is oral combined contraceptive pills, which needs to be prescribed individually. For those women, who are trying to become mothers, ovulation stimulation is recommended first. Laparoscopic surgery may also be done. One last step is assisted fertilization. Last but not the least, it is very important to adjust weight and treat insulin resistance in order to get better results.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, contraceptives, infertility.

Policistinių kiaušidžių sindromo gydymas

Diana Vasiljevaitė¹, Erika Jurkutė¹, Simona Abraitytė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Medicinos akademija. Medicinos fakultetas.

SANTRAUKA

Policistinių kiaušidžių sindromu (PKS) serga nuo 5 iki 20% vaisingo amžiaus moterų ir yra viena pagrindinių nevaisingumą sukeliančių priežasčių. PKS yra įvairialypis susirgimas, susijęs su dažnesnėmis akušerinėmis komplikacijomis, kaip gestacinis diabetas ir preeklampsija, taip pat turi įtakos moters širdies - kraujagyslių bei endokrininėms sistemoms, yra siejamas su padidėjusia depresijos ir kiaušidžių bei endometriumo vėžio rizika. Šioms moterims dažniausiai būdingas antsvoris, jas kamuoja odos problemos – aknė ir hirsutizmas, dažni menstruacijų ciklo sutrikimai. Tačiau yra moterų, kurioms nepasireiškia įprasti simptomai ir PKS gali būti nepastebimas iki tol, kol neišsivysto komplikacijos, todėl svarbu įtarti galimą susirgimą ir anksti pradėti gydymą, kuris turi būti kompleksinis. Visų pirma, gydymas pradedamas nuo gyvenimo būdo keitimo, didinant fizinį aktyvumą ir keičiant mitybą. Nėštumo neplanuojančioms moterims simptomai kontroliuojami vartojant sudėtines kontraceptines tabletes (SKT), kurios turi būti parenkamos individualiai, atsižvelgiant į moters rizikos veiksnius. Moterims, kurioms natūraliai pastoti nepavyksta, pirmiausia siūloma ovuliacijos stimuliacija ir laparoskopinė kiaušidžių operacija, o jei gydymas neefektyvus, gali tekti imtis pagalbinio apvaisinimo. Visais atvejais labai svarbi antsvorio korekcija ir rezistentiškumo insulinui mažinimas, dėl ko didėja gydymo efektyvumas.

Raktažodžiai: Policistinis kiaušidžių sindromas, hiperandrogenizmas, sudėtinės kontraceptinės tabletės, nevaisingumas.

Įvadas

Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS) – endokrininis ir metabolinis sutrikimas, pasireiškiantis reprodukcinio amžiaus moterims. Tai vienas dažniausių hormoninių sutrikimų, įvairių šaltinių duomenimis, pasireiškiantis 5 - 20% moterų ir susijęs su padidėjusia širdies ir kraujagyslių, endokrininių, onkologinių ir psichologinių ligų rizika bei dažnesnėmis akušerinėmis komplikacijomis [1-3].

Dažniausiai PKS charakterizuoja hiperandrogenizmas (padidėjęs vyriškų hormonų išskyrimas), ovuliacijos ir menstruacijų sutrikimai ir policistiniai kiaušidžių morfologiniai pakitimai [1]. Moterys, sergančios PKS, dažniau skundžiasi antsvoriu, jas kamuoja odos problemos, kaip aknė, hirsutizmas ar alopecija, dėl ovuliacijos sutrikimų neretai sunku pastoti, dažnesni savaiminiai persileidimai, didesnė preeklampsijos rizika nėštumo metu. Šios būklės neigiamai veikia moterų psichologinę sveikatą, gali lemti depresijos ir nerimo atsiradimą. Taip pat šio sindromo metu dažniau pasireiškia atsparumas insulinui, kuris gali progresuoti į antro tipo cukrinį diabetą ar sąlygoti gestacinį diabetą [1-3].

