

Tinjauan Pustaka

Evaluasi Komparatif Markah Aterogenik pada Fenotipe Metabolik versus Reproduksi Pasien PCOS: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis dengan Pemodelan PMOS

Andhika Syahdan Triansyah Agus¹, Risma Uli Malumma Sagala², Bisma Apta Kusuma³

¹⁻³Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Depok

Abstrak

Pendahuluan: *Polycystic ovary syndrome* (PCOS) adalah gangguan endokrin heterogen yang dikaitkan dengan risiko kardiometabolik jangka panjang. Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini mengevaluasi penanda aterogenik pada fenotipe dominan metabolik yang dimodelkan secara retrospektif (model PMOS) dan fenotipe PCOS dominan reproduksi/bertubuh ramping atau *lean*.

Metode: Pencarian dilakukan di Scopus dan PubMed mengikuti kerangka kerja PRISMA. Empat studi utama yang melibatkan 1.045 partisipan (tiga studi observasional dan satu uji klinis acak) disintesis menggunakan model efek acak inverse-variance, dengan penilaian risiko bias menggunakan ROBINS-I dan RoB 2.

Pembahasan: Untuk rasio TG/HDL, kedua subkelompok fenotipe menunjukkan nilai yang lebih tinggi dibandingkan kontrol masing-masing (SMD gabungan 0,52 untuk subkelompok metabolik dan 0,62 untuk subkelompok reproduksi), tanpa adanya heterogenitas statistik yang teramati ($I^2 = 0\%$); namun, uji antar-subkelompok tidak menunjukkan hasil yang signifikan ($p = 0,73$). Untuk apolipoprotein B (ApoB), estimasi gabungan menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik pada subkelompok metabolik (SMD 0,35; $p = 0,0469$), sedangkan estimasi pada subkelompok reproduksi tidak signifikan (SMD 0,34; IK 95% -0,23 hingga 0,91; $p = 0,24$). Hasil pada subkelompok reproduksi tidak menunjukkan tidak adanya risiko aterogenik karena sampel kecil dan kekuatan statistik terbatas. Interpretasi ApoB juga memerlukan kehati-hatian karena satu studi acak berisiko bias tinggi akibat penyimpangan dari intervensi yang direncanakan.

Kesimpulan: Secara keseluruhan, temuan ini mendukung penilaian risiko kardiometabolik yang berorientasi pada fenotipe, namun tidak menetapkan perbedaan definitif antar-fenotipe; diperlukan studi multisenter prospektif berskala lebih besar, khususnya pada PCOS dengan tubuh ramping atau *lean*.

Kata Kunci: Apolipoprotein B; Profil Lipid; Fenotipe Metabolik; Sindrom Ovarium Metabolik Poliendokrin; Sindrom Ovarium Polikistik.

Comparative Evaluation of Atherogenic Markers in Metabolic versus Reproductive Phenotypes of PCOS Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis with PMOS Modeling

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous endocrine disorder associated with long-term cardiometabolic risk. This systematic review and meta-analysis evaluated atherogenic markers in a retrospectively modelled metabolic-dominant phenotype (PMOS model) and a reproductive-dominant/lean PCOS phenotype. **Method:** Searches were conducted in Scopus and PubMed following the PRISMA framework. Four primary studies involving 1,045 participants (three observational studies and one randomized clinical trial) were synthesized using an inverse-variance random-effects model, with risk of bias assessed using ROBINS-I and RoB 2. **Discussion:** For the TG/HDL ratio, both phenotype subgroups showed higher values than their respective controls (pooled SMD 0.52 for the metabolic subgroup and 0.62 for the reproductive subgroup), with no observed statistical heterogeneity ($I^2 = 0\%$); however, the between-subgroup test was not significant ($P = 0.73$). For apolipoprotein B (ApoB), the pooled estimate was statistically significant in the metabolic subgroup (SMD 0.35; $P = 0.0469$), whereas the reproductive subgroup estimate was not significant (SMD 0.34; 95% CI -0.23 to 0.91; $P = 0.24$). The latter should not be interpreted as absence of atherogenic risk because the reproductive subgroup was represented by a small sample, resulting in a wide confidence interval and limited statistical power. Interpretation of the ApoB finding also requires caution because one contributing randomized study had high risk of bias in the deviations-from-intended-interventions domain.

Conclusion: Overall, the findings support phenotype-oriented cardiometabolic risk assessment, but do not establish a definitive difference between phenotypes; larger prospective multicentre studies, particularly in lean PCOS, are needed.

