

Szanowni Państwo!

Poniżej zamieszczamy pracę poglądową dotyczącą zespołu policystycznych jajników, który był tematem testu poprzedniego wydania *Przeгляdu Menopauzalnego*.

Bieżący numer zawiera pytania, obejmujące swoim zakresem problem niepłodności męskiej.

Łączę wyrazy szacunku

Grzegorz Jakiel

Zespół policystycznych jajników

Polycystic ovary syndrome (PCOS)

Grzegorz Jakiel, Dorota Robak-Chołubek, Joanna Tkaczuk-Włach

Przeгляд Menopauzalny 2006; 4: 265–269

Współczesne spojrzenie na najczęstszy problem endokrynologiczny wśród kobiet w wieku rozrodczym

Zespół policystycznych jajników (*Polycystic ovary syndrome*, PCOS) stanowi niejednorodnie klinicznie schorzenie, którego etiologia od chwili opisanego w latach 30. ubiegłego wieku, jest nieustannie przedmiotem debaty naukowców i klinicystów. W wielu oryginalnych pracach oraz doniesieniach o charakterze poglądowym podnosi się powszechność występowania tego zespołu [1–3]. Można się spotkać w nich z określeniem PCOS jako *najczęstszego schorzenia endokrynologicznego wśród kobiet w wieku rozrodczym*, skutkującego niepłodnością i hiperandrogenizmem oraz mającego wpływ na powstanie odległych powikłań [2, 4, 5].

Częstość występowania

Częstość występowania wśród kobiet waha się, wg różnych źródeł, od 4–12% [6, 7]. W niektórych opracowaniach zwraca się uwagę na różnicę w częstości występowania tego schorzenia w zależności od źródła – amerykańskiego lub europejskiego. W źródłach europejskich występowanie tego zespołu jest ok. 2-krotnie wyższe, niż za oceanem [8]. Wynika to z rozbieżności przyjętych kryteriów, wg których rozpoznawano PCOS.

Od 2003 r., po osiągnięciu konsensusu pomiędzy Europejskim Towarzystwem Płodności (*European Society for Human Reproduction ESHRE*) a Amerykańskim Towarzystwem Medycyny Reprodukcyjnej (*American Society of Reproductive Medicine ASRM*), aby rozpoznać zespół

PCOS muszą być spełnione dwa z trzech podstawowych kryteriów. Należą do nich:

- 1) brak lub rzadkie występowanie owulacji,
- 2) kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizacji,
- 3) obecność policystycznych jajników w obrazie USG – wykluczając inną patologię, np. wrodzony przerost nadnerczy, guzy hormonalnie czynne wydzielające androgeny, zespół Cushinga [9].

Etiopatogeneza

Zespół PCOS ma podłoże heterogenne. W powstaniu tego zespołu nie bez znaczenia są zarówno czynniki genetyczne, hormonalne, jak i środowiskowe [10]. Istnieje wiele sugestii i dowodów na istotną komponentę genetyczną w etiopatogenezie tego schorzenia [11]. Stwierdzono rodzinną podatność na występowanie objawów charakteryzujących PCOS – blisko połowa sióstr kobiet chorych na PCOS ma podwyższony poziom androgenów, a wśród nich 50% spełnia kryteria zakwalifikowania do grupy osób z zespołem policystycznych jajników [12, 13]. Jednak do dnia dzisiejszego nie udało się jednoznacznie ustalić genu lub genów, których mutacje lub inne zmiany strukturalne mogłyby odpowiadać za wystąpienie choroby [11]. Złożoność objawów oraz różnice osobnicze w obrazie klinicznym wskazują na zaangażowanie wielu szlaków metabolicznych, wynikających nie tylko z udziału warunkujących je genów, lecz również ze skomplikowanych przemian produktów tych genów [11]. Potencjalne mechanizmy, których udział może warunkować powstanie PCOS obejmują m.in.: nieprawidłową

steroidogenezę jajnikową, nieprawidłową stymulację jajników, wewnętrzne defekty tkanki jajnikowej, hiperandrogenizm nadnerczowy i jajnikowy, oporność na insulinę oraz nieprawidłową sekrecję insuliny [14]. Badania genetyczne nad patogenezą PCOS skupiają się na szlakach odpowiedzialnych za:

- 1) wydzielanie i działanie insuliny – geny receptora insuliny (IR), insuliny (INS) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF i jego receptora,
- 2) kodowanie steroidogenezy – geny warunkujące aktywność cytochromu P450 (CYP17, CYP11 α),
- 3) inne szlaki metaboliczne i hormonalne – geny receptora androgenowego (AR), receptora LH, leptyny, foliostatyny i wielu innych [11, 15].

Wśród środowiskowych czynników ryzyka zachorowania na PCOS na pierwszym miejscu należy wymienić otyłość, która wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w ostatnim dwudziestolecu znacząco wzrosła i stała się najczęstszą przyczyną problemów zdrowotnych na świecie [16]. Wpływ otyłości na kliniczną ekspresję PCOS jest złożony i wielokierunkowy. Otyłość z jednej strony wywiera wpływ na gospodarkę węglowodanową, zwiększając insulinooporność i powodując hiperinsulinemię, z drugiej zaś doprowadza do obniżenia płodności przez zaburzenie równowagi hormonów steroidowych w ustroju i skutkuje nasileniem objawów hiperandrogenizacji [17]. Metaboliczną konsekwencją otyłości może być zespół metaboliczny (*Metabolic syndrom* – MBS), którego rozpoznanie obejmuje obecność 3 z 5 następujących kryteriów:

1. otyłość brzuszna, z obwodem talii powyżej 88 cm,
2. stężenie trójglicerydów we krwi powyżej lub równe 150 mg/dl,
3. stężenie cholesterolu HDL poniżej 50 mg/dl,
4. ciśnienie krwi powyżej lub równe 130/85 mmHg,
5. stężenie glukozy na czczo 110–126 mg/dl i po obciążeniu 75 g glukozy 140–199 mg/dl [9, 18].

Klinika schorzenia

W zespole policystycznych jajników brak jest jednego, dominującego objawu. Wraz z różnicami w wieku pacjentek na pierwszy plan mogą wysuwać się inne objawy chorobowe. Będą to: zaburzenia miesiączkowania, trądzik, niepłodność, hirsutyzm lub łysienie typu męskiego. W zależności od tego, który z objawów dominuje, kobieta może zwrócić się o pomoc medyczną do różnych specjalistów. Oprócz ginekologów, z problemem PCOS mają więc do czynienia także lekarze rodzinni, endokrynolodzy oraz dermatolodzy [19]. Do przytoczonych wyżej charakterystycznych objawów klinicznych można jeszcze dodać otyłość oraz występujące sporadycznie, a związane ze znaczną insulinoopornością, *acanthosis nigricans* – rogowacenie ciemne [20, 21].

Wśród nastolatek – nieregularne krwawienia miesięczkowe, oraz trądzik są częstymi objawami związanymi z okresem dojrzewania – u wielu z nich w USG stwierdza się również obecność policystycznych jajników [22, 23]. W związku z odległymi ogólnoustrojowymi konsekwencjami PCOS, istotnym jest jak najwcześniejsze rozpoznanie zaburzeń prowadzących w przyszłości do powikłań towarzyszących temu zespołowi. Jednym z wczesnych objawów, sugerujących obecność jajnikowego hiperandrogenizmu jest pojawienie się przedwczesnego owłosienia łonowego przed 8. rokiem życia. Stwierdzenie tego objawu powinno skłonić leczonego do dalszej diagnostyki, gdyż brak nadzoru nad okresem pokwitania może skutkować cyklami bezowulacyjnymi w życiu dorosłym [24].

Obecność cykli bezowulacyjnych w życiu dojrzałym staje się problemem w przypadku oczekiwań prokreacyjnych kobiety, zmuszając ją do szukania pomocy medycznej. Zespół policystycznych jajników jest najczęstszą przyczyną (70%) niepłodności związanej z brakiem owulacji [25]. Obecnie istnieje wiele metod wspomagającego rozrodu, umożliwiających uzyskanie potomstwa przez kobiety dotknięte PCOS.