Pastebima, jog PKS turi įtakos pomenopauziniu laikotarpiu, nors dažniausiai PKS simptomai pasireiškia reprodukcinio amžiaus moterims. Nepaisant to, kad hiperandrogenizmo sukelti simptomai menopauzės metu sumažėja, tačiau galimos tolimosios komplikacijos [1]. Didėja širdies ir kraujagyslių ligų rizika dėl dažniau pasireiškiančios arterinės hipertenzijos, dislipidemijos ir diabeto [3]. Taip pat šioms moterims būdinga didesnė endometriumo ir kiaušidžių vėžio išsivystymo rizika [3, 6].

Kaip atpažinti policistinių kiaušidžių sindromą?

Skiriami keturi ligos pasireiškimo fenotipai. A fenotipui būdinga tradicinė požymių triada – hiperandrogenizmas, sutrikusi ovuliacija ir morfologiniai kiaušidžių pakitimai, randami ultragarsinio tyrimo metu; B fenotipui pasireiškia hormoninė disfunkcija esant normaliai kiaušidžių morfologijai; C fenotipo moterims, nepaisant padidėjusio androgenų kiekio ir pakitusios kiaušidžių morfologijos, ovuliacija vyksta normaliai, o D fenotipui nebūdingas hiperandrogenizmas, tačiau išlieka ovuliacijos sutrikimas ir policistinės kiaušidės (1 lentelė) [4].

Fenotipas	Hiperandrogenizmas	Oligo - / anovuliacija	Morfologiniai kiaušidžių pakitimai
A fenotipas	+	+	+
B fenotipas	+	+	-
C fenotipas	+	-	+
D fenotipas	-	+	+

1 lentelė: PKS fenotipai

„Klasikiniai“ fenotipai – A ir B, kurie pasireiškia ryškia hormonine disfunkcija, bendroje sergančiųjų moterų populiacijoje sudaro 40 - 45% atvejų [1]. Šių fenotipų moterims ryškesni menstruacijų sutrikimai, lyginant su neklasikiniais C ir D fenotipais, dažnesnis rezistentiškumas insulinui ir padidėjusi kūno masė, dėl ko didėja metabolinio sindromo ir aterogeninės dislipidemijos rizika [5]. Šioms moterims reikėtų periodiškai atlikti gliukozės tolerancijos testą ir tirti kraujo lipidogramą, vertinti kūno masės indeksą (KMI) ir matuoti pilvo apimtį [3]. Pastebėta, kad rezistentiškumas insulinui šiuo atveju labiau koreliuoja su PKS, nei su padidėjusia kūno mase, kadangi sveikoms, atsvarį turinčioms moterims, rezistentiškumas insulinui išsivysto rečiau nei sergančioms PKS [7]. Taip pat šioms moterims, dažniau nei kitų fenotipų ir sveikoms moterims, pasireiškia nealkoholinė kepenų steatozė, dėl ko didėja kepenų cirozės ir kepenų nepakankamumo išsivystymo rizika [7]. C ir D fenotipų moterims stebimos mažesnės hormonų – androgenų ir insulino – koncentracijos kraujo serume, dėl to mažesnė ir metabolinio sindromo rizika, lyginant su A ir B fenotipais [5].

Hirsutizmas yra vienas iš dažniausių PKS simptomų, pasireiškiantis net iki 75% sergančių moterų [1]. Hirsutizmas - tai androgenų pertekliaus sukeltas vyriško tipo plaukų augimas, padidėjęs plaukuotumas veido, krūtinės ir nugaros srityse [8]. *Acne vulgaris*, arba paprastieji spuogai, būdingi apie 15 – 25% moterų, jie dažnai yra sunkiai kontroliuojami, o įprastinis gydymas yra neefektyvus [1, 8]. Kartais, esant hiperandrogenizmui, gali pasireikšti virilizacija, kuomet žemėja balso tembras, sumažėja krūtys, vystosi kliteromegalija ir androgeninė alopecija [8]. Visi šie išvaizdos pokyčiai yra stipriai susiję su neigiamais moterų psichologinės sveikatos pokyčiais [2].