Keywords: Apolipoprotein B; Lipid Profile; Metabolic Phenotype; Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome; Polycystic Ovary Syndrome.

1. PENDAHULUAN

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) menuju Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome (PMOS) menyoroti bahwa

sindrom ini tidak hanya berkaitan dengan manifestasi ovarium, tetapi juga mencakup spektrum gangguan neuroendokrin dan metabolik sistemik. Dalam naskah ini, istilah PMOS digunakan

sebagai kerangka pemodelan fenotipe metabolik untuk mengevaluasi relevansi komponen kardiometabolik secara lebih eksplisit.⁶

Polycystic ovary syndrome (PCOS) merupakan gangguan endokrin yang sering dijumpai pada wanita usia reproduktif dan memiliki manifestasi klinis yang heterogen. Berdasarkan Kriteria Rotterdam, diagnosis ditegakkan apabila terpenuhi sedikitnya dua dari tiga komponen, yaitu gangguan ovulasi, hiperandrogenisme klinis atau biokimia, dan morfologi ovarium polikistik pada ultrasonografi.² Heterogenitas tersebut juga terlihat pada profil metabolik: sebagian pasien memiliki obesitas dan resistensi insulin yang menonjol, sedangkan sebagian lainnya berfenotipe *lean* dengan gangguan reproduksi yang lebih dominan. Perbedaan ini penting karena faktor metabolik dapat memodifikasi profil lipid dan risiko aterogenik, sementara fenotipe *lean* tetap dapat menunjukkan abnormalitas metabolik tertentu. Oleh karena itu, stratifikasi fenotipe diperlukan agar risiko kardiometabolik tidak dinilai secara seragam pada seluruh pasien PCOS.

Berdasarkan kesenjangan klinis tersebut, muncul sebuah pertanyaan krusial: bagaimana visualisasi akurat mengenai

disparitas risiko kardiovaskular jangka panjang apabila profil markah aterogenik pasien dievaluasi secara komparatif melalui pemisahan fenotipe metabolik dan reproduksi di bawah model pemikiran PMOS?

Menjawab pertanyaan tersebut, penelitian ini menggunakan *systematic review* dan meta-analisis untuk mengevaluasi secara komparatif markah aterogenik pada fenotipe metabolik versus fenotipe reproduksi pasien PCOS melalui pemodelan PMOS. Pendekatan kuantitatif ini ditujukan untuk mengestimasi besar efek, menilai presisi hasil, dan mengidentifikasi keterbatasan bukti yang perlu dipertimbangkan sebelum temuan diterapkan dalam praktik klinis.

Melalui pemodelan fenotipe ini, kelompok dengan karakteristik metabolik-kardiovaskular dapat dievaluasi secara lebih terarah menggunakan markah seperti rasio TG/HDL dan ApoB. Sebaliknya, kelompok fenotipe reproduksi murni perlu dinilai dengan tetap mempertimbangkan bahwa bukti pada populasi *lean* masih terbatas. Dengan demikian, hasil meta-analisis ini diposisikan sebagai dasar untuk stratifikasi risiko dan pengembangan penelitian lanjutan, bukan sebagai dasar tunggal untuk menetapkan frekuensi skrining atau intensitas terapi tertentu.

2. METODE

2.1 Desain Penelitian

Studi ini merupakan *systematic review* dan meta-analisis *pairwise* dengan analisis subgrup. *Network meta-analysis* tidak dilakukan karena tujuan penelitian bukan membandingkan beberapa intervensi dalam suatu jaringan bukti, melainkan menyintesis ukuran efek markah aterogenik dan membandingkan pola estimasi antara subgrup fenotipe metabolik dan reproduksi. Pelaporan disusun mengikuti kerangka *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

2.2 Sumber Data dan Strategi Pencarian

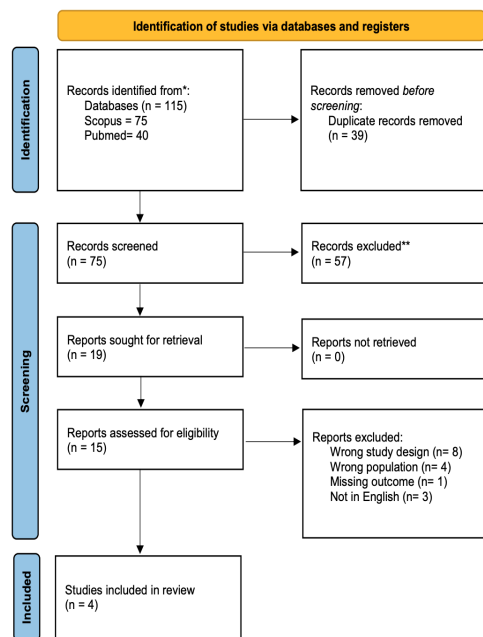
Pencarian literatur dilakukan pada Scopus dan PubMed menggunakan strategi yang ditampilkan secara lengkap pada Tabel 2. Diagram alir PRISMA pada Gambar 1 juga mencantumkan sumber basis data secara eksplisit. Sebanyak 115 rekaman teridentifikasi (Scopus, n = 75; PubMed, n = 40), 39 duplikat dihapus, 76 rekaman menjalani penyaringan judul/abstrak, 57 rekaman dikeluarkan, 19 laporan dinilai pada tahap teks lengkap, dan 4 studi akhirnya memenuhi kriteria inklusi untuk sintesis kuantitatif.