Z zespołem PCOS wiążą się również liczne powikłania ciąży, wśród których najczęstsze są poronienia. Częstość poronień samoistnych jest tu 2-krotnie wyższa w porównaniu z grupą kontrolną, a ich liczbę wiąże się z podwyższonym poziomem hormonu luteinizującego, niedoborem progesteronu lub nieprawidłowym endometrium. Inne powikłania obejmują porody przedwczesne, preeklampsję, cukrzycę oraz zgony wewnątrzmaciczne, co szczególnie dotyczy grupy kobiet otyłych [26].

Z cyklami bezowulacyjnymi związane są często zaburzenia miesiączkowania. Mogą one dotyczyć braku miesiączek, rzadkich i skąpych miesiączek, mogą też być przyczyną przedłużających się krwawień macicznych, doprowadzających do anemii [2]. Jest to spowodowane nie zrównoważonym działaniem estrogenów na błonę śluzową jamy macicy. Odległym skutkiem długotrwałego niezrównoważonego stężenia estrogenów może być zwiększone ryzyko wystąpienia raka endometrium. Tym bardziej, że w zespole PCO często mamy do czynienia z czynnikami ryzyka tego raka, takimi jak otyłość, nadciśnienie, hiperandrogenizm czy hiperinsulinemia. Otyłość może obniżyć stężenie białka wiążącego steroidy płciowe oraz podwyższyć stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 [27]. Inne odległe skutki wieloletniego narażenia na zaburzenia metaboliczne związane z PCOS charakteryzują się zaburzeniami sercowo-naczyniowymi [18, 28]. Mogą być one skutkiem insulinooporności i zespołu metabolicznego [18]. Opiswane są przewlekłe zmiany zapalne w obrębie naczyń doprowadzające do zmian miażdżycowych [15].

Dla wielu kobiet z zespołem PCOS, objawy hiperandrogenizmu pod postacią nadmiernego owłosienia, trądziku lub łysienia typu męskiego są dolegliwościami wio-

dącymi, wpływającymi niejednokrotnie na jakość życia, doprowadzając do zaburzeń natury psychologicznej [26]. Hirsutyzm, dotyczy nawet 80% kobiet z PCOS [29]. Z zaburzeniami akceptacji własnej osoby mamy również niejednokrotnie do czynienia w przypadku otyłości.

Rozpoznawanie

Od 2003 r. rozpoznawanie zespołu policystycznych jajników opiera się na stwierdzeniu obecności dwóch z trzech kardynalnych objawów: hiperandrogenizacji, policystycznych jajników oraz braku lub rzadkiej owulacji [9].

Ocena objawów hiperandrogenizacji musi zawierać z jednej strony ocenę kliniczną, z uwzględnieniem ograniczeń diagnostycznych – sam trądzik lub samo tysienie plackowate nie są wystarczające do stwierdzenia hiperandrogenizmu – z drugiej zaś opierać się na badaniach biochemicznych [9]. Badania te powinny umożliwić ocenę ilości krążących androgenów oraz wykluczyć obecność wirylizujących guzów nadnerczy [30]. Brak jest jednego testu, który pozwalałby na rozpoznanie hiperandrogenizmu. Najczęściej (ze względu na dostępność metody) oznacza się poziom całkowitego testosteronu, jednak dokładniejszym markerem byłby określenie ilości wolnego testosteronu, lub ocena wartości indeksu wolnych androgenów (FAI *free androgen index*), który odnosi poziom testosteronu do poziomu białka wiążącego steroidy [9, 20, 21]. Należy pamiętać, że poziom całkowitego testosteronu może być prawidłowy, a maksymalne wartości w tym schorzeniu nie przekraczają 150 ng/dL (5,2 nmol/L) [2]. Wartości testosteronu powyżej 200 ng/dL (6,9 nmol/L) powinny nasunąć podejrzenie obecności guza nadnerczy [30]. Na poziom testosteronu wpływa przyjmowanie doustnych tabletek antykoncepcyjnych [31]. Należy o tym pamiętać, gdyż obniżony przez doustne tabletki antykoncepcyjne poziom wolnego testosteronu może sugerować fałszywie prawidłową ilość tego steroidu w surowicy krwi [2]. W związku z tym badanie powinno być przeprowadzone nie wcześniej, niż po 3 mies. od zaprzestania przyjmowania antykoncepcji doustnej. Oprócz poziomu testosteronu, pod wpływem tabletek antykoncepcyjnych zmianie w surowicy krwi ulega również poziom białka wiążącego steroidy płciowe oraz białka wiążącego kortyzol – ulega on podwyższeniu [31]. Wyniki tych badań te mogą być istotne w diagnostyce różnicowej z zespołem Cushinga [2].

