CÁC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA Ở PHỤ NỮ CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

BS. Trần Kiều Hoanh[1], BS. Trần Thị Ngọc Mai[1], TS. BS. Lý Đại Lương[2]

[1]Bệnh viện Mỹ Đức, [2]Đại học Quốc gia TPHCM

TỔNG QUAN

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là rối loạn nội tiết thường gặp nhất ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản với tỷ lệ từ 5 – 15%[1]. PCOS thường được chẩn đoán dựa theo tiêu chuẩn Rotterdam (2003) nếu đạt hai trên ba tiêu chí: không phóng noãn, cường androgen sinh hóa/lâm sàng, và/hoặc hình ảnh buồng trứng đa nang; cần loại trừ các nguyên nhân khác trước khi chẩn đoán PCOS như: tăng sản thượng thận bẩm sinh, u tiết androgen…[2]

Trong những năm đầu ở độ tuổi sinh sản, các biểu hiện chính của bệnh bao gồm rối loạn kinh nguyệt, tăng tiết androgen và/hoặc hiếm muộn. Tuy nhiên, những rối loạn của PCOS biểu hiện từ độ tuổi thanh thiếu niên và kéo dài đến sau mãn kinh. Phụ nữ có PCOS và nhân viên y tế cần phải chú ý về các biến chứng chuyển hóa của hội chứng này. Quả thực, theo thời gian, những rối loạn về sinh sản sẽ được thay thế bằng rối loạn chuyển hóa ở khoảng 50% bệnh nhân. Tỷ lệ hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ có PCOS dao động từ 33% đến 46%[3] và có liên quan đến các hậu quả lâu dài như rối loạn dung nạp glucose, đái tháo đường type 2, rối loạn lipid máu, gan nhiễm mỡ không do rượu, hội chứng ngưng thở khi ngủ, ung thư... Do đó, một chiến lược theo dõi lâu dài là cần thiết đối với đối tượng phụ nữ "có nguy cơ" này và các biện pháp phòng ngừa các rối loạn chuyển hóa cần được thực hiện kịp thời.

CƠ CHẾ BỆNH SINH

Các đặc điểm lâm sàng của PCOS như đề kháng insulin, béo phì và cường androgen cũng là những đặc điểm của hội chứng chuyển hóa. Bảng 1 thể hiện những tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng chuyển hóa. Theo Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế, chẩn đoán hội chứng chuyển hóa khi có tăng vòng eo kèm theo 2 trong 4 tiêu chuẩn[4].

Đề kháng insulin

Đề kháng insulin đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh PCOS và đã được báo cáo ở khoảng 50 – 80% phụ nữ có PCOS, tùy theo vùng địa lý và chủng tộc[5]. Cường androgen và tình trạng viêm mạn tính mức

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa[4].

Chỉ số đo lường	Ngưỡng cắt chẩn đoán
Tăng chu vi vòng eo	≥ 80 cm
Tăng triglyceride	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L), hoặc đang điều trị bằng thuốc.
Giảm HDL – C	< 50 mg/dL (1,3 mmol/L), hoặc đang điều trị bằng thuốc.
Tăng huyết áp	Huyết áp tâm thu ≥ 130 hoặc Huyết áp tâm trương ≥ 85 mmHg, hoặc đang điều trị tăng huyết áp.
Tăng đường huyết đói	≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L).

độ thấp trong PCOS cũng thúc đẩy sự tiến triển của đề kháng insulin.

Insulin điều hòa các con đường trao đổi chất và hoạt động phân bào độc lập với nhau. Điều này giải thích ảnh hưởng ngược chiều của insulin ở các mô cơ quan khác nhau, ví dụ, đề kháng insulin ở mô ngoại biên và duy trì độ nhạy insulin ở vỏ buồng trứng. Đề kháng insulin và cường insulin máu bù trừ ở phụ nữ có PCOS tạo nên tác động quá mức của insulin ở một số mô cơ quan như buồng trứng; trong khi giảm đáp ứng sử dụng glucose qua trung gian insulin tại các mô ngoại biên như mô cơ xương và mô mỡ. Từ đó lý giải cường insulin máu – đề kháng insulin là yếu tố chính ngoài buồng trứng gây rối loạn sinh tổng hợp steroid ở buồng trứng và rối loạn đường huyết ở phụ nữ có PCOS. Cường insulin máu kích thích tế bào vỏ, tế bào hạt ở buồng trứng tăng cường sinh tổng hợp androgen như testosterone và gây ngưng phát triển các nang noãn[1].

