



Guías clínicas

Hiperandrogenismo

Hyperandrogenism



León Schurman^{a,b}, Claudio Gonzalez^c, Susana Mabel Leiderman^{b,*},
 Cecilia Elizabeth Calvar^d, Marina Inés Curriá^e, Gladys Isabel Fernández^b,
 Carolina Fux Otta^f y Miriam Llano^g

^a Laboratorio de Investigación en Osteopatía y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, Bs As, Argentina

^b Grupo Arkhën (Docencia e Investigación en Medicina), Bs As, Argentina

^c Departament de Farmacología (II Catedra), UBA, Bs As, Argentina

^d Servicio de Endocrinología, Hospital J. A. Fernández de Bs As, Argentina

^e Servicio de Endocrinología, Hospital Británico de Bs. As, Argentina

^f Departamento de Endocrinología y Diabetes, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas, UNC, Córdoba, Argentina

^g Unidad de Endocrinología, Hospital Teodoro Alvarez de Bs As, Argentina

El hiperandrogenismo es la consecuencia del aumento de la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales, ováricas o de ambas, o del aumento de la actividad de la enzima 5 α -reductasa en órganos blancos, o de la sobreexpresión del gen de receptor de andrógenos, o de origen todavía desconocido (idiopático). Desde la clínica se refleja por alteración menstrual (oligomenorrea-infertilidad), hirsutismo, acné y/o alopecia.

Las intervenciones farmacológicas para las manifestaciones dermatológicas del hiperandrogenismo (que llevan en primer término a la consulta) están limitadas a aquellas pacientes que no buscan fertilidad en lo inmediato.

Si las manifestaciones son de rápida aparición y de severa magnitud durante la vida adulta orientan al origen tumoral.

Otras causas de hiperandrogenismo pueden ser hiperinsulinismo, hipotiroidismo, exceso de GH, exceso de cortisol o causas iatrogénicas^{1,2}.

El objetivo de la presente guía es orientar a los colegas sobre el tratamiento de las consultas habituales del hiperandrogenismo basados en la bibliografía internacional (metaanálisis, estudios aleatorizados prospectivos y

retrospectivos observacionales) y en la experiencia personal de los integrantes de esta guía (véase [anexo 1](#)).

Tratamiento del hiperandrogenismo con anticonceptivos hormonales combinados

¿Cuándo están indicados?

- En el hiperandrogenismo de origen ovárico porque al suprimir LH inhiben la producción de andrógenos ováricos³. Por su contenido estrogénico aumentan la SHBG disminuyendo los andrógenos biodisponibles. Si el progestágeno es antiandrogénico además antagoniza la acción de los andrógenos en la unidad pilosebácea ya sea por competir con la actividad de la enzima 5 α -reductasa o con el receptor androgénico⁴⁻⁶. Proveen el beneficio adicional de la contracepción y en las pacientes con oligomenorrea o con ciclos monofásicos regulan sus períodos, descendiendo el riesgo de enfermedad endometrial⁷⁻⁹.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: sleiderman@intramed.net.ar (S.M. Leiderman).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.05.008>

0326-4610/© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recomendación: A

- En el hiperandrogenismo de origen adrenal no tumoral ya que los anticonceptivos hormonales combinados también disminuyen la producción de andrógenos adrenales posiblemente por descender la producción de ACTH. Aun cuando la causa del hiperandrogenismo clínico es la hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío, los signos clínicos pueden manejarse con su uso, reservando la administración de GC a las pacientes con búsqueda de embarazo o con importante hiperandrogenismo que no responden a los contraceptivos orales combinados y/o antiandrógenos^{10,11}.

Recomendación: D

- En el hiperandrogenismo con andrógenos séricos normales (hirsutismo idiopático)^{10,12}

Recomendación: D

Los anticonceptivos hormonales combinados que contienen progestágenos antiandrogénicos (acetato de ciproterona [CPA], DNG y drospirenona [DRSP]) o neutros (DSG, GSD, NGM) son la primera línea de tratamiento en el hiperandrogenismo clínico si no hay contraindicación para su uso (criterios de elegibilidad, WHO) y si no hay deseo de fertilidad^{10,13}.

Tratamiento con antiandrógenos

¿Cuáles son los fármacos reconocidos como antiandrogénicos?