W diagnostyce biochemicznej PCOS znajduje również zastosowanie oznaczenie poziomu prolaktyny oraz hormonu luteinizującego. Prolaktyna w tym zespole jest podwyższona o 10–50% jedynie u części pacjentek. Na chwilę obecną brak jest udokumentowanych zależności pomiędzy hiperprolaktynemią a zespołem policystycznych jajników [2, 32]. Ocena stężenia prolaktyny

w surowicy krwi ma jednak znaczenie w diagnostyce niepłodności spowodowanej cyklami bezowulacyjnymi i powinna być uwzględniona w protokole badań diagnostycznych PCOS [9]. U połowy kobiet z policystycznymi jajnikami stwierdza się podwyższony poziom hormonu luteinizującego [8]. Jest on statystycznie wyższy w grupie kobiet z PCOS w porównaniu z grupą kontrolną. Otyłość wpływa odwrotnie proporcjonalnie na stężenie LH, co może sugerować istnienie dwóch odmiennych *podtypów* PCOS, z których jeden związany jest z pierwotnym nadmiernym wydzielaniem gonadotropin (w mniejszym stopniu hormonu folikulotropowego), natomiast drugi kojarzony jest z otyłością i insulinoopornością [33]. Według zaleceń ESHRE oznaczanie poziomu hormonu luteinizującego w klinice PCOS można ograniczyć do szczupłych, niemiesiączkujących kobiet [9].

Chociaż na ogół poziom glukozy na czczo jest u pacjentek z PCOS prawidłowy, to po podaniu węglowodanów mamy często do czynienia z hiperinsulinemią i nieprawidłową dystrybucją glukozy w organizmie. Dotyczy to przede wszystkim kobiet otyłych, ale występuje również wśród szczupłych pacjentek [21]. Insulinooporność można więc określić mianem niezależnego czynnika powiązanego z zespołem policystycznych jajników, skutkującego pogłębieniem się nieprawidłowości rozrodczych. Podstawowym testem diagnostycznym oceniającym gospodarkę węglowodanową jest test obciążenia 75 g glukozy. Insulinooporność w sposób dokładniejszy można określić poprzez stosunek poziomu glukozy na czczo do poziomu insuliny. Wartość poniżej 4,5 z dużym prawdopodobieństwem sugeruje obecność insulinooporności w grupie otyłych pacjentek [3].

Obecnie powszechnie przyjętym kryterium rozpoznawania policystycznych jajników w USG [9, 21] jest wieloosrodkowe opracowanie podające ultrasonograficzną definicję PCOS [34]. Według niego podstawą do rozpoznania policystycznych jajników jest obecność 12 lub więcej pęcherzyków o śr. 2–9 mm lub/ oraz objętości jajników powyżej 10 ml. Wystarczy spełnienie tych warunków nawet przez pojedynczy jajnik. W przypadku uwidocznienia pęcherzyków wzrastających powyżej 10 mm oraz ciątka żółtego powinno się odstąpić od diagnostyki w kierunku PCOS w danym cyklu. Badania powinny być wykonywane między 3.–5. dniem cyklu, a w przypadku kobiet niemiesiączkujących – w przypadkowej fazie cyklu i/lub po wcześniejszym wywołaniu krwawienia gestagenami. Wraz z objętością jajnika zwiększa się i zmienia charakter jego zrębu, co jest przez niektórych proponowane w ich diagnostyce [35]. Zgodnie z tym objętość zrębu jajników powyżej 25% sugeruje obecność PCOS. Według ostatnich doniesień objętość ta nie koreluje ze wskaźnikami biochemicznymi PCOS. Ważniejszymi wydają się być całkowita objętość jajnika oraz liczba pęcherzyków preantralnych. Pomimo to zrąb jajnika nadal pozostaje istotnym czynnikiem w patofizjologii tego schorzenia [36].