2.3 Komponen PICO dan Definisi Operasional

Tabel 1. Komponen PICO dan Definisi Operasional

Komponen PICO	Definisi Operasional dalam Studi Ini
Population	Wanita usia reproduktif yang terdiagnosis dengan gejala gangguan ovulasi kronis, hiperandrogenisme, atau morfologi ovarium polikistik.
Intervention	Kelompok pasien dengan kriteria Fenotipe Metabolik / Model PMOS (didominasi obesitas/resistensi insulin).
Comparison	Kelompok pasien dengan kriteria Fenotipe Reproduksi murni / Lean PCOS (berat badan normal, tanpa gangguan metabolik awal).
Outcome	Akurasi nilai penanda risiko kardiovaskular jangka panjang yang diukur melalui parameter kuantitatif Rasio Trigliserida-HDL dan kadar Apolipoprotein B.

2.4 Kerangka Operasional



Gambar 1. Diagram alur PRISMA proses identifikasi, penyaringan, penilaian teks lengkap, dan inklusi studi

Tabel 2. Strategi Pencarian dan Kata Kunci per Basis Data

No	Basis Data	Subgrup Fokus Topik	String Kata Kunci	Jumlah (n)
1	Scopus	PCOS & Sindrom Metabolik	TITLE-ABS-KEY(PCOS AND (Metabolic OR "Insulin Resistance") AND "TG/HDL")	69
2	Scopus	Lean PCOS (Kondisi Non-Obese)	TITLE-ABS-KEY(PCOS AND (Lean OR non-obese) AND "TG/HDL")	6
3	Pub Med	PCOS & Sindrom	(PCOS[Tiab] OR "Polycystic Ovary	36

	Metabolik	Syndrom	
		[Mesh]	
		AND	
		"Metabolic"	
		[Tiab] AND	
		"TG/HDL"[	
		Tiab]	
4	Pub Med	Lean PCOS (Kondisi Non-Obese)	(PCOS[Tiab] OR "Polycystic Ovary Syndrome" [Mesh] AND (Lean[Tiab] OR non-obese[Tiab]) AND "TG/HDL"[Tiab]

2.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Studi diikutsertakan apabila memenuhi kriteria berikut:

1. Desain studi: studi kohort, case-control, atau randomized controlled trial (RCT) yang menyediakan data kuantitatif relevan untuk markah aterogenik yang dianalisis.
2. Rasional desain: desain tersebut dipilih karena dapat menyediakan data komparatif yang memungkinkan perhitungan ukuran efek. Perbedaan desain studi tetap dipertimbangkan dalam penilaian risiko bias dan interpretasi hasil.
3. Partisipan: wanita usia reproduktif yang didiagnosis PCOS berdasarkan Kriteria Rotterdam.
4. Klasifikasi fenotipe: subjek dipetakan secara retrospektif sebagai fenotipe metabolik apabila

karakteristiknya didominasi obesitas dan/atau resistensi insulin, sedangkan fenotipe reproduksi merepresentasikan kelompok lean atau berat badan normal dengan gangguan metabolik awal yang minimal. Klasifikasi ini merupakan pemodelan analitik dan bukan dua diagnosis penyakit yang terpisah.

5. Luaran: data kuantitatif rasio trigliserida/High-Density Lipoprotein (TG/HDL) dan/atau apolipoprotein B (ApoB) yang dapat digunakan untuk menghitung ukuran efek.

Studi dikeluarkan apabila memenuhi salah satu kriteria berikut:

1. Artikel tinjauan pustaka, systematic review, meta-analisis, editorial, surat kepada editor, abstrak konferensi, dan laporan kasus karena tidak menyediakan data primer yang sesuai untuk sintesis kuantitatif.
2. Studi yang tidak menyediakan data luaran numerik yang dapat diekstraksi sehingga ukuran efek tidak dapat dihitung secara memadai.