- CPA: Progestágeno con actividad antiandrogénica por bloquear el receptor de andrógenos, y en menor grado, por inhibir la actividad de la enzima 5 α -reductasa. Inhibe LH y aumenta el aclaramiento de andrógenos hepáticos. Se encuentra disponible en dosis de 2 mg asociado a 35 μ g de etinilestradiol y también como monofármaco en dosis de 50 mg¹⁴⁻¹⁷.
- Espironolactona: Es un antagonista de la aldosterona que tiene un efecto inhibitorio competitivo del receptor de andrógenos como también una inhibición de la de 5 α -reductasa. Posee alta probabilidad de producir sangrados irregulares cuando es usada como monofármaco, por ello se recomienda asociarla a un anticonceptivo hormonal^{14,17}.
- DRSP: Progestágeno usado en los anticonceptivos orales, es un antiandrógeno débil, 3 mg de DRSP equivalen a 25 mg de espironolactona y 1 mg de CPA. El uso de anticonceptivos orales con CPA 2 mg comparado con 3 mg de DRSP durante 12 meses mostró similar reducción en el score de hirsutismo^{14,17,18}.
- Flutamida: Es un antiandrógeno no esteroideo, inhibidor competitivo del receptor de andrógenos dosisdependiente. Datos de revisión muestran mejor respuesta con flutamida que con finasteride, CPA o análogos del GnRH^{14,17,19,20}. La mayor preocupación con flutamida es su propensión a la hepatotoxicidad, efecto dosisdependiente. Por ello se recomienda para su uso la menor dosis útil (62,5-250 mg/día),

asociado a un anticonceptivo. Debe ser controlada con hepatogramas frecuentes.

- Finasteride: Es un inhibidor de la enzima 5 α -reductasa tipo 2 y como no inhibe la enzima tipo 1, el efecto inhibitorio puede ser parcial. Se usa en dosis de 2,5-7,5 mg/día. Un metaanálisis de 5 trabajos que compararon espironolactona, finasteride y flutamida, demostró que cada uno de estos fármacos como monoterapia fue más efectivo que el placebo, sin diferencias entre ellos sobre la mejoría del hirsutismo^{14,17,19,21}.

Recomendación: A

Se recomienda que todos los antiandrógenos sean asociados al uso de eficientes métodos anticonceptivos durante la edad reproductiva por el potencial daño que podría ocurrir al feto masculino si se usan durante el embarazo (seudohermafroditismo)²². La respuesta clínica no es total y un mínimo de 6 meses es requerido para observar el beneficio.

- Eflornitina tópica: Es una crema de uso tópico al 13,9%, solo para el tratamiento del hirsutismo facial²³. Es un inhibidor irreversible de la L-ornitina decarboxilasa, enzima que interviene en el crecimiento y diferenciación del folículo piloso. La administración continua se asoció con una mejoría del 70%²⁴. No se puede usar para superficies extensas ya que debe evitarse su absorción sistémica por la posibilidad de efectos colaterales. Se utiliza como adyuvante en el tratamiento del hirsutismo con láser. La dosis recomendada es la aplicación 2 veces/día durante 8 semanas.

Recomendación: A

Tratamiento del hiperandrogenismo con glucocorticoides

¿Cuándo están indicados?

- En la hiperplasia suprarrenal congénita clásica (virilizante simple o perdedora de sal), donde el tratamiento con glucocorticoides y eventualmente con mineralocorticoides es indispensable para reducir las manifestaciones clínicas²⁵. El tratamiento debe ser personalizado intentando administrar la mínima dosis de glucocorticoides y así evitar manifestaciones cushingoides y permitir una óptima salud reproductiva, sexual y ósea²⁶.

Recomendación: A

- En la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica sugerimos el tratamiento con glucocorticoides ante pubarca precoz con aceleración de la edad ósea o con evidente virilización hasta la desaparición de los signos, momento después del cual se puede interrumpir el tratamiento²⁵. El tratamiento del hirsutismo en las mujeres con la forma no clásica es más exitoso con el uso de anticonceptivos hormonales combinados con o sin el agregado de antiandrógenos que con los glucocorticoides¹¹.

Recomendación: A

- Las mujeres con la forma no clásica que se exponen a embarazo se benefician del uso de glucocorticoides para inducir la ovulación y para evitar los abortos espontáneos²⁷.

Recomendación: A

- En mujeres embarazadas de un feto femenino con riesgo de hiperplasia suprarrenal congénita clásica se recomienda el uso de dexametasona prenatal que, al no ser inactivada por las enzimas placentarias, inhibe la producción de andrógenos adrenales del feto, impidiendo su virilización²⁸.

Recomendación: A

¿Qué lugar ocupa la cirugía?

- Extirpación tumoral:
Cuando el exceso de andrógenos es de origen tumoral –ovárico y/o adrenal– se indica la extirpación quirúrgica. La evidencia clínica muestra que el tratamiento quirúrgico es lo indicado en los tumores virilizantes²⁹.

