

Polikistik Over Sendromunda İnsülin Direncinin Mekanizmaları ve Alternatif Tedavi Yaklaşımları

Insulin Resistance in PCOS: Mechanisms and Alternative Therapeutic Approaches

TUĞBA GÜL SAVAK¹

Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi MBG AD, Türkiye, tugbasavak6@gmail.com

Anahtar Kelimeler

PCOS, insülin direnci, hiperandrojenizm, alternatif tedavi yöntemleri

Keywords

PCOS, insulin resistance, hyperandrogenism, alternative treatment approaches

ÖZET

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınları etkileyen yaygın bir endokrin ve metabolik bozuktur ve sıklıkla insülin direnci ve hiperandrojenizm ile birlikte görülür. Son yıllarda PCOS'un yalnızca üreme sistemi ile sınırlı bir hastalık olmadığı, kardiyometabolik ve psikolojik etkileri olan sistemik bir sendrom olduğu gösterilmiştir. Bu derlemenin amacı PCOS'ta insülin direncinin moleküler mekanizmalarını ve güncel alternatif tedavi yaklaşımlarını değerlendirmektir. PubMed, Scopus ve Nature Reviews Endocrinology veri tabanlarında 2000–2025 yılları arasında yayımlanan çalışmalar taranmıştır. Bulgular, insülin direncinin hiperandrojenizm ve ovulasyon bozukluğunun merkezinde yer aldığını ve yeni tedavi hedeflerinin bu mekanizmalara yöneldiğini göstermektedir. Sonuç olarak PCOS tedavisinde yalnızca semptom kontrolü değil, altta yatan metabolik bozuklukların hedeflenmesi gerekmektedir.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine and metabolic disorder affecting women of reproductive age and is frequently associated with insulin resistance and hyperandrogenism. In recent years, PCOS has been recognized not merely as a reproductive disorder but as a systemic syndrome with significant cardiometabolic and psychological consequences. The aim of this review is to evaluate the molecular mechanisms of insulin resistance in PCOS and to discuss current alternative therapeutic approaches. Studies published between 2000 and 2025 were retrieved from PubMed, Scopus, and Nature Reviews Endocrinology databases. The findings indicate that insulin resistance plays a central role in the development of hyperandrogenism and ovulatory dysfunction, and that emerging therapies increasingly target these underlying mechanisms. In conclusion, effective management of PCOS requires not only symptom control but also therapeutic strategies that address the underlying metabolic disturbances.

Giriş

PKOS, bir kadının yaşam döngüsünü kapsar. [1] Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınları etkileyen kompleks bir endokrin ve metabolik bozuktur. Temel özellikleri arasında hiperandrojenizm ve insülin direnci bulunur ve bu durumlar anovülasyon, infertilite ve metabolik değişikliklere katkıda bulunur. [2] PCOS semptomları ergenlik yıllarının erken dönemlerinde ortaya düzensiz menstrual döngüleri, akne gibi belirtilerle gözlemlenir.

Son birkaç on yıl içinde, PCOS araştırmalarının kapsamı genişlemiş ve sendrom, öncelikle jinekolojik bir durumdan, kardiyovasküler, üreme ve psikolojik sağlık üzerinde etkileri olan yaşam boyu süren çok sistemli bir bozukluk olarak yeniden çerçevelendirilmiştir.[3]

Mevcut tedaviler öncelikle yaşam tarzı müdahaleleri, hormonal tedaviler ve insülin duyarlılığını artıran ilaçlar aracılığıyla semptom rahatlatmasını hedeflemektedir. Ancak, bu yaklaşımlar genellikle temel mekanizmaları ele almakta yetersiz kalmakta ve etkinlikleri kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. [4] Bu derleme PubMed, nature



Bu çalışma Creative Commons Attribution (CC-BY) 4.0 Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.
This study is licensed under a Creative Commons Attribution (CC-BY) 4.0 License

rewievs endocrinology veri tabanlarına dayanmaktadır. PCOS sendromuna sahip kadınlarda insülin direncine daha fazla vurgula yapılmış olup tanı ve özellikle tedavi kısmında farklı alternatif yollar üzerinde tartışılacaktır.