2.6 Ekstraksi Data

Data diekstraksi menggunakan formulir standar yang telah melalui tahap pilot-testing dan dikelola dengan bantuan Rayyan. Proses ekstraksi dilakukan secara independen oleh dua peneliti

untuk meminimalkan kesalahan ekstraksi dan mengurangi potensi bias interpretasi. Informasi utama yang diekstraksi meliputi identitas studi, desain, karakteristik fenotipe, ukuran sampel, parameter TG/HDL dan ApoB, serta data yang diperlukan untuk perhitungan ukuran efek.

2.7 Penilaian Risiko Bias

Risiko bias dinilai sesuai desain studi. Studi observasional non-randomisasi dievaluasi menggunakan ROBINS-I, sedangkan RCT dievaluasi menggunakan RoB 2. Penilaian dilakukan per domain dan dirangkum sebagai judgement keseluruhan; hasilnya divisualisasikan menggunakan robvis. Risiko bias tidak hanya dilaporkan secara deskriptif, tetapi juga dipertimbangkan dalam penafsiran kekuatan dan generalisasi temuan meta-analisis.

2.8 Analisis Statistik

Meta-analisis menggunakan Standardized Mean Difference (SMD) beserta interval kepercayaan 95% (95% CI) sebagai ukuran efek untuk mengakomodasi perbedaan skala atau metode pengukuran antar-studi. Penggabungan efek dilakukan dengan model efek acak berbobot inverse variance. Heterogenitas statistik dinilai menggunakan I^2 , dan perbedaan antar-subgrup dinilai melalui test for

subgroup differences. Interpretasi membedakan signifikansi efek di dalam masing-masing subgroup dari bukti perbedaan langsung antar-subgroup. Karena jumlah studi untuk setiap luaran sangat sedikit, funnel plot diperlakukan sebagai analisis eksploratif dan tidak digunakan untuk menyimpulkan ada atau tidaknya bias publikasi secara definitif.

2.8 Interpretasi Outcome

Hasil sintesis ditampilkan terutama melalui forest plot dan, secara eksploratif, funnel plot:

1. Forest plot: SMD = 0 merupakan line of no effect. Interval kepercayaan 95% yang tidak melintasi nol menunjukkan bahwa estimasi dalam subgroup tersebut berbeda secara statistik dari kelompok pembandingan. Kesimpulan mengenai perbedaan antar-fenotipe harus didasarkan pada test for subgroup differences, bukan semata-mata pada perbedaan status signifikansi masing-masing subgroup.
2. Funnel plot: distribusi titik digunakan sebagai eksplorasi visual small-study effects. Mengingat jumlah studi per luaran jauh di bawah jumlah yang memadai untuk penilaian bias publikasi yang stabil, pola simetri atau asimetri

tidak ditafsirkan sebagai bukti konklusif.

3. PEMBAHASAN

3.1 Hasil Studi Inklusi

Tabel 3. Hasil Studi Inklusi

Author, year	Subgroup	Design	SMD	Direction of Effect
Valkenburg et al., 2008	Fenotipe Metabolik (Model PMOS)	Case-Control	TG/HDL: 0,52 ApoB: 0,13	High Risk Weak Risk
Zhang et al., 2022	Fenotipe Metabolik (Model PMOS)	RCT	ApoB: 0,44	Weak Risk
Butler et al., 2023	Fenotipe Reproduksi (Model PCOS)	Cohort	TG/HDL: 0,62 ApoB: 0,34	High Risk High Risk
Ma et al., 2024	Fenotipe Metabolik (Model PMOS)	Cohort	TG/HDL: 0,48 ApoB: 0,63	High Risk Weak Risk

3.2 Pembagian Subgroup Penelitian

Berdasarkan proses seleksi menggunakan kerangka

PRISMA, empat studi primer diinklusi dalam sintesis kuantitatif, terdiri atas tiga studi observasional (Valkenburg et al., 2008; Butler et al., 2023; Ma et al., 2024) dan satu RCT (Zhang et al., 2022). Total akumulasi sampel yang dilaporkan dalam naskah adalah 1.045 subjek (655 pada kelompok eksperimen dan 390 pada kelompok kontrol).

PMOS pada analisis ini digunakan sebagai pemodelan teoritis untuk menandai dominasi karakteristik metabolik, bukan sebagai diagnosis yang terpisah dari PCOS. Pemisahan subgrup dilakukan secara retrospektif berdasarkan karakteristik populasi studi yang tersedia. Karena itu, hasil subgrup harus dibaca sebagai analisis eksploratif terhadap heterogenitas fenotipe dan tidak sebagai validasi diagnostik langsung terhadap dua entitas penyakit yang berbeda.