Recomendación: A

- Excepcionalmente en los casos de tumores virilizantes ováricos en los que la paciente no pueda ser intervenida se puede realizar tratamiento con agonistas de GnRH³⁰.

Recomendación: D

- Cirugía bariátrica:
Actualmente existen estudios que evalúan el tratamiento quirúrgico de la obesidad severa en mujeres de edad fértil con compromiso metabólico. Sin embargo muy pocos incluyen específicamente a pacientes con hiperandrogenismo. Los datos disponibles en este grupo demuestran restauración de los ciclos menstruales, función ovulatoria, mejoría del hirsutismo, del perfil androgénico y metabólico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP)^{31,32}. Debido a la escasa evidencia no recomendamos el tratamiento quirúrgico de la obesidad como una opción terapéutica del hiperandrogenismo.

Recomendación: B

- Drilling ovárico laparoscópico:
Es una técnica miniinvasiva que realiza múltiples punturas (con diatermia o láser) en la superficie y el estroma ovárico, disminuyendo el ambiente androgénico y los niveles de LH. Se implementa como segunda línea de tratamiento en inducción de ovulación en mujeres con SOP resistentes al citrato de clomifeno³³. Existe escasa evidencia de trabajos clínicos aleatorizados que evalúen su respuesta en el hiperandrogenismo. Debido a los riesgos inherentes a la cirugía y la escasa evidencia disponible, no recomendamos el drilling ovárico como tratamiento del hiperandrogenismo.

Recomendación: B

Fármacos insulinosensibilizadores: rol en el tratamiento del hiperandrogenismo por síndrome de ovario poliquístico

¿Cuál es el rol de los insulinosensibilizadores en el tratamiento del hiperandrogenismo?

Metformina es el insulinosensibilizador más ampliamente estudiado y a ella nos referiremos.

- Metformina es el tratamiento de primera línea en mujeres hiperandrogénicas con tolerancia alterada a la glucosa y con diabetes mellitus tipo 2³⁴.
- Para mejorar la resistencia a la insulina, evento observable en el 50-70% de las mujeres con diagnóstico de SOP. Remarcando su utilización frente al fracaso de los cambios de estilo de vida (dieta y actividad física) que constituyen la principal prescripción ante esta situación^{34,35}.

Recomendación: A

- Para regularizar los ciclos menstruales en las mujeres con diagnóstico de SOP con oligomenorrea. Los resultados clínicos más importantes demuestran mejoría de los ciclos menstruales, mejorando la tasa de ovulación. Sin embargo, la respuesta es heterogénea en relación con el índice de masa corporal ya que la respuesta es mejor en mujeres con índice de masa corporal < 30^{35,36}.

Recomendación: B

- No se recomienda el uso de los insulinosensibilizadores para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo^{36,37}.

Recomendación: D

- Para el descenso de peso en mujeres obesas con SOP. Si bien revisiones sistemáticas y metaanálisis demostraron pérdida de peso significativa con el uso de metformina en comparación con el uso de placebo, metformina no aumentó la pérdida de peso en pacientes que realizaban dieta y programas de ejercicio. La evidencia clínica demuestra que la dieta y la actividad física, no metformina, deben ser la primera línea de tratamiento en mujeres obesas con SOP³⁸⁻⁴¹.

Recomendación: A

Tratamiento de la infertilidad en el hiperandrogenismo

- Citrato de clomifeno:
El uso del citrato de clomifeno ha sido extensamente estudiado en el tratamiento de la infertilidad de las pacientes con SOP y ha demostrado mejorar la frecuencia de embarazos respecto del uso de metformina⁴²⁻⁴⁶. Asimismo, la frecuencia de embarazos lograda con el uso de clomifeno ha sido comparable a la resultante del estímulo con gonadotropinas en un estudio prospectivo, aleatorizado y

multicéntrico⁴⁷. Recomendamos el uso de citrato de clomifeno como tratamiento de primera línea en mujeres infértiles por anovulación con SOP.

Recomendación: A

- Inhibidores de la aromataza:

Los inhibidores de la aromataza han sido propuestos como agentes orales para el tratamiento de la infertilidad y a pesar de que ha existido preocupación sobre los efectos teratogénicos y que la evidencia muestra que es aún poco claro que los riesgos sean menores que los beneficios, un reciente estudio multicéntrico, aleatorizado a doble ciego realizado en 750 mujeres ha demostrado una marcada superioridad del letrozol sobre el citrato de clomifeno en nacidos vivos con resultados comparables de ambos fármacos en términos de tolerancia y seguridad, y en una reciente revisión Cochrane los autores concluyen que se logró mejor frecuencia de embarazos y nacidos vivos con el uso de letrozol vs. clomifeno pero la evidencia es pobre⁴⁸⁻⁵¹. No recomendamos el uso de letrozol como tratamiento de primera línea en mujeres infértiles por anovulación con SOP.

