

SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK DAN INFERTILITAS

Batara Imanuel Sirait

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

E-mail : batarasirait@gmail.com

ABSTRAK: Sindroma Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan kelainan poligenik dengan beragam fenotipe yang umum terjadi pada wanita usia reproduksi. SOPK dapat mempengaruhi kemampuan wanita untuk hamil dan juga mengganggu kualitas hidupnya. Penanganan yang efektif melibatkan pendekatan tim multidisiplin. SOPK ditandai dengan adanya kelebihan hormon androgen, disfungsi ovulasi dan morfologi polikistik ovarium yang terlihat dari USG. Juga berkaitan dengan beberapa abnormalitas metabolik seperti resistensi insulin dan obesitas yang memainkan peran penting pada patofisiologi SOPK khususnya memberi dampak negatif pada fungsi ovarium dan infertilitas. Penanganan dapat dilakukan dengan berbagai modalitas mulai dari perubahan gaya hidup sampai terapi seperti pemberian obat-obatan dan operasi *minimally invasive*. Tujuan dari penulisan ini adalah untuk menjelaskan bahwa SOPK merupakan keadaan kronis yang bila tidak ditangani segera berpotensi untuk berdampak buruk terhadap kesehatan wanita jangka panjang. Dengan metode yang digunakan adalah dengan melakukan penelusuran kepustakaan terkait atas makalah-makalah ilmiah hasil penelitian maupun laporan kasus dan tinjauan kasus mengenai SOPK dan infertilitas. Dapat disimpulkan SOPK merupakan suatu keadaan yang banyak dialami wanita usia reproduksi. Datang dengan keluhan gangguan haid, sulit hamil maupun gejala hiperandrogenisme. Deteksi dini dan penanganan komprehensif lebih awal akan berdampak baik pada kesehatan wanita secara umum maupun kesehatan reproduksinya.

Kata kunci: Sindroma ovarium polikistik (SOPK), infertilitas

ABSTRACT: Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is a polygenic condition comes with various phenotype which is common in reproductive age women. PCOS potentially affect women's ability to get pregnant and also her quality of life. Effective management will need multidisciplinary approach. PCOS come with androgen excess, ovulatory dysfunction and polycystic morphology on ultrasound examination. PCOS also related with some metabolic abnormalities like insulin resistance and obesity which play important role on its pathophysiology especially negatively impact on ovarian function and infertility. Treatment could be done with several modalities such as medicine and minimally invasive surgical procedure. This review aimed to explain that PCOS is a chronic condition in which neglected has potency to alter women medical condition negatively. It can be concluded that PCOS is a common condition in reproductive age women. Appear with menstrual irregularities, infertility or clinical symptoms of hiperandrogenism. Early detection and comprehensive management are better to general and reproductive health respectively.

Key word: Polycystic ovarian syndrome (PCOS), infertility.

PENDAHULUAN

Latar belakang dari penelitian ini adalah bahwa sindroma ovarium polikistik (SOPK) merupakan masalah endokrinologi reproduktif yang sering terjadi dan sampai saat ini masih menjadi kontroversi. Sindroma ovarium polikistik (SOPK) atau *polycystic ovarium syndrome* (PCOS) merupakan kondisi kelainan hormonal (*endocrinopathy*) yang umum terjadi pada wanita usia reproduksi. Diagnosisnya didasarkan pada setidaknya ada dua kriteria sebagai berikut: hiperandrogenisme yang ditentukan oleh adanya kelebihan testosteron bebas atau hirsutisme, adanya disfungsi ovarium yang ditandai dengan adanya oligomenore atau amenore dan anovulasi kronis, terlihatnya morfologi spesifik polikistik ovarium dari pemeriksaan USG. Diagnosis juga membutuhkan eksklusi faktor-faktor lain yang terkait dengan kelebihan hormon androgen. Berdampak pada 5-10% wanita usia muda dan seringkali berakibat kesulitan untuk berhasil hamil (Norman RJ, dkk. 2004;180:132 – 37). Wanita dengan kondisi ini dapat

mengalami haid yang tidak teratur, pertumbuhan rambut yang tidak normal, dan ovarium yang mengandung kista-kista kecil.