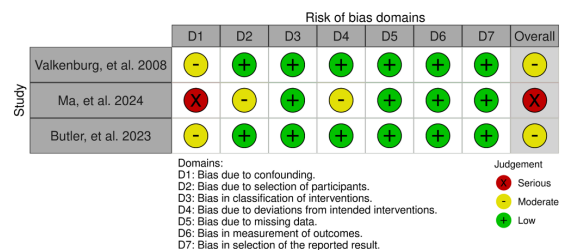
1. **Subgrup Fenotipe Metabolik (Model PMOS):** Karakteristik subjek didominasi oleh obesitas berat atau sedang (rata-rata Indeks Massa Tubuh/IMT >25 kg/m²) dan/atau disertai bukti klinis gangguan metabolik resistensi insulin. Representasi subgrup ini diisi

oleh Ma et al. (2024), Valkenburg et al. (2008), dan Zhang et al. (2022).

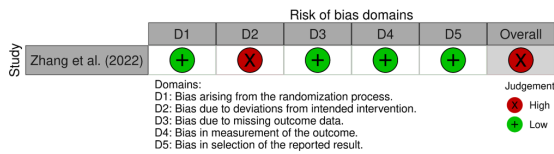
2. **Subgrup Fenotipe Reproduksi (Model PCOS):** Karakteristik subjek didominasi oleh berat badan normal atau kurus (*lean*, rata-rata IMT < 25 kg/m²) dengan profil metabolik awal yang relatif normal. Representasi subgrup ini diisi oleh Butler et al. (2023).

3.3 Penilaian Risiko Bias Metodologis

Untuk menjaga kualitas dan transparansi bukti ilmiah yang disintesis, penilaian risiko bias dilakukan secara ketat menggunakan dua instrumen standar emas Cochrane yang disesuaikan dengan desain masing-masing studi inklusi. Hasil visualisasi ringkasan risiko bias yang diolah menggunakan aplikasi generator *robvis* disajikan pada Gambar 2a (untuk instrumen ROBINS-I) dan Gambar 2b (untuk instrumen RoB 2).



Gambar 2a. Diagram Batang dan Visualisasi Lingkaran Ringkasan Risiko Bias Terhadap Studi Inklusi Berdasarkan Algoritma ROBINS-I



Gambar 2b. Diagram Batang dan Visualisasi Lingkaran Ringkasan Risiko Bias Terhadap Studi Inklusi Berdasarkan Algoritma RoB 2

1. Studi Observasional Non-Randomisasi (Instrumen ROBINS-I)

Tiga studi observasional non-randomisasi (Valkenburg et al., 2008; Butler et al., 2023; dan Ma et al., 2024) dievaluasi menggunakan instrumen *Risk Of Bias in Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I) yang mencakup 7 domain penilaian.

- Valkenburg et al. (2008) dan Butler et al. (2023): Kedua studi ini diklasifikasikan berada pada tingkat risiko bias sedang (*Moderate Risk* secara keseluruhan). Hal ini disebabkan oleh temuan risiko sedang pada domain D1 (Bias akibat Faktor Perancu / *Bias due to confounding*). Peneliti pada kedua studi tersebut telah melakukan upaya pencocokan (*matching*) karakteristik dasar kelompok kontrol sehat secara ketat, namun potensi bias perancu residual tetap ada karena sifat penelitian yang non-eksperimental. Seluruh domain lainnya (D2 hingga D7) dinilai memiliki risiko rendah (*Low Risk*).
- Ma et al. (2024): Studi ini diklasifikasikan berada pada tingkat risiko bias berat

(*Serious Risk* secara keseluruhan). Predikat ini dipicu secara langsung oleh domain D1 (Bias akibat Faktor Perancu) yang dinilai berada pada tingkat *Serious*. Ketimpangan ini disebabkan oleh adanya *confounding by indication* yang masif karena tidak dilakukannya penyesuaian (*adjustment*) atau pemadanan karakteristik klinis dasar yang memadai antara kelompok pembanding sejak awal saringan subjek. Selain itu, studi ini juga memiliki risiko sedang (*Moderate*) pada domain D2 (Bias dalam seleksi partisipan) dan D4 (Bias akibat deviasi dari intervensi yang direncanakan).