Bu derleme PubMed, Scopus ve Nature Reviews Endocrinology veri tabanlarında 2000–2025 yılları arasında yayımlanan çalışmaların taranmasıyla hazırlanmıştır. “PCOS”, “insulin resistance”, “hyperandrogenism”, “GLP-1 receptor agonists”, “SGLT2 inhibitors” ve “kisspeptin” anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Klinik ve deneysel çalışmalar değerlendirmeye alınmıştır.

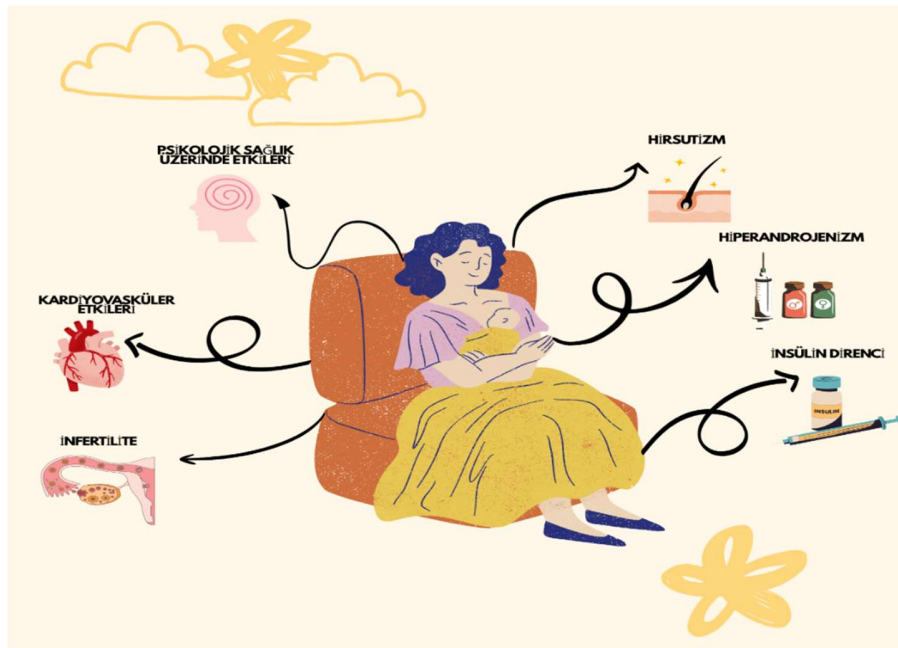
Genel Bakış

Polikistik over sendromu (PKOS), kronik ovulasyon bozukluğu ve aşırı androjen üretimi ile karakterize edilen yaygın bir endokrin bozukluktur; üreme çağındaki kadınların %8-13'ünü etkiler. [5]

PCOS tanısı, hastalarda en az iki koşul sağlandığında konur:

- 1) klinik veya biyokimyasal hiperandrogenizm,
- 2) anovülasyon veya düzensiz adet döngüsü,
- 3) ultrason ile gözlemlenen polikistik overler.[6]

PKOS sendromuna sahip kadınların ultrasonografik yumurtalık incelemesinde, 2-8 mm çapında çok sayıda küçük folikülün (kistin) olmasıdır. Normalde folikülün büyüyüp ovulasyon gerekirken yumurtalıklarda çatlamadan milimetrik kistler halinde kalmasına sebep olmaktadır. Bu olayların aylık olarak tekrarlaması halinde her iki ovaryumda milimetrik kistlerin sayısı artmaktadır. Bu durum PKOS morfolojisi olarak adlandırılmaktadır. Şekil.1’de PCOS’un temelini oluşturan özellikler verilmiştir.[7]



Şekil.1. PCOS'un fizyoloji üzerine etkileri.

