

Zespół policystycznych jajników – przegląd wytycznych, miejsce ultrasonografii w rozpoznawaniu PCOS

Polycystic ovary syndrome – analysis of guidelines, and the role of ultrasound examination in the diagnosis of PCOS

© GinPolMedProject 4 (18) 2010

Artykuł poglądowy/Review article

JOANNA SZYMKOWIAK, LIDIA HIRNLE

II Klinika Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii, Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. n. med. Mariusz Zimmer prof. AM

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Joanna Szymkowiak

II Klinika Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii, Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Dyrekcyjna 7, Wrocław

tel. kom. 0695594505, e-mail: aciuniasz@wp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count	2391/2948
Tabele/Tables	0
Ryciny/Figures	0
Piśmiennictwo/References	47

Received: 13.07.2010

Accepted: 09.09.2010

Published: 08.12.2010

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest jedną z częstszych endokrynopatii występujących u kobiet w wieku rozrodczym. Cechami PCOS są: podwyższony poziom męskich hormonów płciowych (hiperandrogenizm), rzadsze niż w populacji kobiet zdrowych występowanie jajczkowania (oligoowulacja) lub jego brak oraz charakterystyczny obraz jajników w badaniu USG. Rozpoznanie można postawić, po wykluczeniu innych zespołów w przebiegu, których dochodzi do wzrostu poziomu androgenów (cyt.). PCOS powiązany jest z wyższym niż w populacji ogólnej ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego, cukrzycy typu II, schorzeń sercowo-naczyniowych oraz raka gruczołowego endometrium. Schorzenie to może prowadzić do wystąpienia powikłań w przebiegu ciąży, w tym w głównej mierze poronień, nadciśnienia indukowanego ciążą, stanu przedzucawkowego oraz cukrzycy ciężarnych. Ultrasonografia jest najpowszechniej wykorzystywaną metodą służącą ocenie budowy jajników u pacjentek z podejrzeniem PCOS. Najczęściej ocenianymi parametrami w badaniu USG są objętość jajnika i liczba zawartych w nim pęcherzyków. USG trójwymiarowe cechuje się większą dokładnością pomiaru niż standardowe obrazowanie dwuwymiarowe. Wydaje się, iż komputerowe programy obliczeniowe takie jak VOCAL (virtual organ computer-aided analysis) czy Sono AVC (sonographic automated volume count) okażą się przydatne w szacowaniu objętości zarówno całego jajnika, jego zrębu, jak i zawartych w nim pęcherzyków. Terapia PCOS jest nieco odmienna w zależności od tego czy leczenie ma na celu wywołanie cykli owulacyjnych i zajście w ciążę czy też zmniejszenie nasilenia objawów i składają się na nie redukcja masy ciała, stosowanie preparatów estrogenowo-progesteronowych, metforminy, cytrynianu klomifenu oraz leczenie chirurgiczne z zastosowaniem laparoskopii.

Słowa kluczowe: endokrynopatia, hiperandrogenizm, oligoowulacja, ultrasonografia trójwymiarowa

Summary

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathy among women in the reproductive age. Features of PCOS are : elevated level of male hormones (hyperandrogenism), oligoovulation or anovulation and the characteristic appearance of ovaries in ultrasound examination. PCOS can be diagnosed after elimination of other syndromes with hyperandrogenism. PCOS is also related with higher than in general population risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus type II, cardiovascular diseases and endometrial carcinoma. This disease may also lead to appear some complications during pregnancy mainly to

miscarriages, pregnancy induced hypertension (PIH), preeclampsia and gestational diabetes mellitus. Ultrasound examination is the most widely used method for evaluation of the ovarian morphology in case of patients with manifestations of PCOS. The most often evaluated parameters during ultrasound examination of ovary are the volume of ovary and the number of follicles inside the ovary. The three-dimensional ultrasonography enables greater accuracy of the measurement than the standard two dimensional method.

It is highly probable that the new computer programmes for calculating like VOCAL or Sono AVC will be very useful for the measurement of the volume of whole ovary, stroma of ovary and follicles. Therapy of PCOS differs depending on the result the patient and physician want to achieve – ovulatory cycles and pregnancy or just reduction of the symptoms. Methods of treatment are reduction of the body weight, therapy with estrogen-progesterone, metformine, clomiphene citrate and surgical treatment mainly laparoscopic.

Key words: endocrinopathy, hyperandrogenism, oligoovulation, three-dimensional ultrasonography

WSTĘP

W 1721 roku Vallisneri pisał o „młodej zamężnej wieśniaczce, umiarkowanie otyłej i nieplodnej z powiększonymi obydwoma jajnikami, o nierównej, połyskliwej i białawej powierzchni” – jest to pierwszy znany opis PCOS. [1]. Kolejne doniesienie pojawia się w 1844 roku i pochodzi od Chereau, który opisuje zmiany stwardnieniowo-torbielowate jajników [1]. W 1935 roku, Stein i Leventhal opisali po raz pierwszy, zespół policystycznych jajników, na podstawie badań 7 kobiet z brakiem miesiączkowania, nieprawidłowym owłosieniem, powiększonymi jajnikami i znaczną otyłością. Nazwa zespołu wywodzi się z morfologicznego obrazu jajnika, na który składają się obwodowo ułożone torbielki o średnicy 8-10mm [2]. Od dawna podejmowano próby ujednoczenia kryteriów rozpoznania PCOS. Po raz pierwszy dokonano tego na konferencji amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia w 1990 roku [1]. Według podjętych tam ustaleń uznano, iż do rozpoznania zespołu konieczne jest stwierdzenie hiperandrogenizmu, oligoowulacji oraz wykluczenie innych znanych chorób mogących powodować powyższe zaburzenia. Rewizji powyższych ustaleń dokonano w 2003 roku w Rotterdamie, podczas spotkania Europejskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii oraz Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu. Od tego czasu, do rozpoznania PCOS wymagano stwierdzenia 2 z 3 objawów: oligoowulacji/braku owulacji, klinicznych lub biochemicznych objawów hiperandrogenizmu oraz obecności policystycznych jajników w badaniu USG. [1].