2. Studi Eksperimental Klinis Terkontrol (Instrumen RoB 2)

Satu studi eksperimental klinis acak (Zhang et al., 2022) dievaluasi menggunakan instrumen *Revised Cochrane Risk-of-Bias tool for randomized trials* (RoB 2) yang mencakup 5 domain penilaian.

- Zhang et al. (2022): Studi ini diklasifikasikan berada pada tingkat risiko bias tinggi (*High Risk* secara keseluruhan). Berbeda dengan studi observasional, proses randomisasi pada studi ini dinilai sangat baik sehingga domain D1 (Bias akibat proses randomisasi / *Bias arising from the*

randomization process) berada pada kategori risiko rendah (*Low Risk*), bersama dengan domain D3, D4, dan D5. Namun, predikat *High Risk* secara keseluruhan diperoleh akibat kerentanan fatal pada domain D2 (Bias akibat deviasi dari intervensi yang direncanakan / *Bias due to deviations from intended interventions*). Hal ini dipicu oleh tidak adanya prosedur penyamaran (*blinding*) yang memadai bagi partisipan maupun personel sediaan terapi, serta adanya deviasi pelaksanaan protokol intervensi yang berpotensi mempengaruhi kepatuhan subjek secara sistemik.

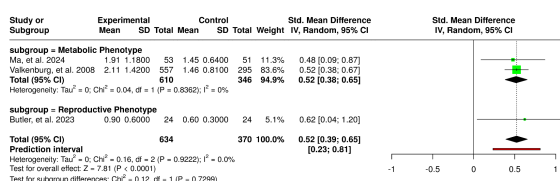
3.4 Analisis Komparatif Luaran 1: Rasio TG/HDL (Markah Resistensi Insulin)

Analisis kuantitatif untuk mengukur derajat resistensi insulin awal menggunakan markah rasio TG/HDL melibatkan 3 studi (Ma et al. 2024, Valkenburg et al. 2008, dan Butler et al. 2023). Hasil sintesis statistik menggunakan model efek acak (*Random-Effects Model*) disajikan pada Gambar 3.

Gambar 3. Grafik Forest Plot Rasio TG/HDL pada Pasien PCOS Berdasarkan Pembagian Subgrup Fenotipe Metabolik (Model PMOS) versus Fenotipe Reproduksi (Model PCOS).

Note: SMD: Standardized Mean Difference (perbedaan rerata terstandar); CI: Confidence Interval (interval kepercayaan 95%); IV: Inverse Variance (pembobotan berdasarkan presisi); I^2 : proporsi variasi yang berkaitan dengan heterogenitas antar-studi. Garis vertikal pada SMD = 0 merupakan line of no effect. Signifikansi dalam masing-masing subgrup tidak identik dengan bukti perbedaan antar-subgrup; hal tersebut dinilai melalui test for subgroup differences.

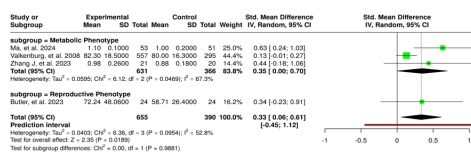
Sintesis statistik pada Gambar 3 menunjukkan $I^2 = 0,00\%$ pada kedua subgrup, yang berarti tidak terdapat heterogenitas statistik yang teramati pada data yang tersedia. Nilai ini tidak boleh ditafsirkan sebagai bukti homogenitas yang sempurna karena jumlah studi per subgrup sangat kecil. Baik subgrup fenotipe metabolik maupun reproduksi menunjukkan peningkatan rasio TG/HDL dibandingkan kelompok kontrol masing-masing, dengan SMD gabungan 0,52 dan 0,62. Namun, test for subgroup differences tidak signifikan ($P = 0,73$), sehingga data ini tidak menunjukkan perbedaan TG/HDL yang meyakinkan secara statistik antara kedua fenotipe. Selain itu, estimasi subgrup metabolik memperoleh bobot 94,9% ($N = 956$), sedangkan subgrup reproduksi hanya 5,1% ($N =$



48); ketimpangan ini menyebabkan estimasi pada kelompok reproduksi jauh kurang presisi dan membatasi inferensi komparatif.

3.5 Analisis Komparatif Luaran 2: Kadar Apolipoprotein B (ApoB)

Analisis kuantitatif kadar ApoB melibatkan empat studi (Ma et al., 2024; Valkenburg et al., 2008; Zhang et al., 2022; Butler et al., 2023). Hasil sintesis menggunakan model efek acak disajikan pada Gambar 4.



Gambar 4. Forest plot kadar apolipoprotein B (ApoB) berdasarkan subgrup fenotipe metabolik (model PMOS) dan fenotipe reproduksi (model PCOS).