Nemedikamentinis policistinių kiaušidžių sindromo gydymas

Fizinio aktyvumo skatinimas bei dietos koregavimas turi daug įtakos moterų, priklausančių „klasikiniais“ PKS fenotipams, gydyme. Apie 50% atsvarį turinčių moterų serga PKS. Kūno svorio mažinimas gali turėti įtakos laisvo testosterono koncentracijos kraujyje ir atsparumo insulinui mažinimui, taip pat mažina hirsutizmo požymius ir didina savaiminio pastojimo tikimybę. Pasaulinių

rekomendacijų, kokia dieta būtų efektyviausia PKS metu, nėra, tačiau laikomasi nuomonės, kad viduržemio jūros dieta yra itin tinkama, nes efektyviai mažina kardiovaskulinių ligų riziką [3, 15].

Literatūroje yra duomenų, kad papildomai vartojamas N-acetilcisteinas ar inozitolis stimuliuoja ovuliaciją ir yra tinkami kaip papildoma priemonė po laparoskopinio kiaušidžių subadyto („drilingo“) klomifeno citratui neįtraukti moterims. Taip pat nevaisingumą gydyti gali padėti tradicinė kinų medicina ir akupunktūra, kuri padeda sureguliuoti menstruacijų ciklą ir didina nėštumų dažnį [16].

Apžvalginės studijos, aprašiusios nemedikamentinio gydymo būdus, pripažįsta, kad jų surinkti įrodymai yra žemo pagrįstumo, todėl, nemedikamentinis gydymas gali būti naudojamas tik kaip papildomos priemonės, taikant medikamentinį gydymą [15, 16].

Medikamentinis policistinių kiaušidžių sindromo gydymas neplanuojančioms nėštumo moterims

Moterims, neplanuojančioms nėštumo, pirmo pasirinkimo medikamentinis gydymas yra sudėtinės kontraceptinės tabletės (SKT) [9-11]. Jų sudėtyje esantis sintetinis estrogenas ir progesteronas atkuria menstruacijų ciklą, slopina androgenų sintezę, taip mažindami su hiperandrogenizmu susijusius simptomus, ypač hirsutizmą ir aknę, suteikia efektyvią apsaugą nuo neplanuoto nėštumo, o ilgai naudojami sumažina kiaušidžių ir endometriumo vėžio riziką [10, 11]. Žinoma, jog SKT vartojimas siejamas su padidėjusia kardiovaskulinių ir

metabolinių ligų rizika, tačiau medikamentinio gydymo nauda nusveria galimą žalą, jį skiriant atsižvelgus į individualius rizikos veiksnius [9, 10].

Pastebėta, kad į SKT sudėtį įeinantis etinilestradiolis (EE) didina lytinius hormonus surišančio hormono sintezę kepenyse, taip mažindamas laisvo testosterono koncentraciją kraujo serume. Progestinai neigiamu grįžtamuju ryšiu slopina liuteinizuojančio hormono išskyrimą, taip mažindami androgenų sintezę kiaušidėse [9]. SKT progesterono dalis gali būti labai įvairi. Kai kurie progesteronai pasižymi didesnėmis antiandrogeninėmis savybėmis, kadangi gali tiesiogiai veikti androgeninius receptorus bei sumažinti fermento 5-alfa-reduktazės sintezę, ko pasekoje sumažėja testosterono skilimas į androgenus [9]. Stipriausią antiandrogeninį poveikį turi ciproterono acetatas ir chlormadinono acetatas [12]. PKS gydymui tinka ir trečios kartos progestinai – dezogestrelis, gestodenas, norgestimatas – turintys silpną androgeninį poveikį arba drospirononas, dar turintis ir antimineralkortikoidinį poveikį [11]. Nustatyta, kad ryškesnis antiandrogeninio poveikio skirtumas tarp ciproterono acetato ir desogestrelio ar drospironono atsiranda tik ilgalaikio vartojimo metu, tai yra vartojant metus ar ilgiau [9].