ETIOPATOGENEZA

Mechanizm patogenetyczny PCOS nadal nie został w pełni poznany. Wiadomo, że w powstaniu schorzenia biorą udział czynniki genetyczne, hormonalne i środowiskowe. Potwierdzenie genetycznego podłoża choroby, dziedziczącej się prawdopodobnie w sposób autosomalny dominujący, stanowi fakt rodzinnego występowania objawów (obecność hiperandrogenemii

INTRODUCTION

In 1721, Vallisneri wrote about ‘a young married peasant woman, moderately obese and infertile with increased both ovaries, with uneven, glittering and whitish surface’ – it is the first known description of PCOS. [1]. The next report appears in 1844 and was provided by Chereau, who describes sclerosis and cystic changes of the ovaries [1]. In 1935, Stein and Leventhal described for the first time the polycystic ovary disease, on the basis of examinations of 7 women with lack of menstruation, anomalous hairiness, increased ovaries and considerable obesity. The name of the disease comes from the morphological imaging of the ovary, constituted of cysts of a diameter of 8-10mm and circumferentially arranged [2]. Since long, we have been trying to standardize the identification criteria of PCOS. This was made for the first time on the conference of the American National Health Institute in 1990 [1]. According to the undertaken decisions, it was established that for the diagnosis of the syndrome it is necessary to certify hyperandrogenism, oligoovulation and exclusion of other known diseases that might cause the above-mentioned disorders. In 2003, in Rotterdam, at the meeting of the European Society of Human Reproduction and Embriology and the American Society of Reproductive Medicine, the revision of above-mentioned decisions was made. From now on, 2 symptoms out of 3 were required for the PCOS diagnosis: oligoovulation/lack of ovulation, clinical or biochemical symptoms of hyperandrogenism and presence of polycystic ovaries in ultrasound examination. [1].

ETHIOPATHOGENESIS

The pathogenetic mechanism of PCOS has still not been fully recognised. It is widely known that genetic, hormonal and environmental factors take part in the formation of the condition. Genetic background of the disease, being inherited in an autosomatic way, is proved by symptoms occurrence in other family members ([presence of hyperandrogenemii in the sisters of the

u sióstr pacjentek z PCOS) [3]. Nieprawidłowości hormonalne widoczne są szczególnie w zaburzeniach interakcji pomiędzy jajnikami a podwzgórzem i przysadką. Wzrost aktywności gonadoliberyny (GnRH) prowadzi do wzrostu częstotliwości pulsów lutropiny (LH), co z kolei skutkuje wzmoczoną jajnikową produkcją androgenów i prowadzi do wystąpienia objawów hiperandrogenizmu [4]. Zwiększenie ilości androgenów przyczynia się do zaburzeń proliferacji i różnicowania komórek ziarnistych oraz do atrezji pęcherzyków, z kolei wzmocnienie atrezji pęcherzyków nasila hiperandrogenizm i blokuje proces selekcji pęcherzyka dominującego. Wzmocniona częstość pulsów LH a w konsekwencji jej nadmierna sekrecja, prowadzi do nadczynności komórek śródmiąższowych jajnika i komórek osłonki. Wydaje się jednak iż przerost tych komórek nie jest wyłącznie rezultatem zwiększonego stężenia LH, do powstania tej patologii mogą przyczyniać się inne czynniki działające miejscowo jak insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1), płytkowy czynnik wzrostu (PGF), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF), i czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) [5,6]. Kolejną implikacją nadmiaru androgenów jajnikowych jest pobudzenie aktywności aromatazy w tkankach pozagruzolowych, głównie w tkance tłuszczowej, konwertującej androgeny do estrogenów. Wzrost ustrojowych zasobów estrogenów skutkuje dodatnim sprzężeniem zwrotnym na osi podwzgórze-przysadka, przez co nasila indukowane GnRH pulsacyjne wydzielanie LH oraz zmniejszeniu wydzielania folitropiny (FSH). Niedobór FSH prowadzi do zaburzeń w dojrzewaniu pęcherzyków jajnikowych i braku owulacji [7]. Ważne miejsce w etiopatogenezie PCOS wydaje się zajmować hiperinsulinemia. Jako jej przyczynę upatruje się z jednej strony upośledzenie insulinozależnej fosforylacji receptora insulinowego w tkance tłuszczowej [8] z drugiej uszkodzenie komórek β trzustki powodujące zwiększone wydzielanie insuliny [9]. Hiperinsulinemia pobudza syntezę androgenów w komórkach tekalnych jajników [10] oraz stymuluje cytochrom P450 C17 α , co może powodować nadprodukcję androgenów [11]. Działając w komórkach ziarnistych insulina powoduje przedwczesne uwrażliwienie niedojrzałych komórek na działanie LH, prowadząc do zatrzymania dojrzewania pęcherzyka jajnikowego [12] i synergistycznie z LH insulina powoduje aktywację syntezy androstendionu [12]. Do czynników środowiskowych rozwoju PCOS należy zaliczyć otyłość przyczyniającą się poprzez zwiększenie insulinoporności i hiperinsulinemii do zakłócenia gospodarki węglowodanowej oraz do obniżenia płodności wskutek nasilenia hiperandrogenizacji [13].

OBJAWY KLINICZNE

Zespół policystycznych jajników według badania przeprowadzonego przez Azziza i wsp. dotyczy około 10% kobiet (4-12%) [14]. Według wytycznych The Androgen Excess Society (AES) z 2006 roku PCOS można rozpoznać po spełnieniu wszystkich poniższych objawów:

patient with PCOS) [3]. Hormone disorders are especially visible in interaction disorders between ovaries and the hypothalamus and pituitary gland. The increased activity of gonadoliberyne (GnRH) Leads to an increase in frequency of lutropine pulses (LH), what in turn affects the increased ovary production of androgens and leads to occurrence of hyperandrogenism symptoms [4]. The increased number of androgens causes proliferation disorders and differentiation of juxtglomerular cells and to atresia of alveoles, in turn alveoles atresia increase intensifies hyperandrogenism and blocks the selection process of the dominating alveole. The intensified LH pulse frequency and in consequence its exceeding secretion leads to hyperfunction of interstitial ovary cells and tunic cells. It seems however that hypertrophy of these cells does not result only from the increased LH concentration; other factors acting locally may cause the creation of this pathology, as: insulin-like growth factor 1 (IGF-1), prostaglandin F (PGF), fibroblast growth factor (FGF), and tumor necrosis factor alpha α (TNF- α) [5,6]. Another implication of ovary androgene excess is stimulation of aromatase activity in retrogladular tissues, mainly in the fatty tissue, converting androgens to estrogens. The growth of estrogen repertories in the organism results in positive feedback on the axis hypothalamus and pituitary gland, by which it intensifies unduced GnRH, pulsative secretion of LH and decrease of folitropine secretion (FSH). FSH deficiency Leeds to disorders in the maturation of ovary alveoles and lack of ovulation [7]. Hyperinsulinemy seems to occupy an important place in the ethiopathogenesis of PCOS. One of its causes in, on one hand –impairment of insulin-dependent phosphorylation of the insulin receptor in the fatty tissue [8]; on the other – damage of cells β of the pancreas causing increased secretion of the insulin [9]. Hyperinsulinaemy stimulates androgene synthesis in theca cells of the ovaries [10] and stimulation of cytochrome P450 C17 α , which may cause oversecretion of androgens [11]. Acting in juxtglomerular cells, the insulin causes premature sensitization of immature cells to LH activity, leading to the stoppage of ovary alveole maturation [12] and synergistically with LH, the insulin causes the activation of androstendion synthesis [12]. One should include the following environmental factors leading to the development of PCOS: obesity causing – through an increase of insulin resistance and hyperinsulinemy – disturbance of carbohydrate balance and decrease of fertility due to hyperandrogenisation severity [13].

CLINICAL SYMPTOMS

PCOS, according to the study carried out by Azziza et al., concerns about 10% women (4-12%) [14]. According to the guidelines of The Androgen Excess Society (AES) from 2006, PCOS may be diagnosed after fulfilling all here mentioned symptoms:

1. Hiperandrogenizm: hirsutyzm i/lub hiperandrogenemia,
 2. Dysfunkcja jajników (oligoowulacja lub brak owulacji i/lub uwidocznienie jajników policystycznych w badaniu USG,)
 3. Wykluczenie innych chorób przebiegających z nadmiarem androgenów takich jak: nieklasyczne postaci wrodzonego przerostu nadnerczy, guzy wydzielające androgeny, zespół Cushinga, zespół oporności insulinowej, zaburzenia funkcji tarczycy, hiperprolaktynemia.
1. Hyperandrogenism: hirsutism and/or hyperandrogenemia,
 2. ovaries dysfunction (oligoovulation or lack of ovulation and/or polycyst ovaries visible in the ultrasound examination)
 3. Elimination of other diseases with an androgene excess such as: non-classical forms of innate hypertrophy of adrenal gland, tumours secreting androgens, Cushing syndrome, insulin resistance syndrome, disorders in thyroid functioning, hyperprolactynemy.

Obraz kliniczny PCOS jest różnorodny, w zależności od stopnia nadmiaru androgenów i zaburzeń owulacji. Do zasadniczych objawów PCOS należą zaburzenia miesiączkowania o typie rzadkiego miesiączkowania (oligomenorrhea) 71,4% lub wtórnego braku miesiączki (amenorrhea secundaria) 28,6%, prowadzące do zaburzeń owulacji i niepłodności [15]. Nieregularne cykle miesiączkowe związane z PCOS zwykle występują od czasu pokwitania [16]. Nadmiar androgenów skutkuje hirsutyzmem (69%), otyłością (49%), trądzikiem, rzadziej zmianami o typie rogowacenia ciemnego, będącymi głównie wynikiem otyłości i insulinooporności, czy łysieniem androgennym [15]. Nasilenie hirsutyzmu ocenia się według skali Ferrimana i Gallweya w następujących częściach ciała: wargę górną, brodę, bokobrody, kresę białą, okolica brodawki sutkowej, mostka, okolica krzyżowo-lędźwiowa, przyznając od 0 do 4 punktów. Na obecność hirsutyzmu wskazuje wynik 8 lub więcej punktów [2]. Otyłość występująca w przebiegu PCOS, przeważnie jest typu anerooidalnego i charakteryzuje się zwiększoną wartością wskaźnika talia-biodra [17]. Przyczynia się ona do zwiększenia ryzyka zaburzeń związanych z PCOS na kilka sposobów. Po pierwsze jej nasilenie koreluje ze zmniejszeniem stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), co prowadzi do zwiększenia w surowicy stężeń wolnego testosteronu i estradiolu. Poza tym zwiększa nasilenie zaburzeń lipidowych i w konsekwencji ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia [18]. Otyłość może także zwiększać insulinooporność i prowadzić do wystąpienia cukrzycy [19]. Częstość występowania nietolerancji glukozy i będącej jej wynikiem cukrzycy w populacji kobiet chorych na PCOS wynoszą odpowiednio 31% i 7,5% [20]. Zmiany typu rogowacenia ciemnego (*acanthosis nigricans*) powstają wskutek nadmiernego rogowacenia naskórka i hipertrofii fibroblastów skóry właściwej, najczęściej pojawiają się w częściach ciała podatnych na odparzenia oraz w okolicach nadmiernie drażnionych [2].

Z PCOS wiążą się także liczne powikłania ciąży przede wszystkim wyższa częstość poronień [25%] będąca wynikiem wyższego stężenia LH, niedoboru progesteronu oraz zmianami w endometrium spowodowanymi przez zaburzenia hormonalne oraz zwiększoną aktywnością inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI) [21]. Do pozostałych powikłań należy wystąpienie