Recomendación: A

- Metformina:

El uso de metformina para tratamiento de la infertilidad ha sido extensamente estudiado en mujeres con SOP. Un reciente metaanálisis concluye que el uso de metformina es limitado para mejorar los resultados reproductivos en mujeres con SOP⁵². Además un metaanálisis basado en trabajos aleatorizados y controlados demostró que no existe efecto protector de metformina sobre la frecuencia de abortos en mujeres con SOP⁵³. No recomendamos el uso de metformina como fármaco coadyuvante para la respuesta a estímulos de ovulación en mujeres con SOP ni para la prevención de abortos en las mismas.

Recomendación: A

En los estudios en los que se comparó metformina con citrato de clomifeno se observó que los embarazos múltiples fueron un evento raro con el uso de metformina comparado con el clomifeno⁴²⁻⁴⁷. Además varios estudios demuestran que la metformina podría prevenir el desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica en mujeres con SOP a las que realizan estímulo de ovulación con gonadotrofinas para fertilización in vitro^{54,55}. Por lo que sugerimos el uso de metformina en las pacientes que realizarán fertilización in vitro para evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Recomendación: B

ANEXO 1. Metodología seguida en la preparación de la guía

Siguiendo recomendaciones editoriales ampliamente aceptadas⁵⁶, en la preparación de la presente guía de práctica clínica se han tenido en consideración los aspectos, y se han seguido los procedimientos que se mencionan a continuación:

1. Los objetivos de la guía han sido claramente establecidos.
2. Las preguntas de salud cubiertas por la guía son descritas específicamente. La guía está estructurada de modo que las preguntas consideradas clínicamente relevantes son seguidas de respuestas que derivan en recomendaciones fundadas en evidencia. Las preguntas fueron redactadas luego de la selección por un comité específico de numerosas cuestiones planteadas por miembros de la FASEN.
3. La población a la que se dirige la guía son los pacientes portadores de hiperandrogenismo.
4. El desarrollo de la guía incluyó todas las profesiones y especialidades relevantes a las cuales se requirió opinión.
5. Los usuarios de la guía están claramente descritos. Se dirigió específicamente a endocrinólogos generales y ginecólogos.
6. Se emplearon métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.
7. Los criterios para seleccionar la evidencia se establecieron previamente. Se dio prelación a la información proveniente de ensayos clínicos controlados o metaanálisis de ensayos clínicos controlados. También se incluyó información de naturaleza observacional cuando fuera atinado a la respuesta, estableciendo claramente su calidad.
8. Los métodos para formular las recomendaciones fueron acordadas en varias reuniones en las que participaron los correspondientes comités metodológicos y clínicos.
9. Los beneficios, efectos adversos y riesgos para la salud han sido considerados (cuando correspondiere) en la preparación de la guía.
10. La guía ha sido revisada por expertos externos a la comisión especializada en el tema en elaboración.
11. Se ha determinado que esta temática deberá actualizarse en el término de 2 o 3 años, de no mediar alguna situación emergente que recomiende su previa revisión.
12. Las recomendaciones están basadas en evidencias cuya valoración en términos de relevancia se describe como sigue:
 - A: Fundada en metaanálisis de ensayos clínicos de alta calidad, o ensayo/s clínicos no metaanalizados de potencia suficiente para responder a la pregunta principal formulada por los investigadores
 - B: Fundada en ensayos clínicos o metaanálisis no incluidos en A o B
 - C: Fundada en cohortes o casos y controles de alta calidad, metaanalizados o no
 - D: Otras fuentes (observacionales no incluidas en C, otras recomendaciones de expertos con las que el grupo que elabora las guías concuerda, series de casos, controles históricos, etc.)
 - «Aceptada por consenso general»: Independientemente de lo establecido por otras guías, los autores de la presente recomendación de práctica clínica aceptan como válida la proposición considerada.
13. La guía fue desarrollada con absoluta independencia de financiadores externos a FASEN, institución que subvino los gastos implicados en reuniones y desplazamientos de los especialistas convocados
14. La difusión de esta guía cuenta con la aprobación de la Comisión Directiva de FASEN

