

Síndrome dos ovários policísticos e doença hepática gordurosa não alcoólica: o que sabemos?

Fernando Henrique Amorim de Melo Pinto^{1*}, Mateus Jorge Nardelli¹, Maria Luiza Cândido Elias¹, Bruno Campos Santos¹, Claudia Alves Couto¹, Ana Luiza Lunardi Rocha¹, Luciana Costa Faria¹

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos é a desordem endócrina mais comum em mulheres na idade reprodutiva. É constituída por um espectro de apresentações clínicas e está associada à obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica e inflamação crônica de baixo grau. Frequentemente, está associada a outras doenças metabólicas. A doença hepática gordurosa não alcoólica, por sua vez, é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica, também inserida em um contexto de disfunções metabólicas e associa-se à síndrome dos ovários policísticos. Objetiva-se, neste trabalho, fazer uma revisão dessas duas enfermidades e apontar a relação entre elas.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico; Fígado gorduroso não alcoólico; Hiperandrogenismo; Resistência à insulina; Síndrome metabólica.

ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome (POS) is the most frequent endocrinopathy among women in reproductive age. It represents a spectrum of clinical presentations and associates with obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and persistent low-grade inflammation. It is frequently associated with other metabolic diseases. Non-alcoholic fatty liver disease is considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. It is also a part of many metabolic dysfunctions and, therefore, it is related to the POS. The following paper aims to review both entities by correlating them.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Non-alcoholic fatty liver; Hyperandrogenism; Insulin resistance; Metabolic syndrome.

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

* Autor correspondente: 12fernandoamorim@gmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) foi descrita por Stein-Leventhal, em 1935¹, referindo-se à associação entre amenorreia e a forma policística dos ovários. Sua prevalência varia de acordo com os critérios diagnósticos utilizados, sendo estimada entre 6-16%²⁻⁹ em mulheres em idade fértil, sendo a endocrinopatia mais comum neste grupo.

Alguns fatores são relacionados à SOP, podendo ser organizados em dois grupos: (1) pré-natais – meninas nascidas de gestantes com excesso de peso, virilização congênita e baixo peso ao nascer; e (2) pós-natais/ infância tardia – pubarca precoce, puberdade precoce atípica central, obesidade, acantose nigricans e síndrome metabólica^{1,10}.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da SOP ainda não foi completamente esclarecida. A história familiar é um importante fator de risco, de modo que tem origem oligo ou poligênica, cujo padrão de dominância ainda não foi esclarecido^{1,10}. O padrão genético apresenta-se diferente em portadoras de SOP obesas e não obesas. Há, ainda, fatores relacionados a suas principais manifestações, a saber: anovulação crônica, excesso de androgênios, resistência à insulina (RI) e hiperinsulinemia^{11,12}.

Na SOP, há menor sensibilidade hipotalâmica ao feedback realizado pelo estrogênio e progesterona ovarianos, com resistência dos neurônios secretores de hormônio gonadotrófico (GnRH) à regulação inibitória da progesterona, o que prolonga os pulsos de hormônio luteinizante (LH)¹¹⁻¹⁴. Pode-se justificar tal fato pela menor expressão dos receptores de progesterona locais em consequência aos elevados níveis de testosterona.

Com isso, a paciente apresenta ciclos anovulatórios, o que estimula ainda mais a produção de GnRH. Assim, há um aumento da relação LH/FSH.

O aumento dos níveis de LH estimula as células da teca a produzirem mais precursores androgênicos, principalmente a testosterona.

A baixa produção do hormônio folículo-estimulante (FSH)¹³ interfere na expressão da aromatase (enzima responsável pela conversão de androgênios em estradiol), diminuindo esta conversão e permitindo, assim, que haja aumento substancial dos níveis de androgênios.

Além disso, com a diminuição dos níveis de FSH, não há estímulo suficiente para que o desenvolvimento folicular aconteça normalmente. O folículo não chega ao estágio de maturação completa, estacionando em estágios

intermediários, o que confere ao ovário a morfologia policística¹⁵.

Com o impedimento da maturação completa dos folículos, a ovulação regular fica prejudicada, levando a ciclos anovulatórios. Esse processo justifica a manifestação clínica de atraso menstrual com ciclos longos, oligomenorreia e infertilidade.

Papel da insulina na SOP

Em condições normais, a insulina tem papéis no metabolismo basal, como a captação de glicose pelo músculo e adipócitos, além de inibir a gliconeogênese hepática e a lipólise. Entretanto, a SOP costuma cursar com RI. Assim, a captação prejudicada de glicose sérica e a ausência de inibição da gliconeogênese implica em aumento da glicemia. Como a lipólise também não é mais inibida com eficácia, ocorre aumento na circulação de ácidos graxos livres^{1,16,17}.