PCOS clinical imaging is varied, depending on the level of androgene excess and ovulation disorders. The main PCOS symptoms are: menstruation disorders of a type of rare menstruation (oligomenorrhea) 71,4% or secondary lack of menstruation (amenorrhea secundaria) 28,6%, leading to ovulation disorders and infertility [15]. Irregular menstruation cycles related with PCOS usually occur from pubescence [6]. Androgene excess results in hirsutism (69%), obesity (49%), acne, more rarely in changes of an *acanthosis nigricans* type, being mainly the effect of obesity and insuline resistance, or androgenic alopecia [15]. Hirsutism intensification is estimated according to Ferriman and Gallwey scale in the following parts of the body: lower lip, beard, sideburns, Linea alba, area of the mamilla and the breastbone, area of the sacral-lumbar region, granting them a score between 0 and 4 points. Score 8 or above shows the presence of hirsutism [2]. Obesity present in the course of PCOS, is mostly of the anerooidal type and characterises itself with an increased value of the coefficient waist-hips [17]. It influences the increase of the risk of disorders linked with PCOS in many ways. Firstly, its intensification correlates with a decrease of globuline concentration binding follicular hormones (SHBG), which leads to an increase in the serum of the free testosterone and estradiole concentrations. Besides this, it intensifies lipide disorders and in consequence the risk of occurrence of circulatory system diseases [18]. Obesity may also increase insulin resistance and lead to diabetes presence [19]. The frequency of glucose intolerance and resulting from it diabetes in a population of women suffering from PCOS amount to 31% and 5 % respectively [20]. Changes of the type of *acanthosis nigricans* are formed due to excessive epidermie keratosis and hypertrophy of fibroblasts of the dermis. They most often appear in the parts of the body vulnerable to rashes and in excessively irritated regions [2].

There are many pregnancy complication linked with PCOS, most of all hightened occurrence of miscarriages [25%] being the result of a higher LH concentration, progesterone deficiency and changes in endometrium caused by hormone disorders and increased activity of the inhibitor of plasminogene activator (PAI) [21]. Other complications include: hypertension induced by pregnancy (11,5%), preeclampsia (13,5%), dia-

nie nadciśnienia indukowanego ciążą (11,5%), stanu przedzruciawkowego (13,5%), cukrzycy ciężarnych (7,7%) [22]. W okresie okołomenopauzalnym u chorych na PCOS obserwuje się zwiększoną zachorowalność na cukrzycę typu II- w grupie 40-49 roku życia 11%, w grupie wiekowej 50-61 roku życia 20% [23], nadciśnienie tętnicze-trzykrotnie wyższa częstość zachorowania w porównaniu z populacją ogólną do 30 roku życia [23]. Opisano także częstsze występowanie PCOS wśród kobiet z rakiem endometrium poniżej 50 roku życia (62,5% vs 27,3% w grupie kontrolnej, $P=0,033$) [24]. Zespół PCO jest najczęstszą przyczyną niepłodności związanej z brakiem owulacji.

DIAGNOSTYKA

WYNIKI BADAŃ LABORATORYJNYCH

Zmiany hormonalne charakterystyczne dla PCOS to przede wszystkim podwyższone stężenia testosteronu (wolnego lub całkowitego), androstendionu, dehydroepiandrosteronu. Stężenie LH jest zazwyczaj podwyższone. Znaczenie ma określenie wartości wskaźnika LH/FSH, którego wartości sięgają 3 przy normie 1,1. Według zaleceń ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology – Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii) oznaczanie poziomu LH można ograniczyć do kobiet szczupłych, nie miesiączkujących. Dodatkowo można stwierdzić obniżone stężenie SHBG, podwyższone wartości PRL (5-30% pacjentek), niski poziom progesteronu z uwagi na cykle bezowulacyjne, hiperlipidemię i zwykle prawidłowy poziom estrogenów [13]. Poziom wolnego testosteronu, SHBG, kortyzolu powinno się oznaczać, po co najmniej 3 miesiącach od odstawienia leków antykoncepcyjnych.

Rozpoznanie PCOS należy opierać według wytycznych AES z 2006 roku na obecności objawów klinicznych takich jak hirsutyzm i nieregularne miesiączkowanie, a badania hormonalne mają na celu jedynie wykluczenie schorzeń mogących przypominać zespół policystycznych jajników, jak opisano powyżej. Za zasadne uznaje się oznaczanie testosteronu i DHEAS, których wysokie wartości mogą towarzyszyć obecności guza wydzielającego androgeny wychodzącego z jajnika lub nadnerczy (zwykle z szybko narastającym, nagłym pojawieniem się nadmiernego owłosienia) albo obustronnemu nietorbielowatemu powiększeniu jajników. Oznaczanie 17-OH-progesteronu jest celowe przy podejrzeniu wrodzonego przerostu nadnerczy, a wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu dla wykluczenia lub potwierdzenia zespołu Cushinga. W celu diagnostyki różnicowej rzadkiego miesiączkowania związanego z hiperprolaktynemią lub niedoczynnością tarczycy zaleca się oznaczenie PRL i TSH [25]. Dla zespołu PCO charakterystyczne jest także występowanie zaburzeń metabolicznych – insulinooporności, hiperinsulinemii oraz hiperlipidemii. Testem diagnostycznym dla gospodarki węglowodanowej jest test obciążenia

betes of pregnant women (7,7%) [22]. In the menopausal period, in patients suffering from PCOS, we can observe an increased morbidity rate to diabetes type II in a group of patients aged 40-49 11%, in the age group 50-61 20% [23], arterial hypertension – three times higher morbidity in comparison to the general population up to age 30 [23]. More frequent occurrence of PCOS has also been described in women with endometrium cancer below the age of 50 (62,5% vs 27,3% in the control group, $P=0,033$) [24]. PCOS is the most frequent causa of infertility linked with lack of ovulation.

DIAGNOSIS

RESULTS OF LABORATORY TESTS

Hormone changes, characteristic for PCOS, are mainly elevated testosterone (free and complete), androstendione and dehydroepiandrosterone concentrations. LH concentration is usually elevated. Defining the value of the LH/FSH factor is important; the value of the factor achieves 3 by the norm 1,1. In conformity with ESHRE guidelines (European Society of Human Reproduction and Embryology), determination of LH level may be limited to slim women, non menstruating. Additionally, we may state reduced SHBG concentration, elevated PRL values (5-30% patients), low level of progesterone due to anovulatory cycles, hyperlipidemy and usually accurate level of estrogens [13]. The level of free testosterone, SHGB, cortisol should be determined after at least 3 months from discontinuation of taking contraceptive drugs.