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w leczeniu PCOS powinno być zaadresowane do bieżących potrzeb i oczekiwań pacjentek oraz zapobiegać odległym komplikacjom tego zespołu. W przypadku otyłości na pierwszym miejscu należy postawić modyfikację trybu życia, gdyż obniżenie masy ciała o 5% może przywrócić owulację oraz płodność [21]. Sugeruje się m.in. umiarkowane ćwiczenia (nie mniej niż 30 min/dzień), modyfikację diety obejmującą obniżenie zawartości tłuszczów, w tym przede wszystkim form nasyconych, zmniejszenie podaży węglowodanów, zwiększenie ilości błonnika oraz form tłuszczów wielonienasyconych oraz ustalenie deficytu kalorycznego na poziomie 500–1000 kcal [37]. Osiągnięcie redukcji masy ciała może również przywrócić regularne miesiączki oraz zmniejszyć objawy hirsutyzmu i poprawić długofalową jakość życia [21].

W przypadku oczekiwań prokreacyjnych u kobiet z zespołem policystycznych jajników postępowanie farmakologiczne obejmuje w pierwszym rzucie 5-dniową terapię cytrynianem clomifenu, z początkowymi dawkami 25–50 mg/dobę [2, 21]. W przypadku braku uzyskania owulacji, szczególnie w przypadkach otyłości, można dołączyć metformin. Jest on doustnym biguanidem, którego działanie polega m.in. na zwiększeniu wrażliwości na insulinę oraz wychwyty glukozy, nie prowokuje przy tym hiperinsulinemii, i nie powoduje hipoglikemii [19]. W leczeniu PCOS osiągamy więc zmniejszenie insulinooporności, zwiększenie cykliczności miesiączek oraz liczby owulacji [38], a poprzez podwyższenie poziomu SHBG obniżenie poziomu wolnego testosteronu [39, 40]. Obniżeniu ulega również poziom LH [41]. Można więc oczekiwać ustępowania objawów hiperandrogenizmu.

W przypadku braku efektów po farmakologicznym leczeniu niepłodności w PCOS, należy rozważyć leczenie operacyjne, w którym leczeniem z wyboru pozostaje laparoscopia [21]. Obecnie stosuje się elektrokauterizację lub laserową waporyzację jajników. Dokładne mechanizmy działania procedur chirurgicznych na tkankę jajnikową nie są poznane, jednak przypuszcza się, że przez odcinkowe zniszczenie pogrubiałej torebki, pozostałe pęcherzyki uzyskują możliwość rozwoju i owulacji. Biochemicznie, procedury te skutkują obniżeniem poziomu androgenów oraz zmianą w stężeniu gonadotropin, szczególnie obniżeniem LH [42].

Obecnie są dostępne różne metody leczenia hirsutyzmu. Najczęściej stosowana jest dwuskładnikowa tabletki antykoncepcyjna zawierająca gestagen o działaniu antyandrogennym:

- 1) podwyższa ona poziom SHBG wiążąc testosteron oraz ma znaczący efekt antygonadotropowy;
- 2) zmniejsza aktywność 5α -reduktazy w skórze kobiet z nadmiernym owłosieniem [21]. Innym związkiem chemicznym stosowanym w leczeniu hirsutyzmu, często kojarzonym z dwuskładnikową tabletką antykon-

cepcyjną, jest spironolacton [43]. Istnieją doniesienia o antyandrogennym działaniu innych substancji, takich jak flutamid czy ketokanazol, jednak ich stosowanie jest ograniczone [21]. Przy leczeniu hirsutyzmu należy pamiętać o tym, że odpowiedź na leczenie jest związana z cyklem rozwojowym mieszków włosowych, tak więc efekty lecznicze pojawiają się po 3 do 6 mies. terapii, i w podobnym okresie po zakończeniu leczenia ulegają cofnięciu. W międzyczasie w leczeniu hirsutyzmu należy rozważyć działania kosmetyczne.