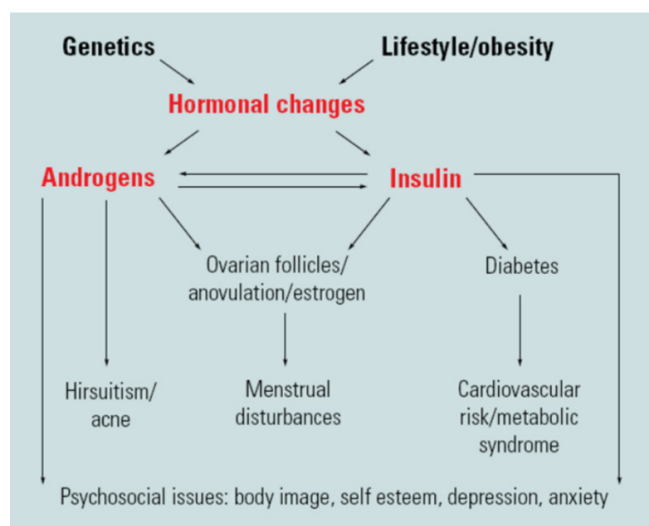
Gambaran klinis dan biokimia beragam, masih menjadi perdebatan apakah keadaan ini merupakan penyakit tunggal atau merupakan kumpulan gejala. Pada akhir-akhir ini semakin jelas bahwa SOPK bukan hanya penyebab tersering kejadian ovulasi dan hirsutisme namun juga berhubungan dengan gangguan metabolisme yang memiliki pengaruh penting dalam kesehatan wanita (Frank, 1995:333:853–61).

Kejadian SOPK dengan gejala klinis beragam dan memberikan gambaran angka yang bervariasi. Adam dkk, 1986 melaporkan bahwa pada penderita ovarium polikistik (OPK) yang didiagnosa secara sonografi, didapati 30% menderita amenorrhea, 75% dengan oligomenorrhea, dan 90% didapati adanya peningkatan konsentrasi kadar luteinizing hormon (LH) dan androgen (Hershlag dkk., 1996:837–45).

SOPK berdampak negatif pada kemampuan untuk hamil karena wanita yang mengalaminya tidak berovulasi atau melepaskan sel telur setiap bulan disebabkan oleh produksi hormon estrogen oleh ovarium. Karena ovulasi tidak terjadi secara teratur, siklus haid menjadi tidak teratur dan peningkatan kadar hormon seperti testosteron dapat berdampak terhadap kualitas oosit, menghambat ovulasi, mengarah pada resistensi insulin dan peningkatan risiko kelainan seperti diabetes gestasional.

Pada wanita yang mencoba untuk hamil, langkah pertama penanganan SOPK adalah perubahan gaya hidup, termasuk diet sehat dan berolahraga. Pengaturan makanan yang menunjukkan keberhasilan adalah dengan mengurangi karbohidrat yaitu pengurangan kadar glikemik. Olah raga yang dianjurkan pada pasien SOPK sedikitnya 30 menit kegiatan yang bersifat sedang minimal tiga kali seminggu.

Wanita yang masih mengalami ovulasi tidak teratur setelah perubahan gaya hidup mungkin membutuhkan penanganan fertilitas dengan obat-obatan untuk membantu terjadinya ovulasi. Terapi awal yang umum digunakan pada wanita dengan SOPK yang tidak berovulasi ialah pemberian Kломifen sitrat atau Letrozol. Obat-obat tersebut adalah *selective estrogen receptor modulator* (SERM).