PCOS'UN FİZYOLOJİK TEMELİNİ OLUŞTURAN ÖNEMLİ ÖZELLİKLERİ

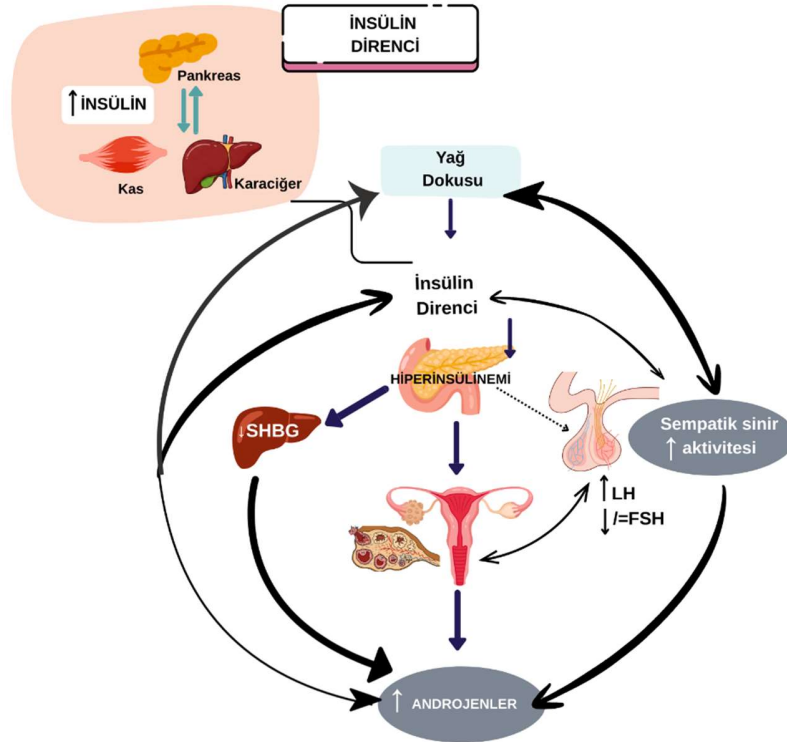
- 1.İNSÜLİN DİRENCİ
- 2.HİPERANDROJENİZM
- 3.HİRSUTİZM
4. KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ
5. PSİKOLOJİK SAĞLIK ÜZERİNDE ETKİLERİ
6. İNFERTİLİTE

1.İNSÜLİN DİRENCİ

PCOS'taki insülin direnci, sendromun kendisine özgüdür.[8]

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, çeşitli hedef dokularında karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusundaki insülin etkisinin bozulmasından kaynaklanır.[9]

İnsülin seviyesi pankreastan salgılanan glikoz düzeyini dengelemek için artar.[10] Yükselmiş insülin seviyeleri, yumurtalıklarda aşırı androjen üretimini teşvik ederek, hirsutizm, hiperandrojenizm, akne ve menstrüel düzensizlikler gibi semptomlara yol açar.



Şekil.2. İnsülin Direncinin Patofizyolojik Döngüsü

Normal bir kadında insülin, normal androjen üretimini uyaran teka hücreleri aracılığıyla yumurtalıklara doğrudan etki eder. İnsülin varlığında, insülin reseptörlerinin anormal işlevi ve sinyalleme, telafi edici hiperinsülinemiye yol açar.[11]

Hiperinsülinemiye yanıt olarak; teka hücreleri, fazla insüline aşırı duyarlı hale gelerek çoğalır ve daha fazla androjen salgılar. Hiperinsülinemi, karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) bağlayıcı protein üretimini inhibe ederek PCOS'u daha da kötüleştirir; bu durum dolaşımdaki IGF-1 seviyelerinin yükselmesine ve dolayısıyla daha fazla yumurtalık teka hücre androjen üretiminin uyarılmasına, ayrıca seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) üretiminin azalmasına neden olur.[12]