Nieprawidłowe krwawienia mogą być leczone podaniem gestagenów lub przyjmowaniem doustnych tabletek antykoncepcyjnych. Cykliczność krwawień poprawia również metformin [2, 21].

Leczenie PCOS wiąże się z wieloma wyzwaniem stojącymi przed pacjentką i leczącym ją lekarzem. Istotnym jest, aby lekarz podejmujący się leczenia tego schorzenia w różnych okresach życia kobiety pamiętał o możliwych odległych skutkach zaburzeń z nim związanych oraz o wpływie właściwego leczenia na redukcję tych zagrożeń.

Złożoność problemów związanych z zespołem policystycznych jajników wybiega dużo dalej poza ramy powyższego artykułu, a ograniczenia redakcyjne narzucają subiektywny wybór przedstawionych wyżej zagadnień.

Piśmiennictwo

1. Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, et al. Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 4: 167-72.
2. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res* 2004; 2: 13-27.
3. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2694-98.
4. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, et al. 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; 84:165-9.
5. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126: 32-35.
6. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-82.
7. Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *J Reprod Med* 1999; 44: 870-74.
8. Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2002; 17: 2495-9.
9. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
10. Legro RS. Polycystic ovary syndrome. Phenotype to genotype. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 379-96.
11. Jakubowski L. Genetic aspects of polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 285-93.

12. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, et al. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-6.
13. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14956-60.
14. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 3-7.
15. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005; 26: 251-82.
16. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i-xii, 1-253.
17. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 359-72.
18. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929-35.
19. Harborne L, Fleming R, Lyall H, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1894-1901.
20. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust* 2004; 180: 132-7.
21. Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs* 2006; 66: 903-12.
22. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 77: 89-90.
23. Salmi DJ, Zisser HC, Jovanovic L. Screening for and treatment of polycystic ovary syndrome in teenagers. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229: 369-77.
24. Ibanez L, de Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2691-5.
25. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ* 2003; 327: 546-9.
26. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1897-9.
27. Meirrow D, Schenker JG. The link between female infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 63-75.
28. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132: 989-93.
29. Dhindsa G, Bhatia R, Dhindsa M, et al. Insulin resistance, insulin sensitization and inflammation in polycystic ovarian syndrome. *J Postgrad Med* 2004; 50: 140-4.
30. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, et al. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994; 331: 968-73.
31. Wiegatz I, Kutschera E, Lee JH, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception* 2003; 67: 25-32.
32. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 77-84.
33. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2248-56.
34. Balen AH, Laven JS, Tan SL, et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 505-14.
35. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, et al. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18: 598-603.
36. Nardo LG, Buckett WM, White D, et al. Three-dimensional assessment of ultrasound features in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome (PCOS): ovarian stromal volume does not correlate with biochemical indices. *Hum Reprod* 2002; 17: 1052-5.
37. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, et al. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 251-7.
38. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951-3.
39. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases 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: 657-8.
40. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, et al. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 269-74.
41. De Leo V, la Marca A, Ditto A, et al. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282-5.
42. Cohen J. Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 337-44.
43. Erenus M, Yucelten D, Gurbuz O, et al. Comparison of spironolactone-oral contraceptive versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1996; 66: 216-9.

Prawidłowe odpowiedzi

do *Testowego programu edukacyjnego* dotyczącego zespołu policystycznych jajników zamieszczonego w nr 3/2006 *Przeгляdu Menopauzalnego*

1b; 2a; 3c; 4a; 5c; 6d; 7b; 8b; 9d; 10c; 11b; 12b