Gambar 1. Etiologi dan tampilan klinis termasuk gangguan reproduksi, psikososial dan metabolik pada SOPK

Tujuan dari penulisan ini adalah untuk menjelaskan bahwa SOPK merupakan suatu keadaan yang dapat berlangsung lama dan bila tidak ditangani

dapat berpotensi untuk berdampak buruk terhadap kesehatan wanita jangka panjang baik dalam bentuk kesulitan memperoleh keturunan, gangguan haid maupun gangguan metabolik.

METODOLOGI PENELITIAN

Metode yang digunakan adalah dengan melakukan penelusuran kepustakaan terkait atas makalah-makalah ilmiah hasil penelitian maupun laporan kasus dan tinjauan kasus mengenai SOPK dan infertilitas.

PEMBAHASAN

Disfungsi Ovarium dan Infertilitas

Pada tahun 2002, dua juta wanita usia reproduktif di Amerika merupakan wanita infertil. Sedangkan di Indonesia, berdasarkan survei kesehatan rumah tangga tahun 1996, diperkirakan ada 3,5 juta pasangan (7 juta orang) yang infertil. Mereka disebut infertil karena belum hamil setelah setahun menikah.

Disfungsi ovarium biasanya tampil sebagai oligomenore/amenore yang mengikuti oligo-ovulasi/anovulasi kronis. Akan tetapi anovulasi yang berlangsung lama dapat menjadi perdarahan uterus disfungsi ovarium yang dapat menyerupai siklus haid normal. Kebanyakan pasien SOPK memiliki disfungsi ovarium dengan 70%-80% diantaranya mengalami oligomenore atau amenore. Diantara pasien yang datang dengan oligomenore 80%-90% akan terdiagnosis sebagai SOPK.

Menoragia dapat terjadi dengan adanya pengaruh estrogen tanpa keseimbangan dengan progesterone (*unopposed oestrogenic effect*) dan hiperplasia endometrium yang akan diperberat oleh peningkatan kadar estrogen pada obesitas. Umumnya dianjurkan sedikitnya empat siklus haid pertahun akan melindungi endometrium dari peningkatan risiko terjadinya hiperplasia endometrium yang dapat menuju kepada terjadinya keganasan endometrium. Wanita dengan haid teratur juga dapat didiagnosis dengan SOPK berdasarkan kriteria diagnostik yang lebih baru.

SOPK merupakan penyebab umum infertilitas karena anovulasi. Sekitar 90%-95% wanita datang ke klinik infertilitas dengan masalah anovulasi. Akan

tetapi sekitar 60% wanita dengan SOPK ternyata subur (berdasarkan kemampuan untuk berhasil hamil dalam 12 bulan), walaupun waktu untuk berhasil hamil seringkali memanjang.

Infertilitas dikatakan infertilitas primer jika sebelumnya pasangan suami istri belum pernah mengalami kehamilan. Sementara itu, dikatakan infertilitas sekunder jika pasangan suami istri gagal untuk memperoleh kehamilan setelah satu tahun pasca persalinan atau pasca abortus tanpa menggunakan kontrasepsi apapun (Prawirohardjo, 2011:424–423). Infertilitas dapat disebabkan oleh pihak istri maupun suami.

Sembilan puluh persen wanita SOPK yang disertai infertilitas mengalami kelebihan berat badan. Obesitas memperberat infertilitas, mengurangi keberhasilan penanganan infertilitas dan meningkatkan risiko keguguran. Terdapat perdebatan diantara para ahli mengenai batas indeks massa tubuh (IMT) yang sesuai untuk program hamil. Idealnya, berat badan sebaiknya dioptimalkan sebelum kehamilan.