A hiperinsulinemia crônica contribui para a falência das células beta-pancreáticas e, assim, para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{1,16,17}.

A insulina tem importante papel no aumento da produção de androgênios, pois amplifica a atividade do LH nas células da teca e inibe a síntese da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) no fígado, acarretando maior quantidade de testosterona livre – sua porção biologicamente ativa^{1,16-18}.

Acredita-se que a RI possa ser justificada por defeitos na transdução do sinal pelo receptor da insulina. Um deles seria sua fosforilação pela serina, interferindo também com a atividade da P450c17, enzima-chave na produção de androgênios, o que resultaria em aumento da sua síntese^{16,17}.

Por conseguinte, há exacerbação do efeito periférico dos androgênios sobre os folículos pilosos e sebáceos, justificando a clínica do hiperandrogenismo – hirsutismo, acne, pele oleosa e, em casos mais graves, sinais de virilização com clitoromegalia e alopecia androgênica. Os hormônios relacionados a esse processo são a testosterona e a di-hidrotestosterona (sintetizada no folículo piloso sob ação da 5-alfa-redutase sobre a testosterona)^{16,17}.

DIAGNÓSTICO

A SOP é um diagnóstico de exclusão, sendo necessária a avaliação de outras causas de hiperandrogenismo e anovulação. Os Critérios de Rotterdam são os mais empregados atualmente e, segundo os mesmos, a paciente deve apresentar dois dos três seguintes: oligomenorreia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ultrassonográfica de policistose ovariana⁸.

A oligomenorreia caracteriza-se por ausência de menstruação por, pelo menos, 90 dias ou a ocorrência de menos de nove ciclos menstruais em um ano¹⁹.

O hiperandrogenismo clínico é diagnosticado com base no Índice de Ferriman-Galleway. Avaliam-se nove áreas corporais, cada uma podendo pontuar de zero (ausência de pelos) a quatro (crescimento acentuado) pontos. O diagnóstico é dado quando o índice é igual ou superior a oito²⁰.

O hiperandrogenismo laboratorial pode ser confirmado com a dosagem da testosterona total acima de 90 ng/dL ou pelo cálculo do índice de androgênios livres aumentado:

Testosterona total (nmol/L)
_____ × 100
SHBG (nmol/L)
Valor de referência: 5,5-11,2 (sendo o fator de correção: testosterona total ng/dL × 0,0347 = nmol/L).

O valor de testosterona livre não é utilizado, pois há variação entre os tipos de ensaios laboratoriais, e não há padronização de valores de referência para mulheres^{15,16}.

Os critérios ultrassonográficos padronizados foram alterados em 2018 segundo as recomendações da American Society for Reproductive Medicine (ASRM)/European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), e são compostos por: presença de 20 ou mais folículos com diâmetro médio de 2 a 9 mm e/ou volume ovariano total maior ou igual a 10 cm³ (exceto se houver cisto funcional; neste caso, deve-se repetir o exame no ciclo seguinte), em um ou ambos ovários. Tal alteração se explica pela melhora na qualidade dos equipamentos de ultrassom (US), assim o padrão de normalidade que era de 12 folículos antrais foi ajustado para 20²¹.

Como o diagnóstico de SOP é de exclusão, é mandatório o diagnóstico diferencial com as seguintes doenças¹⁹:

1. Disfunção tireoidiana;
2. Hiperprolactinemia;
3. Tumor produtor de androgênio;
4. Tumor adrenal;
5. Hiperplasia adrenal congênita.

INVESTIGAÇÃO DAS REPERCUSSÕES METABÓLICAS

A SOP é um distúrbio endócrino-metabólico e pode apresentar repercussões em diferentes sistemas.

Pode precipitar o esgotamento das células beta-pancreáticas, acarretando a intolerância à glicose e, por fim, DM2. Para a avaliação da RI, utiliza-se o índice de produto de acumulação lipídica (LAP). Na paciente com SOP, a RI é dada pelo $LAP \geq 34,5$. O LAP é calculado por: $[\text{circunferência abdominal (cm)} - 58] \times \text{triglicérides (mmol/L)}$. Alguns autores consideram a RI quando o escore de HOMA-IR for superior a três, porém há controvérsias quanto a utilização deste escore¹⁶⁻¹⁸. A RI pode se manifestar clinicamente por acantose nigricans e hiperqueratose.