Note: SMD: Standardized Mean Difference; CI: Confidence Interval 95%; IV: Inverse Variance dengan model efek acak. Garis vertikal SMD = 0 merupakan line of no effect. Interval kepercayaan yang lebar menunjukkan presisi yang rendah; status tidak signifikan pada suatu subgrup tidak boleh ditafsirkan sebagai bukti bahwa efek sama dengan nol.

Berdasarkan Gambar 4, hasil analisis ApoB menunjukkan perbedaan terutama pada tingkat presisi estimasi antara kedua subgrup:

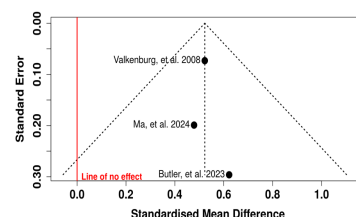
1. Subgrup PMOS (Fenotipe Metabolik): kadar ApoB menunjukkan peningkatan yang mencapai signifikansi statistik (SMD = 0,35; $P = 0,0469$). Estimasi ini memperoleh bobot 83,8% dan memiliki presisi lebih

tinggi dibandingkan subgrup reproduksi.

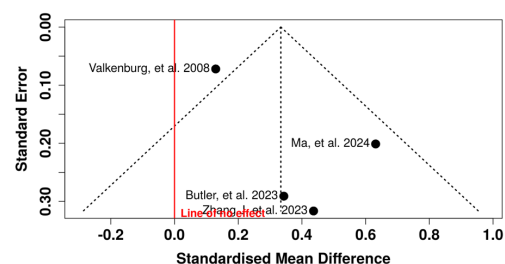
2. Subgrup PCOS (Fenotipe Reproduksi): estimasi peningkatan ApoB tidak mencapai signifikansi statistik (SMD = 0,34; 95% CI -0,23 hingga 0,91; $P = 0,24$). Interval kepercayaan yang lebar mencerminkan ukuran sampel yang kecil dan ketidakpastian yang tinggi; hasil ini menunjukkan risiko yang belum terdeteksi secara statistik, bukan bukti bahwa risiko aterogenik tidak ada.

3.6 Evaluasi Bias Publikasi (Funnel Plot)

Funnel plot disajikan sebagai analisis eksploratif untuk menilai pola small-study effects pada luaran TG/HDL dan ApoB (Gambar 5a dan 5b). Karena jumlah studi yang tersedia sangat sedikit, grafik ini tidak digunakan sebagai uji konklusif terhadap bias publikasi.



Gambar 5a. Funnel plot rasio TG/HDL sebagai eksplorasi small-study effects.



Gambar 5b. Funnel plot kadar apolipoprotein B (ApoB) sebagai

eksplorasi small-study effects.

Note: sumbu horizontal menunjukkan Standardized Mean Difference, sedangkan sumbu vertikal menunjukkan standard error. Garis berbentuk corong merepresentasikan pseudo-confidence limits. Dengan hanya tiga sampai empat studi per luaran, interpretasi simetri funnel plot sangat tidak stabil dan tidak dapat digunakan untuk menyingkirkan bias publikasi.

Sebaran titik pada Gambar 5 tampak relatif simetris pada beberapa bagian, dengan penyimpangan pada studi Valkenburg 2008 untuk luaran ApoB. Namun, karena jumlah studi per luaran sangat terbatas, pola tersebut tidak memungkinkan penilaian bias publikasi yang andal. Oleh karena itu, naskah ini tidak menyimpulkan bahwa bias publikasi tidak ada; funnel plot hanya digunakan untuk menunjukkan distribusi efek secara visual.

3.7 Pembahasan**Mekanisme Biomolekuler Dislipidemia Aterogenik Antar-Fenotipe**

Sintesis kuantitatif dalam meta-analisis ini menunjukkan adanya perbedaan pola markah aterogenik antara fenotipe metabolik dan reproduksi, tetapi kekuatan bukti komparatif masih terbatas. Pada rasio TG/HDL, kedua subgrup menunjukkan peningkatan, sementara uji perbedaan antar-subgrup tidak signifikan. Pada ApoB, hanya subgrup metabolik yang mencapai signifikansi statistik, tetapi interpretasi perbedaan

fenotipe harus mempertimbangkan ketimpangan ukuran sampel dan kualitas studi.