Béo phì

Béo phì, đặc biệt béo phì trung tâm là một biểu hiện thường gặp ở phụ nữ có PCOS. Tỷ lệ béo phì trung tâm ở phụ nữ có PCOS là 96% (vòng eo được sử dụng làm tiêu chí chẩn đoán). Lấy chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index – BMI) làm tiêu chuẩn chẩn đoán thì tỷ lệ bệnh nhân thừa cân là 11,9% và tỷ lệ bệnh nhân béo phì là 71,3%[6].

Phụ nữ có PCOS tăng nguy cơ tăng cân và béo phì do liên quan đến chức năng phân giải mỡ của androgen trên tế bào mỡ. Testosterone gây giải phóng acid béo không ester hóa từ các tế bào mỡ nội tạng trong cơ thể, làm suy yếu quá trình biệt hóa tế bào mỡ và hình thành adipokine; dẫn đến sự tích tụ mỡ tại chỗ, đặc biệt là ở vùng bụng. Mỡ nội tạng đóng góp vào đề kháng insulin nhiều hơn mỡ phân bố vùng khác của cơ thể. Béo phì làm tăng đáng kể tỷ lệ và mức độ đề kháng insulin ở phụ nữ có PCOS thông qua tình trạng viêm mạn tính mức độ thấp, phóng thích các adipocytokine phản ứng viêm như TNF–α, hs C–reactive protein và IL[7].

Cường androgen

Cường androgen là một đặc điểm chính của PCOS. Có mối liên hệ giữa tăng testosterone có hoạt tính sinh học và hình ảnh buồng trứng dạng đa nang, đái tháo đường type 2 và ung thư nội mạc tử cung. Nguyên nhân chính gây cường androgen trong PCOS là sự tăng tiết androgen nội tại của buồng trứng, được thúc đẩy bởi tăng tiết xung gonadotropin hormone (GnRH) và tăng biên độ của xung luteinizing hormone (LH). Cường androgen gây rối loạn chuyển hóa thông qua ảnh hưởng chuyển hóa lipid ở gan, mất cân bằng apoptosis và autophagy, chuyển hóa acid amin chuỗi nhánh và tình trạng viêm[8].

CÁC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA TRÊN PHỤ NỮ CÓ PCOS

Bệnh tim mạch

Một phân tích tổng hợp đã chứng minh phụ nữ bị PCOS có nguy cơ mắc bệnh mạch vành và đột quỵ tăng gấp đôi; dù đã điều chỉnh theo BMI, nguy cơ vẫn tăng 55%[9]. Phụ nữ mắc PCOS có hội chứng chuyển hóa tăng nguy cơ mắc bệnh mạch vành cao gấp 3 đến 6 lần, với tỷ lệ tử vong tăng 12%[10]. Các khuyến cáo về bệnh lý tim mạch trên dân số chung nên cân nhắc bổ sung PCOS như một yếu tố nguy cơ tim mạch.

Rối loạn đường huyết

Dù ở bất kỳ độ tuổi và BMI nào thì phụ nữ có PCOS đều tăng nguy cơ rối loạn đường huyết đói, rối loạn dung nạp đường và đái tháo đường type 2. Trong một phân tích tổng

hợp từ 35 nghiên cứu, tỷ lệ đái tháo đường type 2 cao gấp 4,5 lần ở bệnh nhân có PCOS so với nhóm chứng, đã bao gồm các quần thể bắt cặp theo BMI. Phụ nữ có PCOS khởi phát đái tháo đường type 2 sớm hơn 5 năm so với dân số chung; với tuổi trung bình khi chẩn đoán đái tháo đường type 2 là 31 tuổi ở phụ nữ có PCOS so với 35 tuổi ở nhóm chứng[11].