PCOS diagnosis should be based on AES guidelines from 2006 on the presence of clinical symptoms such as hirsutism and irregular menstruation, and hormone examination has as their aim only the exclusion of diseases that might bring to mind PCOS, as it was described above. It is arguable to determine testosterone and DHEAS, whose high values may accompany the presence of tumour secreting androgens coming out from the ovary or the arenal gland (usually with quickly increasing, sudden appearance of excessive hairiness) or bilateral non-cystoid enlargement of the ovaries. The determination of 17-OH-progesterone is purposeful when there is suspicion of innate hypertrophy of the arenal glands, as well as the determination of free cortisol in a daily collection of urine for the exclusion or confirmation of Cushing syndrome. For differentia diagnosis of a rare menstruation linked with hyperprolactynemy or thyroid hypofunction, it is advisable to determine PRL and TSH [25]. For PCO syndrome, the occurrence of metabolic disorders is also characteristic – insulin resistance, hyperinsulinemy and hyperlipidemy. The diagnosis test for carbohydrate economy is 75g glucose load test. Insulin resistance may be estimated on the basis of the ration of glucose (on empty stomach) to insulin (value above 4,5 is very significant for insulin resistance identification).

żenia 75g glukozy. Insulinooporność można ocenić na podstawie stosunku glukozy (na czczo) do insuliny (wartość powyżej 4,5 jest znamieną dla rozpoznania insulinooporności).

OBRAZOWANIE ULTRASONOGRAFICZNE

Badanie ultrasonograficzne początkowo służyło wyłącznie ocenie jajników u pacjentek z zespołem już rozpoznany na podstawie wyników badań hormonalnych. Następnie podejmowano próby rozpoznawania zespołu na podstawie obrazu USG. W dalszym ciągu za najbardziej prawdopodobne uważa się kryteria rozpoznania PCOS wprowadzone przez Adamsa w 1985 roku, czyli obecność co najmniej 10 pęcherzyków o średnicy 2-8 mm widocznych w jednej płaszczyźnie i ułożonych obwodowo lub też rozrzuconych w zrębie o wzmożonej echogeniczności [26]. Znamienne dla PCOS jest zwiększenie objętości jajnika powyżej 10ml. Co istotne, zmiany mogą występować tylko w jednym jajniku. Niemniej oszacowano, iż u około 1/3 chorych na PCOS nie stwierdza się typowego obrazu ultrasonograficznego jajnika, natomiast u niektórych zdrowych kobiet jajniki mogą wykazywać budowę odpowiadającą wyżej opisanej [27].

Badanie u kobiet regularnie miesiączkujących należy wykonać pomiędzy 1-3-5 dniem cyklu. W przypadku nieregularnych cykli może ono zostać wykonane w dowolnym momencie [28] lub między 1-3-5 dniem, po wywołaniu miesiączki progestagenami. Najczęściej ocenianymi parametrami w diagnostyce ultrasonograficznej PCOS są objętość jajnika, jego powierzchnia oraz liczba i średnica zawartych w nim pęcherzyków [28]. Objętość jajnika zwyczajowo wyznacza się ze wzoru na elipsoidzie: długość \times szerokość \times grubość \times 0,5. Powierzchnię narządu można obliczyć z użyciem 3 metod: ze wzoru na elipsę ($0,8 \times$ długość \times szerokość), z zastosowaniem programu powierzchni po uprzednim zaznaczeniu zewnętrznego obrysu narządu oraz poprzez automatyczne obliczenie po obrysowaniu konturu jajnika [28]. Za pozwalające rozpoznać PCOS uznano następujące wartości: objętość jajnika $> 10 \text{ cm}^3$, powierzchnia $> 5 \text{ cm}^2$ [29]. Nie ma ostatecznej pewności, od jakiej ilości pęcherzyków zawartych w jajniku można diagnozować PCOS. Oprócz wytycznych Adamsa [26], istnieją ustalenia AES z 2006 roku, w których na zdiagnozowanie zespołu pozwala uwidocznienie 12 pęcherzyków o średnicy 2-9mm [27], a także badania Allemanda, na podstawie których bardziej adekwatną liczbą wydaje się 18 pęcherzyków, w badaniu przezpochwowym dwuwymiarowym (2D) oraz 20 pęcherzyków w przypadku przezpochwowego badania trójwymiarowego (3D) [30]. Na podstawie przeprowadzonych badań wydaje się, że pomimo wcześniejszych danych z prac Pache i Władimiroff o zwiększonej echogeniczności zrębu jajnika w USG [31], nie można uznać obecności tego objawu za czułe kryterium diagnostyczne PCOS. Zdaniem Becketta i wsp. obser-

ULTRASONOLOGY IMAGING

Initially, ultrasound examination served exclusively for the estimation of ovaries in patients with diagnosed syndrome on the basis of hormone tests results. Next, we undertook attempts to recognize the syndrome on the basis of ultrasonology imaging. Still, the most probable criteria for PCOS diagnosis are the criteria introduced by Adams in 1985, that is the presence of at least 10 alveoles of a diameter of 2-8mm visible on one plane and circumferentially arranged or also scattered in a stroma of heightened echogenicity [26]. Characteristically for PCOS, the ovary volume is increased above 10ml. What is important, the changes may occur only in one ovary. Nevertheless, it was estimated that in about 1/3 patients suffering from PCOS, there are no typical ultrasonology imaging of the ovary, whereas in some healthy women the ovaries may show a structure corresponding to the one above-described [27].

Examination in women with regular menstruation should be carried out between the 1-3-5 day of the cycle. In case of irregular cases, it may be made at any time [28] or between the 1-3-5 day, after triggering off the menstruation with progestagens. The most frequently assessed parameters in ultrasonology diagnosis of PCOS are: ovary volume, its surface or number and diameter of included in it alveoles [28]. The volume of the ovary is customarily determined from the formula on ellipsoid: length \times width \times thickness \times 0,5. The surface of the organ may be counted with the use of three methods: from the formula on ellipse ($0,8 \times$ length \times width), with the application of the surface programme after previous determination of external outline of the organ and through automatic counting after outlining the contour of the ovary [28]. The following values are estimated as allowing for PCOS diagnosis: ovary volume $> 10 \text{ cm}^3$, surface $> 5 \text{ cm}^2$ [29]. There is no final certainty from which number of alveoles contained in the ovary can we diagnose PCOS. Besides Adams guidelines [26], there are ascertainments of facts AES from 2006, in which the syndrome can be diagnosed when 12 alveoles of 2-9mm diameter are visible [27], as well as Allemand examinations, on the basis of which the most adequate number is 18 alveoles, in two-dimensional transvaginal examination (2D) and 20 alveoles in case of three-dimensional transvaginal examination (3D) [30]. On the basis of carried out examinations, it seems that despite earlier data from Pache and Władimiroff works about elevated echogenicity of the ovary stroma in the echography [31], we cannot consider the presence of this symptom as a sensitive diagnostic PCOS criteria. According to Beckett et al., the observed changes are caused the presence in PCOS of an elevated volume of the stroma and lowered complete echogenicity of the ovary, which is linked with the occurrence of numerous alveoles [32]. Contradictory data were obtained from tests on ovary vascularisation: in examinations carried out by Battagli, we stated in