Hiperandrogenisme

Tanda klinis dan biokimiawi dari kelebihan androgen pada SOPK merupakan hasil dari peningkatan sintesis dan pelepasan androgen ovarium. Peningkatan kadar *luteinizing hormone* (LH) dan insulin secara bersama-sama meningkatkan produksi androgen. Resistensi insulin mengarah kepada *hyperinsulinemia*, berkurangnya *sex hormone binding globuline* (SHBG), peningkatan testosteron bebas dalam sirkulasi dan secara bersama-sama *hyperandrogenism* dan *hyperinsulinemia* mengganggu perkembangan folikel.

Secara klinis hiperandrogenisme termasuk hirsutisme, perumbuhan jerawat dan adanya alopesia *male pattern*. Hirsutisme adalah pertumbuhan dan distribusi *male type terminal hair*. SOPK merupakan penyebab hirsutisme yang umum, terjadi pada sekitar 60% kasus, akan tetapi bervariasi pada ras yang berbeda dan derajat obesitas. Penilaian hirsutisme sebaiknya dilakukan menggunakan skoring system yang terstandar (*Ferriman-Gallwey score*).

Pertumbuhan jerawat terjadi pada sepertiga kasus dan tidak spesifik untuk kasus SOPK. *Alopesia androgenic* tidak sering terjadi pada kasus SOPK dan umumnya membutuhkan predisposisi familial. Tampilan lain hiperandrogenisme ialah virilisasi yaitu

adanya *clitoromegaly* yang terjadi dalam waktu singkat, memerlukan eksklusi penyebab hormonal lain termasuk tumor adrenal atau ovarium yang mensekresi androgen. Hiperandrogenisme biokimiawi terdapat pada kebanyakan pasien SOPK. Pengukuran androgen bebas dianjurkan sedangkan *dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEAS) dan androstenedion tidak diperlukan secara rutin.

Dislipidemia

Dislipidemia pada pasien SOPK dihubungkan dengan resistensi insulin yang umum dijumpai walaupun tidak semua wanita dengan SOPK mengalami resistensi insulin. Dislipidemia pada pasien SOPK adalah multifaktorial. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya dislipidemia pada pasien SOPK telah menjadi fokus penelitian kelompok kami selama beberapa tahun. Memahami alasan-alasan terjadinya dislipidemia memiliki potensi untuk mengurangi penyakit kardiovaskular, mengingat pentingnya dislipidemia sebagai penyebab utama aterosclerosis dan mengingat juga kemampuan kita untuk mencegah atau melawan perubahan aterosklerotik dan penyakit vaskular sebagai konsekuensinya.

Wanita dengan SOPK memiliki kelebihan androgen, resistensi insulin, paparan estrogen dalam jumlah bervariasi, dan banyak faktor lingkungan yang mana semua dapat mempengaruhi metabolisme lipid. Dislipidemia sering terjadi pada SOPK dengan meningkatnya kadar trigliserida dan rendahnya kadar *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C). Dislipidemia tidak tergantung status obesitasnya. Penyebab dislipidemia ternyata multifaktor. Resistensi insulin memegang peranan penting pada *lipolysis* dan berubahnya ekspresi enzim *lipoprotein lipase* dan *hepatic lipase*. Pemeriksaan untuk kondisi ini dilakukan dengan mengambil sampel darah puasa. Hal ini sangat penting karena kondisi ini dapat berlanjut menjadi penyakit kardiovaskular dikemudian hari.

Resistensi Insulin dan Metabolisme Glukosa Abnormal

Resistensi insulin muncul pada 50%-80% wanita dengan SOPK umumnya pada kelompok dengan kelebihan berat badan. Wanita yang langsing memiliki resistensi insulin yang lebih ringan. Abnormalitas spesifik pada metabolisme insulin yang

terdapat pada SOPK termasuk berkurangnya sekresi insulin, ekstraksi hepatik, terganggunya mekanisme supresi *gluconeogenesis* hepatik dan abnormalitas sinyal reseptor insulin.

Resistensi insulin merupakan hasil dari *hyperinsulinaemia* dengan efek yang kompleks dalam regulasi metabolisme lipid, sintesis protein dan pengaturan produksi androgen. Penyebabnya kompleks dan multifaktor terkait genetik dan lingkungan.