Phụ nữ có PCOS với đường huyết bình thường có nguy cơ tiến triển thành rối loạn dung nạp glucose với tỷ lệ 16% mỗi năm. Phụ nữ có rối loạn dung nạp glucose lại có 2% nguy cơ tiến triển thành đái tháo đường type 2 mỗi năm và trong 6 năm, nguy cơ này có thể lên tới 54%[12].

Rối loạn lipid máu

Rối loạn lipid máu cũng thường gặp ở phụ nữ có PCOS. Đặc điểm rối loạn lipid máu thường biểu hiện tăng triglyceride, tăng LDL–C (low density lipoprotein cholesterol) hay giảm HDL–C (high density lipoprotein cholesterol). Mối liên quan giữa PCOS và rối loạn lipid máu chủ yếu qua trung gian do ảnh hưởng của béo phì[13].

Hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

PCOS làm tăng nguy cơ mắc phải hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ gấp 30 lần và tình trạng buồn ngủ quá mức vào ban ngày gấp 9 lần; đề kháng insulin được xem là một yếu tố dự báo chính cho hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ, không phụ thuộc vào nồng độ testosterone và tình trạng béo phì. Sự hiện diện của hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ làm trầm trọng thêm đề kháng insulin và nguy cơ tim mạch ở phụ nữ PCOS[14].

Gan nhiễm mỡ không do rượu

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu được định nghĩa khi ≥ 5% chất béo tích tụ trong gan mà không có nguyên nhân thứ phát khác và hiện đã trở thành một trong những bệnh gan mạn tính phổ biến nhất trên toàn thế giới. Phụ nữ mắc PCOS có tỷ lệ bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu cao, 14,5 – 77%. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu cũng nặng hơn ở nhóm mắc PCOS, với tỷ lệ bóng, xơ hóa nặng và xơ hóa tiến triển cao hơn; hơn nữa, độ tuổi trung bình của phụ nữ bị xơ hóa gan tiến triển ở những phụ nữ mắc PCOS sớm hơn 5 năm so với những người phụ nữ không mắc PCOS[8].

TẦM SOÁT RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA TRÊN PHỤ NỮ CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Đánh giá nguy cơ bệnh lý tim mạch[15]

Tất cả phụ nữ có PCOS nên được đánh giá các yếu tố nguy cơ bệnh lý tim mạch:

– Đánh giá tình trạng lipid máu (cholesterol, LDL–C [low density lipoprotein cholesterol], HDL–C [high density lipoprotein cholesterol] và triglyceride) ngay khi thiết lập chẩn đoán. Sau đó, tần suất lặp lại xét nghiệm dựa trên tình trạng tăng lipid máu và các yếu tố nguy cơ khác của bệnh lý tim mạch.

– Kiểm tra huyết áp mỗi năm, khi có kế hoạch có thai hoặc khi điều trị hỗ trợ sinh sản, do nguy cơ cao xuất hiện các rối loạn tăng huyết áp thai kỳ và bệnh lý liên quan.

– Nhân viên y tế và phụ nữ có PCOS nên ưu tiên chiến lược dự phòng để giảm nguy cơ bệnh lý tim mạch.

Đánh giá đường huyết[15]

Tình trạng đường huyết nên được đánh giá ở tất cả phụ nữ trưởng thành và trẻ vị thành niên có PCOS. Nhân viên y tế, phụ nữ trưởng thành, trẻ vị thành niên có PCOS, và người thân trực hệ nên nhận thức về việc

tăng nguy cơ đái tháo đường, và cần đánh giá đường huyết thường xuyên.

– Tình trạng đường huyết nên được đánh giá mỗi một đến ba năm, dựa vào các yếu tố nguy cơ đái tháo đường của từng cá nhân.

– Nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (OGTT – oral glucose tolerance test) với 75 gam glucose như là xét nghiệm chính xác nhất để đánh giá tình trạng đường huyết ở phụ nữ có PCOS, bất kể BMI.