BIBLIOGRAFÍA

1. Carmina E, Rosato F, Rizzo J, Longo R. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2-6.
2. Azziz R, Woods K, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745-9.
3. Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:450-9, doi:10.1016/j.jaad.2014.03.051.
4. Golland IM, Elstein ME. Results of an open one-year study with Diane-35 in women with polycystic ovarian syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 1993;687:263-71.
5. Porcile A, Gallardo E. Long-term treatment of hirsutism: Desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril.* 1991;55:877-81.
6. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1304-10.
7. Van der Spuy Z, le Roux P. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4:CD001125.
8. Fauser B, Tarlatzis B, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97:28-38.
9. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2012;98:1053-9.
10. Martin K, Chang R, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1105-20.
11. Speiser P, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4133-60.
12. Loriaux D. An approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2957-68.
13. Escobar-Morreale H, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012;18:146-70.
14. Somani N, Turvy D. Hirsutism: An evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:247-66, doi 10.1007/s40257-014-0078-4.
15. Mowszowicz I, Wright F, Vincens M, Rigaud C, Nahoul K, Mavrić P, et al. Androgen metabolism in hirsute patients treated with cyproterone acetate. *J Steroid Biochem.* 1984;20:757-61.
16. Coneac A, Muresan A, Orasan MS. Antiandrogenic Therapy with Cyproterone Acetate in Female Patients Who Suffer from Both Androgenetic Alopecia and Acne Vulgaris. *Clujul Med.* 2014;87:226-34.
17. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JCEM.* 2008;93:1153-60.
18. Batukan C, Muderris II, Ozcelik B, Ozturk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:38-44.
19. Koulouri O, Conway G. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol.* 2008;68:800-5.
20. Calaf J, Lopez E, Millet A, Alcañiz J, Fortuny A, Vidal O, et al. Long term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: A 12 month, double blind, parallel clinical trial. *JCEM.* 2007;92:3446-52.
21. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *JCEM.* 2000;85:89-94.
22. Goldman AS, Bongiovanni AM. Induced genital anomalies. *Ann NY Acad Sci.* 1967;142:755-67.
23. Jackson J, Caro J, Caro G, Garfield J, Huber F, Zhou W, et al. The effect of eflornithine 13.9% cream on the bother and discomfort due to hirsutism. *Int J Dermatol.* 2007;46:976-81.
24. Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:54-9.
25. Merke DP. Approach to the adult with congenital hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *JCEM.* 2008;93:653-60.
26. Muthusamy K, Elamin MB. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *JCEM.* 2010;95:4161-72.
27. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *JCEM.* 2010;95:1182-90.
28. Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropoulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:436-44.
29. Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, Meduri G, Touraine P, Study Group Hyperandrogenism in Postmenopausal Women. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:779-88.
30. Vollaard ES, van Beek AP, Verburg FA, Roos A, Land JA. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in postmenopausal women with hyperandrogenism of ovarian origin. *Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1197-201.
31. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6364-9.
32. Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, Mattar SG, Korytkowski MT, Gosman G, et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1:77-80.
33. Ott J, Mayerhofer K, Nouri K, Walch K, Seemann R, Kurz C. Perioperative androstenedione kinetics in women undergoing laparoscopic ovarian drilling: A prospective study. *Endocrine.* 2014;47:936-42.
34. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003:CD003053.

35. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility (Review). Copyright. (2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley& Sons, Ltd).
36. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM*. 2013;98:4565-92.
37. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4116-23.
38. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al., Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
39. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15:57-68.
40. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:1437-46.
41. Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, Demers LM, et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind study. *Fertil Steril*. 2011;95(95):1059-66.e1-7.
42. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356:551-66.
43. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4068-74.
44. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: Randomised double blind clinical trial. *BMJ*. 2006;332:1485.
45. Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91:514-21.
46. Johnson NP, Stewart AW, Falkiner J, Farquhar CM, Milsom S, Singh VP, et al. PCOSMIC: A multicentre randomized trial in women with polycystic ovary syndrome evaluating metformin for infertility with clomiphene. *Hum Reprod*. 2010;25:1675-83.
47. Homburg R, Hendriks ML, König TE, Anderson RA, Balen AH, Brincat M, et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized multinational study. *Hum Reprod*. 2012;27:468-73.
48. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006;85:1761-5.
49. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:301-12.
50. NIH/NICHD. Effect of letrozole versus clomiphene on live birth in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome (PCOS): A randomized double-blind multicenter, trial. *Fertil Steril*. 2013;100 3 suppl:S51.
51. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;24:CD010287.
52. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD003053.
53. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Zullo F. Effect of preconceptual metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2009;92:1646-58.
54. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod*. 2006;21:1416-25.
55. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD006105.
56. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al., AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med*. 2010;51:421-4.