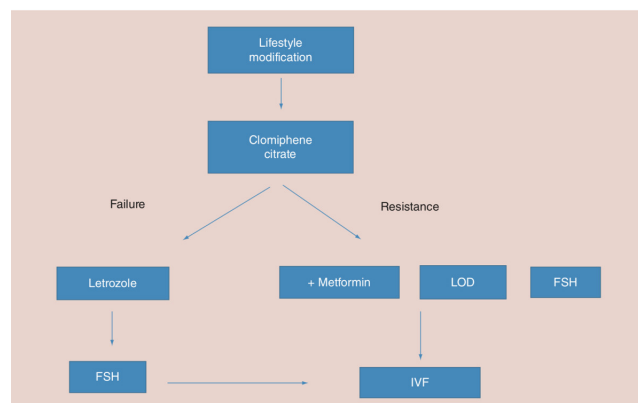
Wanita dengan SOPK juga mengalami metabolisme glukosa yang abnormal pada usia muda dan dapat berubah dari toleransi glukosa terganggu menjadi diabetes melitus (DM) tipe 2. Risiko terjadinya diabetes melitus gestasional (GDM) terkait juga dengan obesitas. Federasi diabetes internasional telah menyatakan bahwa SOPK merupakan faktor risiko penting yang tidak dapat dimodifikasi.

Penilaian SOPK

Tidak ada tes diagnostik tunggal untuk SOPK. Penelusuran dilakukan dengan memeriksa kadar hormon prolaktin dan *thyroid stimulating hormone* (TSH) untuk menyingkirkan kelainan lain juga pemeriksaan testosteron, SHBG dan androgen bebas untuk menilai status androgennya. Pemeriksaan lain meliputi USG pelvis untuk menilai morfologi ovarium dan ketebalan endometrium. Pemeriksaan *glucose tolerance test* dan profil lipid juga sebaiknya diperiksa. Kadar insulin sebaiknya tidak diperiksa dalam praktek sehari-hari karena variabilitas dan ketidak-akuratan pemeriksaan. Sindroma metabolik dan metabolisme glukosa abnormal memberi gambaran terbaik mengenai resistensi insulin yang mungkin terjadi pada penderita SOPK.

Penanganan SOPK

Edukasi dari sumber-sumber yang dapat dipercaya merupakan bagian penting untuk meminimalisir dampak morbiditas pada penyakit kronis seperti SOPK. Perubahan gaya hidup merupakan penanganan lini pertama pada wanita dengan SOPK yang kelebihan berat badan. Lebih lanjut lagi baiknya dilakukan pencegahan naiknya berat badan pada penderita SOPK baik yang *obese* maupun tidak. Pengurangan berat badan 5%-10% memberikan keuntungan klinis yang jelas terutama pada aspek fertilitasnya.



Gambar 2. Alur penanganan SOPK secara umum

FSH: *Follicle-stimulating hormone*; LOD: *Laparoscopic ovarian drilling*.

Tidak ada pengobatan ideal pada SOPK yang benar-benar menormalkan kembali gangguan hormonal dan menangani tampilan klinisnya. Pil kontrasepsi kombinasi memperbaiki *hyperandrogenism*, mengembalikan regularitas haid dan melindungi endometrium. Mekanisme kerjanya adalah meningkatkan produksi protein-protein dalam hepar seperti SHBG yang akan mengurangi kadar androgen bebas yang bersirkulasi, bahkan dengan dosis yang rendah. Mekanisme penting ini hanya terjadi pada penggunaan pil kontrasepsi yang mengandung estrogen. Ada studi yang menyatakan bahwa pil KB kombinasi meningkatkan resistensi insulin dan memperburuk toleransi glukosa. Penelitian-penelitian tersebut ternyata tidak konklusif dengan data yang saling bertentangan.