wowane zmiany wywołane są występowaniem w PCOS zwiększonej objętości zrębu i zmniejszonej całkowitej echogeniczności jajnika, co wiąże się z występowaniem licznych pęcherzyków [32]. Sprzeczne dane uzyskano także z badań unaczynienia jajnika: w badaniach przeprowadzonych przez Battaglio stwierdzono u kobiet chorych na PCOS większą szczytową prędkość przepływu w jajniku oraz zmniejszenie wskaźnika oporu i pulsacji w tętnicy jajnikowej a wzrost tych wartości w tętnicy macicznej [33]. Dane te nie znalazły potwierdzenia w badaniach Tugrul [34]. Programy oparte na USG 3D takie jak: VOCAL (virtual organ computer-aided analysis) czy Sono-AVC (sonographic automated volume count), według przeprowadzonych dotychczas badań, zapewniają dokładniejsze oszacowanie objętości jajnika (VOCAL) oraz średnicy i objętości pęcherzyków jajnikowych (Sono-AVC), cechujące się dużą powtarzalnością pomiarów [35,36].

LECZENIE

Sposoby leczenia PCOS różnią się w zależności od tego, jaki cel chcemy osiągnąć – czy pacjentce zależy na zniesieniu objawów takich jak hiperandrogenizm, insulinooporność, czy też na indukcji owulacji i ciąży [25]. W celu redukcji nadmiaru androgenów stosuje się w leczeniu doustne preparaty estrogenowo – progestagenowe, które powodują zahamowanie nadmiernej sekrecji LH oraz zmniejszenie stężenia wolnych androgenów, przez wzrost stężenia SHBG [37]. Z drugiej strony zastosowanie preparatów estrogenowo-progesteronowych może skutkować nasileniem insulinooporności i pogorszeniem tolerancji glukozy u kobiet z PCOS [38]. W każdym przypadku pacjentki z PCOS i towarzyszącą otyłością leczenie należy rozpocząć od redukcji masy ciała, co przynajmniej częściowo może przywrócić wrażliwość na insulinę, zredukować zaburzenia hormonalne i w następstwie poprawić regularność miesiączkowania oraz zwiększyć częstość występowania owulacji [37].

Jednym z leków stosowanych w terapii PCOS jest biguanid metformina powodująca zahamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie i zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę [39]. Metformina zastosowana u pacjentek z PCOS powoduje zmniejszenie ilości krążącej insuliny, a przez to przyczynia się do zmniejszenia aktywności jajnikowej 17,20-ligazy oraz zmniejszenia wytwarzania androgenów w jajnikach [40]. Przeprowadzone badania dotyczące zastosowania metforminy w celu indukcji owulacji przyniosły niejednoznaczne wyniki. Badania Nestlera i wsp. wskazują, że wstępne zastosowanie metforminy zwiększa częstość wystąpienia owulacji, po następnym zastosowaniu cytrynianu klomifenu [41], natomiast w badaniu Pregnancy Polycystic Ovary Syndrome wykazano, iż klomifen jest skuteczniejszy od metforminy w wywoływaniu owulacji, a jego zastosowanie częściej prowadzi do pomyślnego zakończenia ciąży [42].

women suffering from PCOS a bigger topmost speed of flow in the ovary and a decrease in the factor of resistance and pulsation in the ovary artery, and the increase of these values in the uterus artery [33]. These data have not been confirmed in Tugrul examinations [34]. Programmes based on three-dimensional echography, such as: VOCAL (virtual organ computer-aided analysis) or Sono-AVC (sonographic automated volume count), according to so far carried out examinations, ensure a more precise estimation of ovary volume (VOCAL) and of the diameter and volume of the ovary alveoles (Sono-AVC), characterized by a big repeatability of measurements [35,36].

TREATMENT

PCOS methods of treatment differ depending on what objective we want to achieve – whether the patient really wants to get rid off symptoms as hyperandrogenism, insuline resistance, or she wants ovulation and pregnancy induction [25]. In order to reduce the excessive number of androgens, we apply in the treatment oral estrogene - progestagene preparations, which lead to the inhibition of excessive LH secretion and decrease of the concentration of free androgenes, through the increase of SHBG concentration [37]. On the other hand, the application o estrogene-progesterone preparations may result in the intensification of insulin resistance and the worsening of glucose tolerance in women with PCOS [38]. In each case of a patient with PCOS and accompanying obesity, the treatment should begin from redicing body mass, which at least partially may restore sensibility to insulin, reduce hormone disorders and next improve menstruation regularity and increase the frequency of ovulation presence [37].

Biguanid metphormine is one drug applied in PCOS therapy: it causes the inhibition of glucose creation in the liver and leads to the increase of circumferential tissues sensitivity to insulin. [39]. Metphormine applied in patients with PCOS reduces the number of circulatory insulin, and through this leads to decreasing ovary activity of 17,20-ligase and reduces the androgene formation in ovaries [40]. Carried out tests concerning metphormin application in order to induce ovulation brought inconsistent results. Nestlera et al. examination show that preliminary application of metphormin increases the frequency of ovulation occurrence, after occurring application of klomifen citrate [41], whereas in the Pregnancy Polycystic Ovary Syndrome examination it was proved that klomifen is more effective than metphormin in triggering off ovulation, and its application more frequently leads to successful ending of the pregnancy [42]. According to the guidelines of Androgen Excess Society, the application of metphormin is not advisable until confirming its efficacy in randomised control tests. [43]. First treatment of choice, in case of a patient planning pregnancy, remains klomifen citrate, which is a synthetic estrogene of anti-estro-