As mulheres normoglicêmicas devem realizar o teste de tolerância oral a glicose (TOTG) a cada dois anos. Aquelas com glicemia de jejum alterada devem realizá-lo anualmente, para rastreio de DM2. A escolha do TOTG deve-se a sua maior sensibilidade na detecção de alteração dos níveis glicêmicos quando comparado à glicemia de jejum e à hemoglobina glicada nessa população^{17,18}.

A dislipidemia também é frequente nas pacientes com SOP. O perfil lipídico mais frequente consiste na redução do colesterol de alta densidade (HDL) e aumento dos triglicérides (TGL), sendo esse o perfil mais aterogênico^{8,22-25}.

A síndrome metabólica (SM) deve ser investigada, pois a SOP pode ser considerada a manifestação ginecológica da SM. A síndrome está associada a maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares^{16,18}. O diagnóstico pode ser estabelecido quando ocorrem três dos cinco critérios (segundo o Adult Treatment Panel [ATP] III): circunferência abdominal > 88 cm; HDL < 50 mg/dL; TGL > 150 mg/dL; pressão arterial > 135/85 mmHg ou uso de anti-hipertensivos; glicemia jejum superior a 100 mg/dL^{26,27}.

Por fim, há associação entre a SOP e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), sendo importante também sua avaliação nessa população.

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pela deposição de lipídios no citoplasma dos hepatócitos (> 5% do peso ou volume do órgão) de pacientes que não apresentam história prévia de ingestão alcoólica significativa²⁸⁻³⁰. Essa deposição lipídica recebe o nome de esteatose hepática.

A DHGNA é uma entidade que abrange um espectro que se manifesta desde esteatose simples (ESNA) até esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), caracterizada, além da esteatose, pela presença de balonização dos hepatócitos, inflamação e fibrose, com potencial progressão para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular³¹.

Sua prevalência é estimada em 6% a 35% da população mundial³², e sua ocorrência associa-se fortemente à obesidade, diabetes mellitus, RI e SM³³. Estudos prévios estimam que a DHGNA acometa aproximadamente 75% dos obesos, e a EHNA, mais de 20% desta população³⁴.

Como compartilha fatores de risco comuns à SOP – supracitados –, a DHGNA é uma comorbidade importante nesse grupo. Essa associação entre elas já foi fortemente evidenciada em estudos anteriores; RI e obesidade são os principais fatores que se correlacionam com sua ocorrência concomitante³⁵.

A RI recebe destaque nesse contexto, pois é observada em 50% a 80% das pacientes que apresentam concomitância de SOP e DHGNA, tanto em obesas como eutróficas. A SM, que abrange a RI em seus critérios diagnósticos, tem prevalência de aproximadamente 50% em mulheres com SOP³⁶ e autores consideram que se manifesta no fígado na forma de DHGNA³⁵.

A DHGNA, geralmente, tem bom prognóstico e curso benigno, com risco inferior a 4% de evolução para a cirrose. A EHNA, por sua vez, apresenta risco de progressão para hepatopatia crônica fibrosante de 20% em 20 anos. A SM é fator de risco estabelecido de fibrose hepática na DHGNA³³.

Assim, torna-se relevante avaliar a ocorrência de fibrose hepática na população com DHGNA, principalmente nos pacientes com SM como comorbidade³⁷. O padrão-ouro para diagnóstico da DHGNA ainda é a biópsia hepática, embora apresente maior custo e riscos³⁸. Pode-se, porém, alternativamente, utilizar escores preditores de fibrose (como o FIB-4 e o NAFLD Score) e da elastografia hepática transitória para prever a fibrose hepática e indicar a biópsia hepática, quando necessária³⁷.

TRATAMENTOS

O pilar de todo o tratamento deve ser a mudança no estilo de vida (MEV), objetivando perda de peso de 5-10% e atividade física por 150 minutos distribuídos ao longo da semana. A mudança nos hábitos alimentares é de suma importância e deve-se pautar por uma dieta rica em frutas, vegetais, fibras, carnes magras, peixes e produtos com baixo teor de gordura³⁹.

Tratamentos Específicos

1. Dislipidemia: mudança no estilo de vida associado ao uso de estatinas, caso apenas MEV não seja suficiente para que a paciente alcance as metas lipídicas. Segundo o guideline da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos, a

meta do LDL deve ser abaixo de 100 mg/dL e o colesterol não HDL inferior a 130 mg/dL⁴⁰⁻⁴³.