Aynı zamanda androjenler yağ dokusunda östrojene dönüşerek kandaki östrojen seviyesi yükselir ve böylece FSH (folikül uyarıcı hormon) üretimi baskılanırken LH (lütinize edici hormon) üretimi artar.[13] LH androjen üretimini uyarır ve foliküler olgunlaşmayı bozarak yumurtalıklarda kistlerin artmasına sebep olur. [PCOS'ta hiperinsülinemi insülin direncine katkıda bulunur bu durum androjen salgılanmasını daha da kolaylaştırarak bir kısır döngü oluşturur. (Şekil.2.)]

1.1 İNSÜLİN DİRENCİNİN MEKANİZMALARI

PCOS' ta insülin direncine neden olan moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak mevcut veriler, insülin reseptörü sonrası sinyal iletimindeki glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT 4) tarafından plazma membranındaki glikoz taşınmasının bozulması nedeniyle bir anormallikten kaynaklandığını göstermektedir.[14] Buna bağlı olarak insülinin iki ana sinyal yolu vardır: metabolizma ve mitoz.

Metabolizma, öncelikle fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3-K) ve serin/treonin kinaz Akt/protein kinaz B (PKB) aracılığıyla, diğer adıyla PI3-K yolu ile yürütülür. Bu yollar aracılığıyla, insülin, glikoz taşıyıcı 4'ün (GLUT4) hücre içi veziküllerden hücre yüzeyine taşınmasını teşvik ederek glikoz alımını uyarır. ve glikojen sentezi kinaz 3'ün (GSK3) serin fosforilasyonunun inaktivasyonuna yol açarak glikojen, yağ asidi ve protein sentezini artırır.

Mitotik yol, mitojenle aktive edilen protein kinaz ekstraselüler sinyal düzenlenen kinaz (MAPK-ERK) yoludur ve bu yol, Shc (kolajen homologları) veya IRS'nin (İnsülin reseptör substratı) insülin reseptörü aracılı fosforilasyonu ile aktive edilir. Bu, kademeli olarak ERK1/2 kaskadının nükleusa taşınmasını uyarır ve transkripsiyon faktörlerini fosforile ederek hücre büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eder ve gen ekspresyonunu düzenler.[15]

2.HİPERANDROJENİZM

Hiperandrojenizm, PKOS'lu kadınların belirleyici bir özelliğidir.[16] Yumurtalıklar ve adrenal bezler tarafından aşırı androjen sentezi hiperandrojenizme katkıda bulunur. PCOS'un patogenezi katkıda bulunan başlıca erkeklik hormonu olan testosteron düzeylerinin artması hiperandrojenizmin göstergesidir.[17]

PCOS'ta, normal androjen sentezinin bozulmasına yol açan aşırı androjenlerin ilk etkisi folikülogenezde bozulmadır. Hipotalamustan GnRH üretimi, hipofizden gonadotropin hormonlarının salınımını tetikler. Teka hücrelerinde androjen sentezini artırmak için LH reseptörünü aktive eder. Aynı zamanda FSH reseptörünü aktive ederek androjenleri östrojene dönüştürür ve bu da folikül büyümesini uyarır. GnRH'daki artış, FSH'ye kıyasla LH üretimini artırır ve bu da PCOS'ta LH:FSH oranında önemli bir hormonal artışa yol açar. Yumurtalıklardaki theka hücreleri artan LH uyarımı sonucu hiperplazi gösterir, bu da foliküler sıvının birikmesine neden olarak kistik yapılar oluşturur bu da ona inci dizisi görünümü verir. [18]

3.HİRSUTİZM

Hirsutizm, vücutta erkek tipi terminal tüylerin meydana gelmesi olarak tanımlanır. Hirsutizmin derecesi aynı zamanda popülasyonun etnik kökenine göre de farklılık gösterir. Tüy büyüklüğü ve dağılımı, özellikle testosteron olmak üzere androjenler tarafından belirlenir. [19]

4. KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

PCOS' ta kardiyovasküler etkilerine bağlı olarak risk faktörleri şunlardır:

OBEZİTE

Obezite; vücuttaki yağ kitlesinin vücut kitlesine oranla artmasına denir. PCOS'ta yağ dokusunun dağılımı ağırlıklı olarak karın bölgesindedir. Obezite ve PCOS birbirine sıkı bir şekilde bağlıdır; çünkü her iki bozukluk da insülin direncini ve metabolik düzensizlikleri artırır.