– Nếu không thực hiện OGTT, đường huyết đói và/hoặc HbA1c có thể được cân nhắc, tuy nhiên độ chính xác giảm.

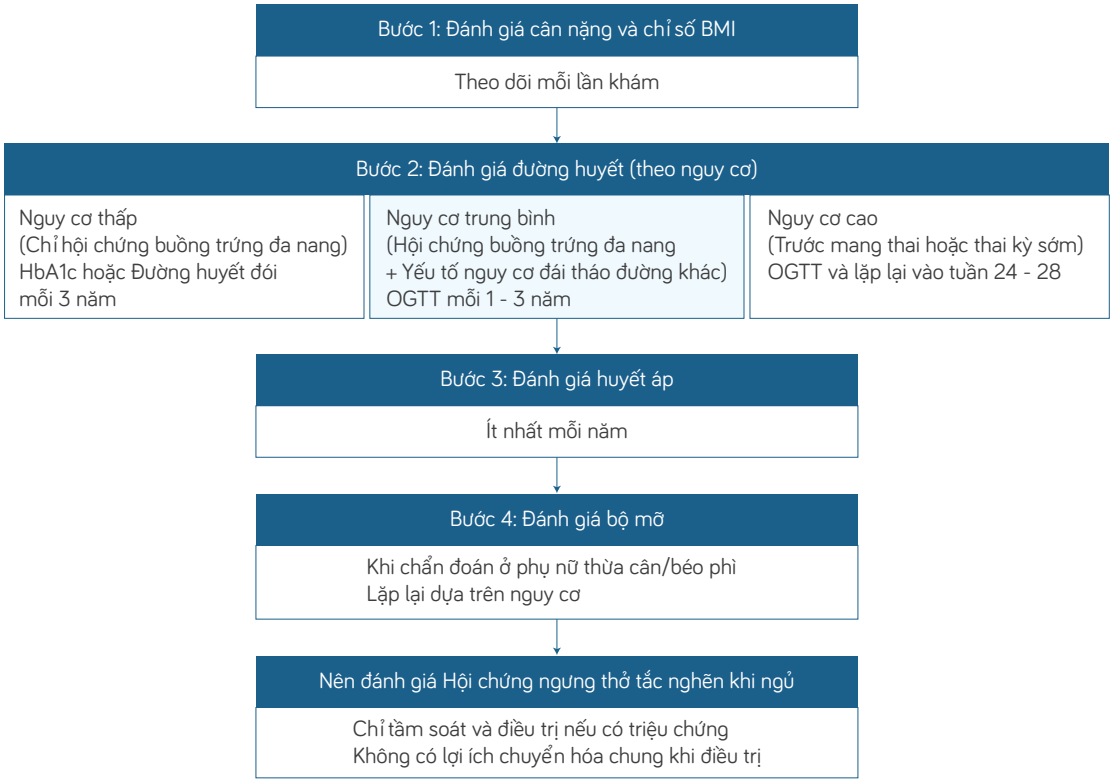
– Khi có kế hoạch có thai hoặc điều trị hỗ trợ sinh sản, nên cân nhắc thực hiện OGTT ở tất cả phụ nữ có PCOS chưa có tiền sử đái tháo đường. Nếu không được thực hiện trước mang thai, OGTT có thể thực hiện ở lần khám thai đầu tiên, và lặp lại ở thời điểm 24 – 28 tuần.

– Nhân viên y tế và phụ nữ có PCOS nên ưu tiên chiến lược dự phòng để giảm nguy cơ đái tháo đường type 2.

Tầm soát hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ[15]

Phụ nữ có PCOS nên được đánh giá các triệu chứng của hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (ngáy kèm theo cảm giác không sảng khoái khi thức dậy, buồn ngủ vào ban ngày hoặc cảm giác mệt mỏi), và nếu có, phụ nữ nên được sàng lọc bằng các công cụ đã hiệu chỉnh hoặc giới thiệu đến chuyên khoa để đánh giá thêm.