2. Metformina: É uma biguanida sensibilizadora à insulina. Deve ser indicada para todas as pacientes com glicemia de jejum alterada ou TOTG indicando intolerância a glicose. Pode ser considerada em pacientes normoglicêmicas, porém com RI evidente e que não responderam a MEV. Dentre os principais benefícios estão: aumento da ovulação, aumento da taxa de nascidos vivos, melhora do hiperandrogenismo laboratorial e diminuição da insulinemia de jejum⁴⁴⁻⁴⁶.
3. Infertilidade: Antes que se inicie tratamento farmacológico, são necessárias a adesão à MEV e a investigação de outras possíveis causas de infertilidade ou causas que possam contraindicar o método farmacológico, tais como fatores masculinos, uterinos ou tubários. As principais drogas utilizadas na indução farmacológica da ovulação são as antiestrogênicas, inibidores da aromatase e gonadotrofinas, podendo-se combiná-las. O mais comum é utilizar o citrato de clomifeno entre o 2º e 5º dia após o início do fluxo menstrual. Em seguida, realiza-se uma ultrassonografia transvaginal entre os dias 11 e 14 do ciclo. Caso haja resposta ovariana, orienta-se coito regular, diário ou em dias alternados, a partir do décimo dia do ciclo. Ao clomifeno, pode ser associada a metformina visando o aumento das chances de ovulação^{39,47,48}. A última opção no tratamento da infertilidade consiste na fertilização in vitro^{46,49}.
4. Manifestações androgênicas: Sempre iniciar com MEV. Caso não seja suficiente, deve-se iniciar contraceptivos orais combinados e reavaliar melhora em 6 meses. Em caso de melhora insatisfatória, deve-se associar antiandrógenos. Em casos graves, pode-se associar a espironolactona^{16,50-53}.

REFERÊNCIAS

1. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea Associated with Bilateral Polycystic Ovaries. *Am J Obst Gynecol*. 1935; 29(2):181-91.
2. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots L, Azziz R. Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Met*. 1998; 83(9):3078-82.

3. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Bergiele A, Filandra F, Tsianateli T, Spina G, et al. A Survey of the Polycystic Ovary Syndrome in the Greek Island of Lesbos: Hormonal and Metabolic Profile. *J Clin Endocrinol Met.* 1999; 84(11):4006-11.
4. Michelmore K, Balen A, Dunger D, Vessey M. Polycystic Ovaries and Associated Clinical and Biochemical Features in Young Women. *Obst Gynecol Surv.* 2000; 55(8):494-6.
5. Asunción M, Calvo R, San Millán J, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale H. A Prospective Study of the Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Caucasian Women from Spain. *J Clin Endocrinol Met.* 2000; 85(7):2434-8.
6. Azziz R, Woods K, Reyna R, Key T, Knochenhauer E, Yildiz B. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *J Clin Endocrinol Met.* 2004; 89(6):2745-9.
7. Melo A, Vieira C, Barbieri M, Rosa-e-Silva A, Silva A, Cardoso V, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod.* 2010; 25(8):2124-31.
8. Fauser B, Tarlatzis B, Rebar R, Legro R, Balen A, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fert Ster.* 2012; 97(1):28-38.e25.
9. Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz B. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016; 31(12):2841-55.
10. Kazer R, Kessel B, Yen S. Circulating Luteinizing Hormone Pulse Frequency in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Met.* 1987; 65(2):233-6.
11. Foeking E, Szabo M, Schwartz N, Levine J. Neuroendocrine Consequences of Prenatal Androgen Exposure in the Female Rat: Absence of Luteinizing Hormone Surges, Suppression of Progesterone Receptor Gene Expression, and Acceleration of the Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator. *Biol Reprod.* 2005; 72(6):1475-83.
12. Nestler J, Powers L, Matt D, Steingold K, Plymate S, Rittmaster R, et al. A Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Obese Women with the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Met.* 1991; 72(1):83-9.
13. Daniels T, Berga S. Resistance of Gonadotropin Releasing Hormone Drive to Sex Steroid-Induced Suppression in Hyperandrogenic Anovulation. *J Clin Endocrinol Met.* 1997; 82(12):4179-83.
14. Pastor C, Griffin-Korf M, Aloï J, Evans W, Marshall J. Polycystic Ovary Syndrome: Evidence for Reduced Sensitivity of the Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator to Inhibition by Estradiol and Progesterone. *J Clin Endocrinol Met.* 1998; 83(2):582-90.
15. Ehrmann D. Polycystic Ovary Syndrome. *New Engl J Med.* 2005; 352(12):1223-36.
16. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(4):P1-P29.
17. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endoc Rev.* 2012; 33(6):981-1030.
18. Jones M, Brower M, Xu N, Cui J, Mengesha E, Chen Y, et al. Systems Genetics Reveals the Functional Context of PCOS Loci and Identifies Genetic and Molecular Mechanisms of Disease Heterogeneity. *PLOS Genetics.* 2015; 11(8):e1005455.
19. Yildiz B. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Met.* 2008; 4(5):294-300.
20. Dewailly D, Lujan M, Carmina E, Cedars M, Laven J, Norman R, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2013; 20(3):334-52.
21. Nestler J. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. *New Engl J Med.* 2008; 358(1):47-54.
22. Kahn H. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardio Disord.* 2005; 5(1).
23. Spritzer P. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58(2):182-7.