Insulin Sensitisers

Insulin sensitisers seperti metformin memperbaiki resistensi insulin. Umumnya terapi medis bertujuan memperbaiki gejala dan sebaiknya tidak digunakan sebagai pengganti perubahan gaya hidup. Metformin memainkan peran yang semakin penting dalam penanganan SOPK, memperbaiki tampilan klinis seperti ovulasi, keteraturan siklus haid dan juga hirsutisme dengan efek positif pada metabolisme. Metformin tidak terbukti menurunkan berat badan walaupun berperan untuk mencegah kenaikan berat badan. Pada kasus infertilitas peranan metformin masih kontroversial. Berperan juga dalam mengurangi risiko hiperstimulasi dengan penggunaan obat stimulasi ovarium pada program hamil. Penggunaan metformin lebih ditoleransi bila dimulai dari dosis 500 mg ditingkatkan selama beberapa minggu dan bulan sampai mencapai dosis 2 g perhari

untuk mengurangi efek samping mual dan muntah pada penggunaannya.

Aromatase Inhibitors

Aromatase inhibitors (AI) telah banyak digunakan sebagai alternatif pengganti *clomiphene citrate* (CC) untuk induksi ovulasi. CC memiliki beberapa kerugian baik secara klinis maupun farmakologi, ketidak-sesuaian yang terjadi antara angka ovulasi dan kehamilan terlihat sebagai akibat efek anti-estrogenik dari CC pada endometrium dan mukus serviks, dan waktu paruhnya yang panjang berakibat pada deplesi reseptor estrogen dan gangguan mekanisme umpan balik pada aksis hipotalamus-hipofisis. Gangguan ini mengakibatkan peningkatan kadar FSH yang dapat menyebabkan perkembangan beberapa folikel dan juga ovulasi sehingga dapat meningkatkan risiko kehamilan multipel.

AI menghambat perubahan androgen menjadi estrogen pada folikel ovarium, jaringan perifer dan juga otak. Penurunan aktivitas estrogen membebaskan hipotalamus-hipofisis dari umpan balik negatif, sehingga memungkinkan peningkatan sekresi FSH. Karena AI waktu paruhnya pendek dan tidak punya efek pada reseptor estrogen, mekanisme umpan balik sentral tetap berlangsung baik dan saat folikel dominan bertumbuh dan kadar estrogen naik, umpan balik negatif tetap terjadi. Hal ini mengakibatkan penekanan FSH dan folikel yang lebih kecil mengalami atresia, sehingga hanya satu folikel dominan yang lanjut bertumbuh dan berovulasi. Letrozol merupakan AI yang paling umum digunakan untuk induksi ovulasi, diberikan dalam dosis antara 2.5-7.5 mg perhari selama 5 hari dimulai hari ketiga dari siklus haid.

Laparoscopic Ovarian Drilling

Laparoscopic ovarian drilling (LOD) merupakan versi moderen dari insisi baji ovarium (*ovarian wedge resection*) yang diperkenalkan tahun 1930an oleh Stein dan Leventhal untuk menangani wanita SOPK yang infertil. Insisi baji ovarium sebelumnya dianggap sebagai standar baku emas penanganan untuk induksi ovulasi, tetapi kemudian ditinggalkan karena banyak menyebabkan perlengketan pelvik pasca operasi juga karena mulai diperkenalkannya obat-obat untuk induksi ovulasi. Perkembangan operasi *minimally invasive* telah mengubah intervensi operatif pada SOPK, tahun 1984 LOD pertama kali

diperkenalkan oleh *Halvard Gjonnaess*. LOD bekerja dengan merusak sebagian folikel dan stroma ovarium yang mengakibatkan penurunan kadar androgen dan inhibin baik lokal maupun sistemik, diikuti oleh peningkatan kadar FSH, mendorong pertumbuhan folikel dan ovulasi.