Vienas iš dažniausių nepageidaujamų reiškinių, vartojant SKT, yra svorio didėjimas, o tai labai aktualu moterims, sergančioms PKS [10]. Tyrimų apie SKT įtaką svorio pokyčiams PKS metu yra nepakankama [9], tačiau *Cochrane* metaanalizė, į kurią buvo įtrauktos sveikos moterys, nenustatė jokio ryšio tarp mažų dozių SKT ir svorio augimo [13]. PKS glaudžiai susijęs su metaboliniu sindromu, kuris diagnozuojamas esant centrinio tipo nutukimui,

padidėjusiai gliukozės ar trigliceridų koncentracijai, sumažėjusiam didelio tankio lipoproteinų kiekiui ir esant arterinei hipertenzijai [9]. Pagrindinis metabolinio sindromo gydymas yra gyvenimo būdo keitimas [3, 9]. Metforminas, biguanidų grupės medikamentas, paprastai skiriamas antro tipo cukriniam diabetui gydyti, tačiau taip pat yra saugus ir efektyvus preparatas gydant PKS sukeltam rezistentiškumui insulinui [14]. Be to, nustatyta, kad metforminas turi ryškų poveikį svorio mažėjimui [9, 14]. Vartojant SKT, pastebėtas didelio tankio lipoproteinų koncentracijos didėjimas ir mažo tankio lipoproteinų koncentracijos mažėjimas kraujo serume, tačiau SKT gali didinti trigliceridų kiekį [10, 14]. SKT yra saugios vartoti esant sutrikusiam gliukozės toleravimui, kadangi metaanalizė parodė, kad jų vartojimas neturi įtakos gliukozės ar insulino koncentracijai kraujo serume ir nedidina atsparumo insulinui [11].

Kai kurie gydytojai abejoja dėl SKT skyrimo PKS sergančioms moterims, baimindamiesi venų tromboembolijos (VTE) rizikos didėjimo. SKT vartojimas sveikoms moterims didina giliųjų venų trombozę ir plaučių embolijos riziką 1,5 karto, o PKS sergančioms moterims ši rizika dar didesnė dėl padidėjusios kūno masės. VTE rizika susijusi su EE kiekiu ir progestino tipu SKT sudėtyje. Studijos parodė, kad mažesnė nei 50 mg EE dozė nedidina miokardo infarkto ar cerebrovaskulinių įvykių rizikos ir yra saugūs vartoti. Šiuo metu dažniausiai skiriamos mažų dozių SKT, todėl VTE rizika labiausiai priklauso nuo progestinų dalies. Deja, naujesnės progestinų kartos, skiriamos PKS metu dėl antiandrogeninio poveikio, pasižymi dvigubai didesne VTE rizika, nei antros kartos progestinas

levonogestrelis. Vis dėlto, SKT nauda yra didesnė nei galima žala ir turėtų būti skiriamos PKS gydymui. Žinoma tai, jog didžiausia VTE rizika būna pirmuosius tris vartojimo mėnesius, tačiau, esant papildomiems rizikos veiksniams, tokiems kaip rūkymas, neigiama šeiminė anamnezė, diabetas ar arterinė hipertenzija, saugiau skirti tik progestinų turinčius medikamentus [9-11].

Policistinių kiaušidžių sindromo gydymas nevaisingoms moterims

Viena iš rimčiausių PKS komplikacijų yra nevaisingumas, paveikiantis daugiau kaip 50% sergančių moterų [1,3]. Nevaisingumą lemia ligos sukelti kiaušidžių morfologiniai pakitimai, sutrikdantys kiaušidės ir folikulų kraujotaką, dėl ko vystosi blogai funkcionuojančios kiaušialąstės [3].

Nevaisingumo gydymas PKS sergančioms moterims turi būti kompleksinis, pasitelkiant nemedikamentinį gydymą, farmakologinius preparatus, operacinį gydymą ir pagalbinį apvaisinimą [17]. Pagrindinis nevaisingumo gydymas yra ovuliacijos stimuliacija medikamentais. Daugelį metų pirmo pasirinkimo vaistas buvo klomifeno citratas - selektyvus estrogenų receptorių modulatorius [3, 17]. Tai paprastas, pigus ir efektyvus metodas ovuliacijos stimuliacijai su minimaliais šalutiniais reiškiniais [17, 18]. Klomifeno citratą galima vartoti kartu su metforminu. Lyginant su monoterapija, šio derinio vartojimas, gydant anovuliaciją, parodo žymiai geresnius rezultatus, todėl toks kombinuotas gydymas yra rekomenduojamas moterims, turinčioms atsvarį ar rezistentiškumą insulinui [19,

20]. Deja, apie penktadaliui moterų ovuliacijos sutrikimas išlieka ir laikoma, kad jos yra rezistentiškos gydymui ir tokiu atveju dažniausiai keičiami medikamentai. Vis dėlto, atlikta studija parodė, kad intermituojantis klomifeno citrato vartojimas gali padėti sumažinti rezistentiškumą gydymui [18].