24. Wiltgen D, Benedetto I, Mastella L, Spritzer P. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009; 24(7):1726-31.
25. Bargiota A, Diamanti-Kandarakis E. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3(1):27-47.
26. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afune Neto A, et al. Atualização sa Diretriz Brasileira se Dislipidemias w Prevenção sa Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109(1).
27. de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health.* 2013; 13(1).
28. Sanyal A. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002; 123(5):1705-25.
29. Cordeiro A, Pereira S, Saboya C, Ramalho A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Relationship with Metabolic Syndrome in Class III Obesity Individuals. *BioMed Res Int.* 2015; 2015:1-7.
30. Ferolla S. Probiotics as a complementary therapeutic approach in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2015; 7(3):559.
31. Corrado R, Torres D, Harrison S. Review of Treatment Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Med Clin North Am.* 2014; 98(1):55-72.
32. Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alim Pharm Therap.* 2011; 34(3):274-85.
33. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1):73-84.
34. Lazo M, Clark J. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective. *Sem Liver Dis.* 2008; 28(4):339-50.
35. Chen M, Ho H. Hepatic manifestations of women with polycystic ovary syndrome. *Best Prac Res Clin Obst Gynaec.* 2016; 37:119-28.
36. Yilmaz M, Bukan N, Demirci H, Öztürk Ç, Kan E, Ayvaz G, et al. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25(4):246-252.
37. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2017; 67(1):328-57.
38. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Diehl A, Brunt E, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012; 55(6):2005-23.
39. Welt C, Carmina E. Lifecycle of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): From In Utero to Menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4629-38.
40. Jellinger P, Handelsman Y, Rosenblit P, Bloomgarden Z, Fonseca V, Garber A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *End Pract.* 2017; 23(Sup 2):1-87.
41. Moran L, Hutchison S, Norman R, Teede H. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev;* 2011.
42. Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Dale P, Løvik A, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1995; 44(5):611-6.
43. Miettinen T. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res.* 1982; 23(3):466-73.
44. Fulghesu A, Romualdi D, Di Florio C, Sanna S, Tagliaferri V, Gambineri A, et al. Is there a dose-response relationship of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome? Results from a multicentric study. *Hum Reprod.* 2012; 27(10):3057-66.
45. Goodman N, Cobin R, Futterweit W, Glueck J, Legro R, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part 1. *Endoc Pract.* 2015; 21(11):1291-300.
46. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international

- evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33(9):1602-18.
47. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fert Ster.* 2013; 100(2):341-8.
48. Balen A, Morley L, Misso M, Franks S, Legro R, Wijeyaratne C, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(6):687-708.
49. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008; 23(3):462-77.
50. van Vloten W, van Haselen C, van Zuuren E, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis.* 2002; 69(4 Suppl):2-15.
51. Batukan C, Muderris I, Ozcelik B, Ozturk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynec Endocrinol.* 2007; 23(1):38-44.
52. Swiglo B, Cosma M, Flynn D, Kurtz D, LaBella M, Mullan R, et al. Antiandrogens for the Treatment of Hirsutism: A Systematic Review and Metaanalyses of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(4):1153-60.
53. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fert Ster.* 2018; 110(3):364-79.
54. Rocha A, Faria L, Guimarães T, Moreira G, Cândido A, Couto C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2017; 40(12):1279-88.
55. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Crisosto N, Pérez V, et al. Early Metabolic Derangements in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12):4637-42.
56. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburú B, Maliqueo M, Ladrón de Guevara A, et al. Metabolic and Reproductive Features before and during Puberty in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(6):1923-30.
57. Xita N, Tsatsoulis A. Fetal Programming of Polycystic Ovary Syndrome by Androgen Excess: Evidence from Experimental, Clinical, and Genetic Association Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5):1660-6.
58. Dumesic D, Oberfield S, Stener-Victorin E, Marshall J, Laven J, Legro R. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endoc Rev.* 2015; 36(5):487-525.
59. Schwimmer J, Khorram O, Chiu V, Schwimmer W. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fert Ster.* 2005; 83(2):494-7.