Według wytycznych Androgen Excess Society zastosowanie metforminy nie powinno być zalecane do momentu potwierdzenia jej skuteczności w randomizowanych badaniach kontrolnych. [43]. Standardowym leczeniem z wyboru, w przypadku pacjentki planującej ciążę, pozostaje cytrynian klomifenu, który jest syntetycznym estrogenem o właściwościach antyestrogennych i znacznie słabszych estrogennych. Poprzez związanie się z receptorami estrogenowymi układu podwzgórzowo-przysadkowego powoduje zwiększenie amplitudy pulsów GnRH, co prowadzi do wzrostu poziomu FSH i wywołania cyklu owulacyjnego. [44]. Niestety długotrwałe działanie antyestrogenne cytrynianu klomifenu powoduje opóźnienie dojrzewania endometrium, pogorszenie jakości śluzu szyjkowego [44]. Owulację uzyskuje się w 60-85% przypadków, a ciążę w 30-40% [44]. Im dłuższy czas trwania niepłodności i im starsza pacjentka, tym mniejsze szanse na powodzenie terapii [44].

W przypadku oporności na cytrynian klomifenu w leczeniu można rozważyć dołączenie metforminy, zastosowanie gonadotropin lub wykonanie zabiegu laparoskopowego jajnika [44]. Egzogenne FSH stosuje się zwykle w niskich dawkach w celu zminimalizowania ryzyka rozwoju mnogich pęcherzyków i wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników [44]. Obowiązującymi schematami leczniczymi są: schemat zwiększania dawki, schemat zmniejszania dawki lub połączenie obu. [44]. Wykonanie laparoskopowej operacji jajników można rozważyć jako metodę stymulacji owulacji po nieskutecznym leczeniu cytrynianem klomifenu [45]. Za najbardziej skuteczną metodę laparoskopowej operacji jajników, uważa się wykonanie na każdym z jajników po 4 nakłucia z dala od wnęki [46]. Stosuje się elektrokauteryzację lub laserową waporizację jajników. Po zastosowaniu laparoskopowej operacji jajników zaobserwowano trwale zmniejszenie poziomu androgenów we krwi oraz przejściowy wzrost poziomu gonadotropin [47]. W leczeniu hirsutyzmu stosuje się leki A/K zawierające gestageny antyandrogenne (podwyższanie poziomu SHBG, zmniejszenie aktywności 5-alfareduktazy) oraz spironolakton w połączeniu z antykoncepcją doustną. Regularność cykli miesięczkowych można osiągnąć poprzez stosowanie progestagenów lub leków antykoncepcyjnych.

PODSUMOWANIE

Zarówno mechanizm powstawania, jak i etiopatogeneza PCOS pozostają nadal nie do końca wyjaśnione. Do zasadniczych objawów należą zaburzenia miesiączkowania oraz objawy hiperandrogenizmu. Otyłość często towarzysząca PCOS zwiększa natężenie hiperandrogenizmu, insulinooporność oraz przyczynia się do rozwoju chorób układu krążenia. U będących w ciąży pacjentek z PCOS częściej zaobserwowano występowanie poronień, porodów przedwczesnych, nadciśnienia indukowanego ciążą oraz cukrzycy ciężarnych. Odległymi następstwami są: zwiększona zachorowalność na cukrzycę typu II, nadciśnienie tętnicze, inne choroby

genetic properties and significantly weaker estrogenic properties. As it binds with estrogen receptors of the hypothalamohypophysial system, it increases the amplitude of GnRH pulses, which leads to a growth of FSH level and triggers the ovulation cycle. [44]. Unfortunately, long-term anti-estrogenic action of klomifen citrate causes a delay in endometrium maturation, worsening of cervical mucus quality [44]. Ovulation is obtained in 60-85% casus, and pregnancy in 30-40% [44]. The longest the infertility period is and the oldest the patient is, the smaller the chance for therapy success is [44].

In case of resistance to klomifen mitrat in the treatment, we can consider adding metformin, application of gonadotropins or carrying out laparoscopy procedure of the ovary [44]. Exogenous FSH is usually applied in low doses in order to minimalise the risk of developing numerous alveoles and the occurrence of ovary hyperstimulation syndrome [44]. The binding treatment schemes are: scheme of increasing the dose, scheme of reducing the dose or connection of both [44]. Carrying out laparoscopy procedure of the ovaries may be considered as a stimulation method of ovulation after ineffective treatment with klomifen citrate [45]. The most effective method of laparoscopic operation of ovaries is making 4 paracentesis on each of the ovaries far from the recess [46]. Electrocauterisation or laser vaporisation of the ovaries is made. After application of laparoscopic operation of ovaries, a durable reduction of androgene level in blood and temporal growth of gonadotropin level was observed [47]. In the treatment of hirsutism, we apply drugs A/K containing antiandrogene gestagenes (increase of SHBG level, reduction of 5-alfareductase activity) and spironolacton combined with oral contraception. Regularity of menstruation cycles can be achieved through application of progestagenes or contraceptive drugs.

CONCLUSION

Both the mechanism of the formation and ethiopathogenesis of PCOS remain still unexplained. The main symptoms are: menstruation disorders and hyperandrogenism symptoms. Obesity frequently accompanying PCOS increases hyperandrogenism intensity, insulin resistance and contributes to the development of circulatory system diseases. In pregnant patients with PCOS, we have more frequently observed miscarriages, premature deliveries, hypertension induced by pregnancy and diabetes of pregnant women. Distant outcomes are: increased morbidity to diabetes type II, arterial hypertension, other disease of the circulatory system and frequent occurrence of hypertrophies and endometrium cancer. When diagnosing the syndrome, clinical symptoms and ultrasonology imaging of the ovary seem to be more significant, whereas carrying out hormone tests serve mainly the exclusion of pathology with a clinical imaging comparable to PCOS. There are no agreement

układu krążenia oraz częstsze występowanie przerostów i raka endometrium. Przy rozpoznawaniu zespołu większe znaczenie wydają się mieć objawy kliniczne i obraz ultrasonograficzny jajnika, natomiast wykonanie badań hormonalnych służy przede wszystkim wykluczeniu patologii o obrazie klinicznym zbliżonym do PCOS. Nie osiągnięto porozumienia i nie obowiązują jednolite, wytyczne rozpoznania PCOS na podstawie obrazu USG. Najczęściej ocenianymi parametrami w diagnostyce ultrasonograficznej PCOS są objętość jajnika, jego powierzchnia oraz liczba i średnica zawartych w nim pęcherzyków. Nowe programy oparte na USG 3D VOCAL i Sono-AVC wydają się użyteczne w szacowaniu rozmiarów jajnika i struktur wewnątrzjajnikowych. Leczenie nieco się różni w zależności od tego czy ma na celu uzyskanie ciąży, czy też wyłącznie zniesienie objawów zespołu.