Tầm soát hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ bằng các bộ câu hỏi đơn giản (như bộ câu hỏi Berlin hiệu chỉnh sử dụng cho dân số chung). Sau khi tầm soát, hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ được chẩn đoán dựa trên đa ký giấc ngủ.



Hình 1. Đánh giá nguy cơ chuyển hóa ở phụ nữ có PCOS.[16]

QUẢN LÝ RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA TRÊN PHỤ NỮ CÓ PCOS

Can thiệp lối sống[15]

Can thiệp lối sống (tập thể dục, thay đổi chế độ ăn và thay đổi hành vi) là trọng tâm cốt lõi trong quản lý PCOS nhằm tối ưu hóa sức khỏe chung, chất lượng cuộc sống, thành phần cơ thể và quản lý cân nặng (duy trì cân nặng, ngăn ngừa tăng cân, và/hoặc giảm cân vừa phải). Lối sống lành mạnh vẫn có lợi ngay cả khi không giảm cân. Đối với phụ nữ có PCOS thừa cân – béo phì, giảm cân rất quan trọng. Phụ nữ có PCOS thừa cân – béo phì khuyến cáo giảm 5 – 10% cân nặng nhằm cải thiện các triệu chứng cường androgen, rối loạn chuyển hóa, chức năng buồng trứng và khả năng mang thai tự nhiên[17].

Không có chế độ ăn nào ưu thế hơn chế độ ăn khác về mặt nhân trắc học, chuyển hóa, nội tiết tố, sinh sản hoặc kết cục tâm lý. Điều chỉnh những thay đổi trong chế độ ăn theo sở thích, tìm ra một phương pháp tiếp cận linh động, cá thể hóa và cùng phát triển nhằm đạt được các mục tiêu dinh dưỡng. Tránh các chế độ ăn tiết chế quá mức và mất cân bằng dinh dưỡng.

Hiện chưa có đủ bằng chứng so sánh ảnh hưởng về mặt nhân trắc học, chuyển hóa, nội tiết, sinh sản hoặc tâm lý giữa các bài tập thể dục và cường độ tập luyện khác nhau. Thực hiện hoạt động thể chất dù ít vẫn tốt hơn là không làm gì cả. Phụ nữ có PCOS nên hạn chế thời gian ngồi yên một chỗ (như thời gian ngồi và xem màn hình) và thay thế thời gian ngồi yên một chỗ với hoạt động thể chất ở bất kỳ cường độ nào (kể cả cường độ nhẹ) đều mang lại lợi ích sức khỏe. Để ngăn ngừa tăng cân và duy trì sức khỏe, phụ nữ trưởng thành (18 – 64 tuổi) nên đặt mục tiêu tối thiểu 150 – 300 phút hoạt động thể chất với cường độ trung bình hoặc 75 – 150 phút hoạt động thể chất với cường độ cao mỗi tuần, hoặc phối hợp cả hai, cùng với các bài tập tăng cường sức cơ (như bài tập rèn luyện sức đề kháng/độ dẻo dai) vào 2 ngày không liên tiếp mỗi tuần. Để thúc đẩy các lợi ích sức khỏe nhiều hơn, bao gồm giảm cân vừa phải và ngăn ngừa tăng cân trở lại, phụ nữ trưởng thành (18 – 64 tuổi) nên đặt mục tiêu tối thiểu 250 phút hoạt động thể chất với cường độ trung bình hoặc 150 phút hoạt động thể chất với cường độ mạnh mỗi tuần, hoặc phối hợp cả hai, cùng với các bài tập tăng cường sức cơ (như bài tập đề kháng/độ dẻo dai) lý tưởng là vào 2 ngày không liên tiếp mỗi tuần. Các bài tập vận động hiếu khí cần được thực hiện ít nhất 10 phút mỗi đợt, với mục tiêu ít nhất 30 phút mỗi ngày trong hầu hết các ngày.