Umumnya LOD menggunakan kauterisasi monopolar, bipolar atau laser dengan hasil yang sebanding. Prosedurnya dilakukan dengan 3-8 tusukan diatermi pada tiap ovarium dengan diameter 3 mm dan kedalaman 3-4 mm. Karena kekuatiran terhadap terjadinya perlengketan pelvik dan berkurangnya cadangan ovarium, maka dilakukan beberapa modifikasi. Armar dkk melakukan 4 tusukan dengan kekuatan listrik yang rendah, melaporkan ovulasi yang baik dengan angka kehamilan 86%.

Setelah tindakan LOD terjadi penurunan kadar serum LH dan testosteron tanpa perubahan berarti pada kadar serum FSH. Androstenedion, rasio LH/FSH dan DHEAS juga berkurang sementara kadar SHBG meningkat. Saat ini LOD dianjurkan sebagai terapi lini kedua pada SOPK yang resisten CC.

Follicle Stimulating Hormone (FSH)

Pada wanita yang mengalami infertilitas karena SOPK, apabila mengalami resisten atau kegagalan CC, untuk terapi lini kedua juga dapat menggunakan *gonadotropins* eksogen. Pada SOPK kadar FSH serum biasanya rendah, jadi dapat digunakan *gonadotropins* eksogen untuk meningkatkan kadarnya untuk dapat menstimulasi pertumbuhan folikel. Dengan adanya multipel folikel pada SOPK dosis gonadotropin konvensional biasanya berhubungan dengan tingginya kejadian *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS) dan kehamilan multipel. Tetapi penggunaan terapi gonadotropin dosis rendah terbukti efektif menginduksi ovulasi monofolikel.

PENUTUP

Kesimpulan

SOPK merupakan kondisi yang kompleks pada wanita dengan tampilan gangguan pada aspek psikologi, reproduksi dan metabolik. Merupakan keadaan yang bersifat kronis dengan manifestasi yang dapat muncul sepanjang usia kehidupan. *Hyperandrogenism* dan resistensi insulin memberi sumbangan

pada patofisiologi SOPK. Walaupun terdapat perbedaan tampilan klinis SOPK, terdapat beberapa upaya yang dapat dilakukan untuk memperbaiki manifestasi klinis dan biokimiawi SOPK.

Tiap dokter harus mampu memilih terapi yang paling sesuai sehubungan dengan beratnya kondisi klinis dan infertilitasnya. Adanya kelebihan berat badan harusnya mengindikasikan adanya kebutuhan terapi spesifik untuk penurunan berat badan.

Saran-Saran

Wanita usia reproduksi yang mengalami gejala-gejala seperti haid tidak teratur, kelebihan berat badan, pertumbuhan jerawat, hirsutisme sebaiknya segera memeriksakan diri untuk kepentingan penegakan diagnosis secara dini. Penanganan SOPK secara dini sangat baik untuk mencegah komplikasi lanjut seperti penebalan endometrium yang dapat mengarah kepada keganasan.

DAFTAR PUSTAKA

- Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR: *Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients*. J Clin Endocrinol Metab 2004.
- Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS: *Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients*. Hum Reprod 1995.
- Frank S. *Polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med 1995.
- Hershlag A, Peterson CM. *Polycystic ovarian syndrome*. In: Novak's Gynecology, Berek JS editor. William & Wilkins, New York, 1996
- Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. *Polycystic ovary syndrome*. Med J Aust 2004.
- Prawirohardjo, S. Mohammad, A., A. Baziad, P. Prabowo. *Ilmu Kandungan*. Bina Pustaka. Jakarta. 2011.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome Society*. Fertil Steril 2004.
- Vrbikova J, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sindelka G, Hill M, Fanta M, Vondra K, Skrha J: *Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 2004.
- Teede H, Hutchison SK, Zoungas S: *The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome*. Trends Endocrinol Metab 2007.