Pastaruoju metu, kaip pirmo pasirinkimo vaistas yra siūlomas letrozolis [20]. Tai aromatazės inhibitorius, ovuliacijos stimuliacijai naudojamas pagal nerašytą indikaciją („*off-label*”), nes yra registruotas kaip hormoninis krūties vėžio gydymo būdas [3]. Sisteminė studija parodė, kad gydymas letrozoliu, efektyviau nei klomifeno citratas, skatina ovuliacijas ir didina pastojimo galimybę, pastebimas mažesnis rezistentiškumo gydymui dažnis ir rečiau pasitaiko daugiavaisiai nėštumai [17]. Gydymas letrozoliu klomifeno citratui rezistentiškas moteris parodė gerus rezultatus - ovuliacija pasireiškė 62% atvejų [21].

Ovuliacijai skatinti gali būti naudojama gonadotropinų terapija, tačiau ji turėtų būti vienas paskutiniųjų pasirinkimų, kadangi reikalauja atidaus stebėjimo ir yra susijusi su didele kiaušidžių perstimuliacijos ir daugiavaisio nėštumo rizika [3, 18]. Norint išvengti šių nepageidaujamų reiškinių, rekomenduojamos mažos folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) dozės. Vis dėlto, toks gydymas lemia ilgalaikį kasdieninių injekcijų skyrimą, kuris sukelia ekonomines, psichologines ir fizines problemas moterims, sergančioms PKS [18].

Kaip alternatyva gonadotropinams, klomifeno citratui rezistentiškos moterims gali būti svarstoma laparoskopinės operacijos metu atlikti

kiaušidžių „drilingą” [22]. Tai procedūra, kurios metu elektrokauteriu subadoma kiaušidė, taip suardant androgenus produkuojantį audinį ir atkuriant hormonų balansą [23]. Šios intervencijos rezultatai nėra tokie geri kaip medikamentinės ovuliacijos stimuliacijos, tačiau nėra kiaušidžių perstimuliacijos ir daugiavaisio nėštumo rizikos [17]. Ši procedūra yra invazinis gydymo metodas, todėl turėtų būti taikomas tais atvejais, kai moteriai reikalinga laparoskopinė operacija dėl kitų priežasčių [3, 22].

Jeigu gyvenimo būdo keitimas ir medikamentinis ar chirurginis gydymas nebuvo sėkmingas, rekomenduojama atlikti pagalbinį apvaisinimą [20]. Prieš in vitro fertilizacijos (IVF) procedūrą reikalinga kiaušidžių stimuliacija gonadotropiniais, atliekama 2-3 ciklo dieną. Dėl dažnai pasireiškiančių menstruacijų sutrikimų PKS metu yra skiriamos SKT ar progestinai ciklui pradėti. Apžvalginė studija parodė, kad moterų, kurioms ciklas buvo sužadintas SKT pagalba, pagalbinio apvaisinimo išeitys blogesnės, lyginant su spontaninėmis ar progestinų indukuotomis menstruacijomis. Šioms moterims ovuliacijos stimuliacijos metu stebimos mažesnės hormonų koncentracijos ir plonesnis endometriumo sluoksnis, o tai susiję su didesniu nėštumo praradimo dažniu ir mažesniu gimdymo procentu [24]. Prieš taikant pagalbinio apvaisinimo procedūrą, tikslinga iširti vitamino D koncentraciją kraujo serume. Nustatyta, kad moterys, atsparios insulinui, turėtų didinti vitamino D sankaupas organizme papildais, nes jis yra stipriai susijęs su geresnėmis IVF išeitimis. Tiek moterims su normalia vitamino D koncentracija, tiek vartojusioms vitamino D preparatus, pagalbinio

apvaisinimo metu buvo išgaunami aukštesnės kokybės embrionai, stebimi geresni implantacijos ir nėštumo išnešiojimo rodikliai [25].