Điều trị nội khoa[15]

Metformin

Metformin giúp cải thiện nhạy cảm insulin tại gan và mô mỡ ngoại vi, kiểm soát đường huyết và giảm nguy cơ quá kích buồng trứng ở phụ nữ có PCOS có BMI ≥ 26 kg/m^2 điều trị thụ tinh trong ống nghiệm[18]. Cân nhắc sử dụng metformin nhằm cải thiện các kết cục nhân trắc học và rối loạn chuyển hóa (đề kháng insulin, đường huyết và mỡ máu) ở phụ nữ có PCOS với BMI ≥ 25 kg/m^2. Tác dụng phụ của metformin đa số nhẹ, triệu chứng trên đường tiêu hóa thường thoáng qua và không nặng lên trong thai kỳ. Metformin nên được bắt đầu với liều thấp, tăng dần 500 mg mỗi 1 – 2 tuần, việc sử dụng các chế phẩm phóng thích chậm có thể giảm thiểu tác dụng phụ và tăng tuân thủ điều trị. Liều tối đa hàng ngày được khuyến cáo là 2,5 g ở phụ nữ trưởng thành và 2 g ở trẻ vị thành niên. Sử dụng metformin liên quan đến giảm nồng độ vitamin B12, đặc biệt trên nhóm có nguy cơ thiếu vitamin B12 (đái tháo đường, sau phẫu thuật giảm cân/chuyển hóa, thiếu máu ác

tính, chế độ ăn thuần chay v.v.).

Điều trị phối hợp viên thuốc ngừa thai phối hợp đường uống và metformin có thể có lợi nhiều nhất ở nhóm phụ nữ nguy cơ cao với các rối loạn chuyển hóa như BMI > 30 kg/m^2, yếu tố nguy cơ đái tháo đường, rối loạn dung nạp đường. Trong trường hợp người bệnh có chống chỉ định hoặc không dung nạp với viên thuốc ngừa thai phối hợp đường uống, metformin có thể được xem xét điều trị thay thế trong các tình huống có rối loạn kinh nguyệt.

Các tác nhân dược lý điều trị giảm cân

Thuốc điều trị giảm cân bao gồm đồng vận thụ thể glucagon–like peptide–1 (GLP–1) như liraglutide, semaglutide và orlistat có thể được xem xét cùng với can thiệp lối sống tích cực để kiểm soát thừa cân, béo phì ở phụ nữ trưởng thành có PCOS.

Đồng vận thụ thể GLP–1 có tác dụng kép giảm đường huyết và giảm cân qua nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm (i) kích thích tuyến tụy bài tiết insulin và giảm tiết glucagon, (ii) giảm sản xuất glucose tại gan, (iii) làm dạ dày co bóp chậm lại tạo cảm giác no và (iv) tác động lên não giảm cảm giác thèm ăn. Cần tăng liều dần đối với việc sử dụng thuốc đồng vận thụ thể GLP–1 để giảm các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa.

Orlistat là thuốc giảm cân thông qua tác dụng ức chế men lipase tại ruột non, ngăn cản hấp thu triglyceride từ bữa ăn.

Inositol

Inositol (ở bất cứ dạng nào) có thể cân nhắc sử dụng ở phụ nữ có PCOS nhằm cải thiện các chỉ số về mặt sinh hóa; mặc dù, lợi ích về lâm sàng còn hạn chế như cải thiện hiện tượng phóng noãn, rậm lông hoặc cân nặng. Inositol có ít tác dụng phụ được ghi nhận.

Phẫu thuật giảm cân/chuyển hóa

Phẫu thuật giảm cân có thể được cân nhắc để giảm cân, cải thiện tình trạng tăng huyết áp, đái tháo đường (phòng ngừa và điều trị), cải thiện rậm lông, rối loạn kinh nguyệt, cải thiện phóng noãn và tỷ lệ thai ở phụ nữ có PCOS. Phụ nữ có PCOS là một tình trạng rối loạn chuyển hóa và có thể được cân nhắc chỉ định phẫu thuật giảm cân/chuyển hóa với ngưỡng BMI thấp hơn dân số chung.