TİP 2 DİYABET

PCOS, menopozal yaşlardaki bireylerde insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Daha genç PCOS'lu bireylerin, PCOS'suz kontrol gruplarına göre tip 2 diyabet geliştirme riskleri 5 kat daha yüksektir. [20]

5. PSİKOLOJİK SAĞLIK ÜZERİNDE ETKİLERİ

PCOS'lu kadınlarda hirsutizm, sivilce oluşumu, kısırlık, adet düzensizlikleri ve obezite, infertilite gibi tipik PCOS özellikleri ile uzun vadeli komplikasyon riskleri hastalarda depresif ve anksiyete semptomları, yeme bozuklukları, vücut imajı sıkıntısı, duygusalılık gibi durumlar PCOS hastalarını rahatsız edebilir ve yaşam kalitesini düşürebilir.[21]

Depresyon, vücut imaj konusundaki sıkıntılar şeklinde gözlenilebilir. Genel olarak insülin direncine bağlı obezitedir çok fazla tatlı veya yemek yeme isteği doğrultusunda durmadan yemek yeme isteği ile sonuçlanır. Bu sebeple PCOS belirtileri gösteren kadınların daha dikkatli olmaları ve bu konuda özellikle beslenme açısından gerekli önlemleri alması önemli olacaktır.

6. İNFERTİLİTE

İnfertilite, kısırlık olarak ifade edilen anovülasyon yani yumurtalıkların çatlamaması sonucunda düzensiz adet veya adet görememe ile sonuçlanır. PCOS'un fizyolojik özellikleri açısından önemli bir konudur.

Ovülasyon bozukluklarda mekanizması 2 şekilde ifade edilir:

KLOMİFEN SİTRATIN ETKİ MEKANİZMASI

Klomifen sitrat, hipotalamustaki östrojen reseptörlerini bloke eder, bu da GnRH artışa yol açar ve sonuç olarak FSH ve LH salgılanmasını artırır ve uzatır, foliküllerin son olgunlaşmasını uyarır.

LETROZOLÜN ETKİ MEKANİZMASI

Letrozol, androjenin östrojene dönüşümünü inhibe eder. Sonrasında, hipotalamik-hipofiz eksenini östrojenik negatif geri beslemeden kurtulur ve bunun sonucunda hipofiz FSH salgısı artar, böylece ovulasyon oranları artar.[22]

Tartışma ve Gelecek Tedavi Yaklaşımları

Standart tedaviler:

Sonuç olarak PCOS 'un patofizyolojisinde insülin direncine bağlı hiperandrojenizm LH:FSH oranlarındaki değişiklik sebebiyle hormonal değişiklikler sonucu testosteron salgısının artışıyla hirsutizm, obezite, tip 2 diyabet gibi belirtileri kardiyovasküler etkileri olarak gözlemlenir. Psikolojik etkileri ruhsal anlamda bozukluklara (anksiyete, depresyon gibi) ve infertilite foliküllerin doğru zamanda çatlamaması sonucunda kısırlık ile sonuçlanmaktadır. Kadınların %8-13'ünü etkileyen bu sendrom yaşam kalitesi açısından önemli bir sorun haline gelmiştir. Mevcut tedaviler ağırlıklı olarak yaşam tarzı değişiklikleri, hormonal terapiler ve insülin duyarlılık artırıcı ilaçlarla semptomları hafifletmeye yöneliktir.