Literatūra

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z. Polycystic ovary syndrome. *Natural Review Disease Primers*. 2016;2:1-18.
2. Davis S, Hendryx J, Bouwer S, Menezes C, Menezes H, Patel V et al. Correlation Between Physiologic and Osteopathic Measures of Sympathetic Activity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2019;119(1):7.
3. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala G. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2015;:745.
4. de Medeiros S, Medeiros M, Santos N, Barbosa B, Yamamoto M. Combined Oral Contraceptive Effects on Low-Grade Chronic Inflammatory Mediators in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Inflammation*. 2018;2018:1-13.
5. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2016;106(1):6-15.
6. Lee H, Bahr J, Bitterman P, Basu S, Sharma S, Abramowicz J et al. Polycystic Ovarian Condition May Be a Risk Factor for Ovarian Tumor Development in the Laying Hen Model of Spontaneous Ovarian Cancer. *Journal of Immunology Research*. 2018;2018:1-13.
7. Jones H, Sprung V, Pugh C, Daousi C, Irwin A, Aziz N et al. Polycystic Ovary Syndrome with Hyperandrogenism Is Characterized by an Increased Risk of Hepatic Steatosis Compared to Nonhyperandrogenic PCOS Phenotypes and Healthy Controls, Independent of Obesity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):3709-3716.
8. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Translational Pediatrics*. 2017;6(4):300-312.
9. Melo A, Reis R, Ferriani R, Vieira C. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access Journal of Contraception*. 2017;Volume 8:13-23.
10. Yildiz B. Approach to the Patient: Contraception in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(3):794-802.
11. Dokras A. Noncontraceptive use of oral combined hormonal contraceptives in polycystic ovary syndrome—risks versus benefits. *Fertility and Sterility*. 2016;106(7):1572-1579.
12. Consensus statement on the use of oral contraceptive pills in polycystic ovarian syndrome women in India. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2018;11(2):96.
13. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014
14. Sahu M, Tripathy P. THE EFFECTS OF TREATMENT WITH ORAL CONTRACEPTIVE PILL CONTAINING ETHINYL ESTRADIOL-CYPROTERONE ACETATE ALONE OR IN COMBINATION WITH METFORMIN ON CLINICAL, HORMONAL, METABOLIC AND

ULTRASONOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*. 2018;5(32):2351-2355.

15. Boyd M, Ziegler J. Polycystic Ovary Syndrome, Fertility, Diet, and Lifestyle Modifications. *Topics in Clinical Nutrition*. 2019;34(1):14-30.

16. Pundir J, Charles D, Sabatini L, Hiam D, Jitpiriyaraj S, Teede H et al. Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*. 2019;.

17. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L et al. Erratum. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2018;34(2):388-388.

18. Takasaki A, Tamura I, Okada-Hayashi M, Orita T, Tanabe M, Maruyama S et al. Usefulness of intermittent clomiphene citrate treatment for women with polycystic ovarian syndrome that is resistant to standard clomiphene citrate treatment. *Reproductive Medicine and Biology*. 2018;17(4):454-458.

19. Morley L, Tang T, Yasmin E, Norman R, Balen A. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;.

20. Barbieri R, Ehrmann D. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. *UpToDate*, 2019.

21. Guang H, Li F, Shi J. Letrozole for patients with polycystic ovary syndrome. *Medicine*. 2018;97(44):e13038.

22. Artini P, Obino M, Sergiampietri C, Pinelli S, Papini F, Casarosa E et al. PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2018;13(2):87-98.

23. Paramu S. Impact of laparoscopic ovarian drilling on serum anti-mullerian hormone levels in patients with anovulatory Polycystic Ovarian syndrome. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology*. 2016;13(4):203-207.

24. Wei D, Shi Y, Li J, Wang Z, Zhang L, Sun Y et al. Effect of pretreatment with oral contraceptives and progestins on IVF outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2016;32(2):354-361.

25. Zhao J, Liu S, Wang Y, Wang P, Qu D, Liu M et al. Vitamin D improves the outcome of in vitro fertilization (IVF) in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Minerva Medica*. 2019;.