Phụ nữ có PCOS có khả năng phục hồi khả năng sinh sản nhanh chóng sau phẫu thuật và cần cam kết ngừa thai hiệu quả, lý tưởng là trước khi phẫu thuật. Ngay cả khi mong muốn có thai, biện pháp ngừa thai vẫn nên được duy trì đến khi đạt được cân nặng ổn định, thường là trên một năm sau phẫu thuật, nhằm hạn chế nguy cơ thai giới hạn tăng trưởng, sinh non, thai nhỏ so với tuổi thai, các biến chứng thai kỳ và kéo dài thời gian nhập viện chu sinh.

KẾT LUẬN

Các rối loạn chuyển hóa phổ biến ở phụ nữ có PCOS và có liên quan đến các hậu quả lâu dài như bệnh tim mạch, đái tháo đường type 2, rối loạn lipid máu, hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Đề kháng insulin, béo phì và cường androgen đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh của các rối loạn chuyển hóa ở phụ nữ có PCOS. Phát hiện sớm và quản lý các rối loạn chuyển hóa, đặc biệt là ở phụ nữ có PCOS trong độ tuổi sinh sản có tầm quan trọng thiết yếu.

Can thiệp lối sống và điều trị giảm cân cho phụ nữ có PCOS giúp cải thiện các kết cục chuyển hóa và khả năng sinh sản. Hiện nay nhiều nhóm thuốc đã được nghiên cứu trên phụ nữ có PCOS và mang lại hiệu quả trong quản lý thừa cân/béo phì, đái tháo đường, rối

loạn chuyển hóa và tình trạng hiếm muộn liên quan đến PCOS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rosenfield R L, Ehrmann D A (2016), "The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited", Endocr Rev, 37 (5), pp. 467–520.
2. Rotterdam E A-S P C W G (2004), "Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome", Fertil Steril, 81 (1), pp. 19–25.
3. Ehrmann D A, Liljenquist D R, Kasza K, et al (2006), "Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome", J Clin Endocrinol Metab, 91 (1), pp. 48–53.
4. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome–a new world-widedefinition. A Consensus Statement from the International DiabetesFederation.Diabet Med J Br Diabet Assoc2006;23:469–80.
5. Bil, E.; Dilbaz, B.; Cirik, D.A.; Ozelci, R.; Ozkaya, E.; Dilbaz, S. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2016, 42, 837–843
6. Shengir M, Krishnamurthy S, Ghali P, et al. Prevalence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in South Asian women with polycystic ovary syndrome. World J Gastroenterol. 2020;26(44):7046–7060. doi:10.3748/wjg.v26.i44.7046.
7. Manneras-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, et al (2011), "Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance", J Clin Endocrinol Metab, 96 (2), pp. E304–311.
8. Wang, Dongxu, and Bing He. "Current perspectives on nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome." Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy (2022): 1281–1291.
9. de Groot P C, Dekkers O M, Romijn J A, et al (2011), "PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis", Hum Reprod Update, 17 (4), pp. 495–500.
10. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al (2001), "Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome", Diabetes Care, 24 (4), pp. 683–689.
11. Rubin K H, Glintborg D, Nybo M, et al (2017), "Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome", J Clin Endocrinol Metab, 102 (10), pp. 3848–3857.
12. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucosetolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlledstudy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:3236–42
13. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 946–51.
14. Vgontzas A N, Bixler E O, Chrousos G P (2005), "Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome", Sleep Med Rev, 9 (3), pp. 211–224.
15. Teede, Helena J., et al. "Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome." European journal of endocrinology 189.2 (2023): G43–G64.
16. Chen, Weixuan, and Yanli Pang. "Metabolic syndrome and PCOS: Pathogenesis and the role of metabolites." Metabolites 11.12 (2021): 869.
17. Teede H J, Misso M L, Deeks A A, et al (2011), "Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline", Med J Aust, 195 (6), pp. S65–112.
18. Wu Y, Tu M, Huang Y, et al (2020), "Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis", JAMA Netw Open, 3 (8), pp. e2011995.