Metformin, Tiazolidinedionlar (TZD) glukagon benzeri peptit 1 reseptör agonistleri (GLP-1), sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörleri (SGLT2), kisspeptin, gibi ilaçları tedavi amaçlı kullanımında incelenecektir:

METFORMİN

PCOS için en yaygın kullanılan insülin duyarlılaştırıcısı Metformin sadece kilo ve metabolik bozuklukları azaltmakla kalmayıp adet düzenlerini düzelttiğini, yumurtlamayı geri getirdiğini ve hatta gebelik şansını artırdığını gösteren çok sayıda çalışma vardır.

TZD

TZD' ler, metformini tolere edemeyen veya metformine düşük yanıt veren kadınlarda PCOS ile ilişkili metabolik ve üreme bozukluklarının alternatif ilaç tedavisi olarak kullanılabilir. Çeşitli çalışmalar, TZD' lerin PCOS' ta insülin direncini metforminden daha fazla iyileştirdiğini öne sürmektedir. Ayrıca, metformin ile TZD kombinasyonu, PCOS' lu kadınlarda tek başına metformine göre insülin direnci ve menstrüasyon sıklığında daha fazla iyileşme sağlayarak sinerjik bir etki göstermektedir.[23]

Yeni ve deneysel yaklaşımlar:

GLP-1

Tip 2 diyabet için birinci basamak tedavi olarak geliştirilen GLP-1 reseptör agonistleri obezite yönetimi için onaylanmıştır ve kardiyovasküler ve böbrek koruyucu etkiler dahil olmak üzere geniş metabolik faydalar göstermektedir. Bu ajanlar, enerji alımını azaltma, tokluk hissi artırma ve merkezi sinir sistemi aracılığıyla iştah regülasyonunda etkiler gösteren mekanizmalarıyla PCOS'taki metabolik disfonksiyon için umut verici terapiler olarak kabul görmektedir. GLP1 reseptör agonistleri arasında klinik çalışma sonuçları, vücut ağırlığını ve yağ dokusu miktarını azalttığını, hiperandrojenizmi normalize ettiğini, adet döngüsünü düzenlediğini ve PCOS hastalarında klinik gebelik oranlarını iyileştirerek üreme sonuçlarında potansiyel iyileşmeler sunmaktadır.

SGLT2

SGLT2 başlangıçta glukoz düşürücü olarak geliştirilmiş, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği yönetiminde etkinliği kanıtlanmış terapötik olarak ortaya çıkmıştır.

Yeni kanıtlar, bu inhibitörlerin, adipöz dokudaki ve androjen kan seviyelerindeki azalma, insülin duyarlılığının artması ve kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesi yoluyla PCOS'un temel semptomlarını ele alma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.. Bu cesaret verici bulgulara rağmen, PCOS'ta SGLT2 inhibitörleri üzerine yapılan araştırmalar sınırlıdır ve çoğu çalışma diyabet mellitus ve obeziteye odaklanmıştır. Gelecekteki klinik araştırmalar, SGLT2 inhibitörlerinin farklı PCOS fenotiplerindeki etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için gereklidir.

KİSSPEPTİN

Üreme eksenin önemli bir düzenleyicisi olan kisspeptin, gonadotropin salgılanmasını modüle eder. Kisspeptin tabanlı terapiler, PCOS'un karakteristik nöroendokrin düzensizliğini ele almak için büyük bir potansiyele sahiptir.. Klinik araştırmalar ayrıca, kisspeptin uygulamasının PCOS'lu kadınlarda gonadotropin yanıtlarını tetiklediğini ortaya koymuştur, ancak etkinlik temel fenotipe bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Ovulasyonu uyarmak için reseptör agonistleri veya LH aşırı salgılanmasını bastırmak için antagonistlerle kisspeptin aktivitesini ince ayarlamayı amaçlayan farmakolojik stratejiler, yeni bir terapötik yaklaşım sunmaktadır. Ancak, doz rejimlerinin optimize edilmesi, uzun dönem güvenliğin değerlendirilmesi ve kisspeptin tabanlı müdahalelere hasta özgü yanıtların belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.[24]

PCOS'un çeşitli yönlerini iyileştirmek için kullanılabilir. Bitkisel ilaçlar, üretici bozuklukları onarır ve hormonal denge ile adet dönemini uyumlu hale getirmede önemli bir işlev görür.