and no one, uniform guidelines concerning PCOS diagnosis on the basis of ultrasonology imaging. The most frequently assessed parameters in the ultrasonology diagnosis PCOS are: the ovary volume, its surface as well as number and diameter of alveoles included in it. New programmes based on VOCAL and Sono-AVC three-dimensional ultrasonology seem to be useful in the estimation of ovary size and ovaries structures. The treatment differs slightly depending on whether its objective is attaining pregnancy, or exclusively elimination of syndrome symptoms.

Piśmiennictwo / References:

- Kovács GT, Norman R.** Polycystic ovary syndrome. 2007: 4-6.
- Skalba P.** Endokrynologia ginekologiczna, PZWL 2003: 283-300.
- Yidiz BO, Yarali HJ.** Glucose intolerance, insulin resistance and hiperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2031-6.
- Rebar R, Judd HL, Yen SS.** Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest* 1976;57:1320-1329.
- Adashi EY.** Intraovarian peptides. Stimulators and inhibitor of follicular growth and differentiation, *Endocrinol Metab Clin NA* 1992;21:1-17.
- Erickson GF.** The ovarian connection. W: Reproductive endocrinology, surgery and technology. Adashi EY, Rock JA, Rosenwalks Z (eds), Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia 1996;1143-60.
- Chang RJ, Mandel FP, Lu JK.** Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:490-494.
- Diamanti-Kandarakis E, Papavasiliou A.** Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome *Trends Mol Med* 2006;12:324-334.
- Goodarzi M, Ericsson S, Port S.** Beta-cell function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:310-315.
- Nestler J, Jakubowicz D, de Vargas A.** Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2001-2005.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ.** Decrease in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome *N Engl J Med* 1996;335:617-23.
- Zhang G, Garmey J, Veldhuis J.** Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory protein and 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase (CYP 17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology* 2000;141:2735-2742.
- Banaszewska B, Pawelczyk L.** Zespół policystycznych jajników: Niepłodność i rozród wspomagany Radwan JH, *Termedia* Poznań 2005;69-77.
- Ricardo A, Keslie S, Woods, Rosario Reyna, Timothy JA et al.** The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89:62745-2749. Copyright © 2004 by The Endocrine Society.
- Nadia K, Waheed MD.** Harvard Medical School WWW.emedicine.com
- Ehrenthal D, Hoffman M, Adams Hillard P.** Menstrual disorders 2006, 144.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG.** Anovulation and the polycystic ovary. In: *Clinical gynaecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999;487-521.
- Guzick DS.** Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1996; 14:45-49.
- Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC.** Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL.** Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes care* 1999; 22:141-146.
- Duru Shah RK, Bhatena, Safala Shroff** The Polycystic Ovary Syndrome. 2004;163-164.
- Sverre Bjercke, Per Olav Dale, Tom Tanbo et al.** Impact of Insulin Resistance on Pregnancy Complications and Outcome in Women with Polycystic Ovary Syndrome” *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:94-98.

23. **Dahggren E.** Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1992;71:599-604.
24. **Pillay OC, Wong Te Fong LF, Crow JC et al.** The association between polycystic ovaries and endometrial cancer *Human Reproduction* 2006;21(4):924-929.
25. **Slomko Z.** Ginekologia-podręcznik dla lekarzy i studentów 2005:488-498.
26. **Adams J, Polson DW, Abdulwahid N.** Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985;2:1375-9.
27. **Azziz R, Carmina E, Dewailly D.** Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245.
28. **Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D.** Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003;9:505-14.
29. **Jonard S, Robert Y, Dewailly D.** Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterium for polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2005;20:2893-98.
30. **Allemand MC, Tummon IS, Phy JL.** Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound. *Fertil Steril* 2006;85:214-219.
31. **Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WC.** How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal ultrasound study. *Radiology* 1992;183:421-423.
32. **Beckett WM, Bouzayen R.** Ovarian stroma echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1999;14:618-621.
33. **Battaglia C, Martini PG.** The role of color Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:108-113.
34. **Tugrul S, Oral O, Guclu M.** Significance of Doppler ultrasonography in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:154-158.
35. **Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS.** The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound but dependent upon technique. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1685-1690.
36. **Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Clewes J, Joergner I.** Sono AVC a novel method of automatic volume calculation. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2008;31:691-696.
37. **Lebinger TG.** Metformin and polycystic ovary syndrome, Current Opinion In *Endocrinology Diabetes&Obesity* 2007;14:132-140.
38. **Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Jakubowicz DJ.** A modern medical quandary; polycystic ovary syndrome, insulin resistance and oral contraceptive pills *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1927-1932.
39. **Bailey CJ, Turner RC.** Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-579.
40. **Nestler JE, Jakubowicz DJ.** Decreases in ovarian cytochrome P450c17 activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;333:617-623.
41. **Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS.** Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-1880.
42. **Legro RS, Barnhardt HH, Schaff WD.** Clomiphene, metformin or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-566.
43. **Salley KES, Wickham EP, Cheang KI et al.** Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4546-4556.
44. **Amer S.** Reproductive consequences of polycystic ovarian syndrome. *Current Obstetris&Gynaecology* 2006;16:273-280.
45. **Amer S., Li T.C., Goplan V., Leder W.L., Cooke I.D.** Long term follow up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: clinical outcome. *Hum Reprod* 2002;17:2035-2042.
46. **Amer S., Li TC, Cooke ID.** Lapraoscopic ovarian diathermy in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:1693-1698.
47. **Armar NA., McGarrigle HHG, Honour J,** Laparoscopic ovarian diathermy in the management of anovulatory infertility in women with polycystic ovaries: endocrine changes and clinical outcome. *Fertil Steril* 1990;53:45-49.