Sonuç olarak PCOS, insülin direnci, hiperandrojenizm ve nöroendokrin düzensizliklerin etkileşimi sonucu gelişen karmaşık bir sendromdur. Güncel tedaviler semptomları azaltmakta etkili olmakla birlikte, altta yatan metabolik

bozuklukları tam olarak düzeltmemektedir. Yeni farmakolojik yaklaşımlar, özellikle insülin direncini ve enerji metabolizmasını hedefleyen ajanlar, PCOS tedavisinde gelecek vaat etmektedir.[25].

Kaynakça

1. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. (n.d.). Journal of the Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00078>
2. Promising drugs for PCOS: targeting metabolic and endocrine dysfunctions. (n.d.). Nature Reviews Endocrinology. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01121-z>
3. Polycystic ovary syndrome in 2025—insights and innovations. (2025). VIEWS AND REVIEWS. <https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2825%2901922-3>
4. Promising drugs for PCOS: targeting metabolic and endocrine dysfunctions. (n.d.). Nature Reviews Endocrinology. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01121-z>
5. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. (n.d.). Journal of Ovarian Research. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>
6. The Role of Diet, Glycaemic Index and Glucose Control in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Management and Mechanisms of Progression. (n.d.). Springer. <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00601-4>
7. Polikistik over sendromu ve moleküler yaklaşımlar. (n.d.). Türk Hijyen Ve Deneysel Biyoloji Dergisi. https://jag.journalagent.com/turkhijyen/pdfs/THDBD_73_1_81_88.pdf
8. Polycystic ovary syndrome as a metabolic disease. (2025). Nature Reviews Endocrinology. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01057-w>
9. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. (2023). Journal of Ovarian Research. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>
10. Polikistik over sendromu ve moleküler yaklaşımlar. (2016). Türk Hijyen Ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 81–88. https://jag.journalagent.com/turkhijyen/pdfs/THDBD_73_1_81_88.pdf
11. The Role of Diet, Glycaemic Index and Glucose Control in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Management and Mechanisms of Progression. (2025). Springer. <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00601-4>
12. The Role of Diet, Glycaemic Index and Glucose Control in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Management and Mechanisms of Progression. (2025). Springer. <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00601-4>
13. Polikistik over sendromu ve moleküler yaklaşımlar. (2016). Türk Hijyen Ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 81–88. https://jag.journalagent.com/turkhijyen/pdfs/THDBD_73_1_81_88.pdf
14. Polycystic ovary syndrome as a metabolic disease. (2025). Nature Reviews Endocrinology. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01057-w>
15. Polycystic ovary syndrome as a metabolic disease. (2025). Nature Reviews Endocrinology. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01057-w>
16. Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. (2019). Egyptian Journal of Medical Human Genetics. <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0031-4>
17. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. (2023). Journal of Clinical Medicine. <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>

18. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. (2023). *Journal of Clinical Medicine*. <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>
19. Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. (2019). *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0031-4>
20. Polycystic Ovarian Syndrome: a Risk Factor for Cardiovascular Disease. (2023). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01168-1>
21. The current landscape of mental health challenges in women with PCOS: a narrative review. (2025). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12144-025-07435-5>
22. Infertility Management in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a review. (2020). *Porto Biomedical Journal*. <https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000116>
23. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. (2023). *Journal of Ovarian Research*. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>
24. Promising drugs for PCOS: targeting metabolic and endocrine dysfunctions. (n.d.). *Nature Reviews Endocrinology*. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01121-z>
25. Insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. (2022). *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.30351>