Rasio TG/HDL diakui secara luas sebagai markah pengganti (*surrogate marker*) yang sangat sensitif dalam merepresentasikan derajat resistensi insulin pada tingkat jaringan adiposa dan hepar. Ketika resistensi insulin sistemik terjadi seperti pada subgrup PMOS yang diwakili oleh populasi obesitas berat dalam studi Ma et al. (2024) aktivitas enzim *hormone-sensitive lipase* (HSL) di jaringan lemak gagal ditekan oleh insulin. Akibatnya, lipolisis trigliserida intraseluler melonjak tanpa kendali, melepaskan asam lemak bebas (*free fatty acids*/FFA) dalam volume besar ke dalam sirkulasi portal menuju hati.³

Banjir FFA ini merangsang hepatosit untuk melakukan sintesis dan sekresi *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) kaya trigliserida secara eksekutif. Selanjutnya, melalui mediasi protein transpor *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), trigliserida dari VLDL ditukarkan secara horizontal dengan kolesterol ester dari *Low-Density Lipoprotein* (LDL) dan *High-Density Lipoprotein* (HDL).

Partikel LDL dan HDL yang kini kaya trigliserida dihidrolisis secara agresif oleh enzim *hepatic lipase* (HL). Proses enzimatik ini menghasilkan pembentukan partikel *Small Dense LDL* (sdLDL) yang sangat aterogenik, serta mempercepat klirens dan degradasi fungsional HDL di ginjal.³

Meskipun rantai kejadian di atas lumrah terjadi pada penderita obesitas, temuan kami pada Luaran 1 menunjukkan dinamika yang mengejutkan: subgrup reproduksi murni (*lean PCOS*) dalam studi Butler et al. (2023) juga mengalami peningkatan rasio TG/HDL yang signifikan (SMD= 0,62; P= 0,036). Melalui pendekatan proteomik beresolusi tinggi, Butler et al. (2023) menyingkap bahwa pada wanita non-obesitas dengan gejala ovarium polistik, terjadi regulasi turun (*downregulation*) yang signifikan pada protein pelindung vaskular seperti *alpha-1-antitrypsin* serta disregulasi protein fungsional HDL (seperti *lecithin-cholesteryl acyltransferase/LCAT*).⁴

Keadaan ini disertai peningkatan komponen komplemen C3 pro-inflamasi dan perubahan protein terkait

HDL pada studi Butler et al. (2023), yang mendukung kemungkinan adanya mikroinflamasi dan disfungsi metabolik intrinsik pada sebagian wanita non-obesitas dengan PCOS.⁴ Temuan tersebut sejalan dengan ulasan sistematis Jabczyk et al. (2023) bahwa disregulasi metabolik pada PCOS tidak dapat dijelaskan semata-mata oleh obesitas.⁵

Namun, signifikansi klinis sesungguhnya dari ancaman aterogenesis baru terkuak secara nyata pada analisis Apolipoprotein B (ApoB) di Luaran 2. Setiap satu partikel lipoprotein aterogenik (VLDL, *intermediate-density lipoprotein*/IDL, sdLDL, dan LDL) secara biologis mengikat tepat satu molekul protein ApoB. Pengukuran kadar ApoB memberikan estimasi kuantitatif yang jauh lebih akurat mengenai jumlah total partikel penyumbat pembuluh darah dibandingkan dengan kalkulasi kadar kolesterol LDL konvensional.⁵

Pada luaran ApoB, pooled estimate pada subgrup metabolik mencapai signifikansi statistik (SMD = 0,35; P = 0,0469), sedangkan estimasi pada subgrup reproduksi tidak signifikan (SMD = 0,34; P = 0,24; 95% CI

melintasi nol). Secara biologis, ApoB merepresentasikan jumlah partikel lipoprotein aterogenik dan relevan terhadap proses retensi lipoprotein pada dinding arteri.⁵ Namun, perbedaan status signifikansi antara dua subgrup tidak dengan sendirinya membuktikan bahwa efek kedua fenotipe berbeda secara statistik.

Ketidaksignifikanan ApoB pada kelompok lean PCOS tidak boleh ditafsirkan sebagai bukti bahwa fenotipe reproduksi tidak memiliki risiko aterogenik. Kelompok ini hanya diwakili oleh sampel kecil ($N = 48$), sehingga interval kepercayaan menjadi lebar dan statistical power rendah. Dengan demikian, data saat ini lebih tepat dimaknai sebagai ketidakpastian bukti daripada sebagai konfirmasi bahwa kontribusi metabolik sistemik merupakan prasyarat mutlak pembentukan partikel aterogenik.

Kekuatan generalisasi temuan ApoB pada subgrup metabolik juga harus dimaknai secara hati-hati karena Zhang et al. (2022), salah satu studi yang berkontribusi pada sintesis, dinilai memiliki High Risk pada domain D2 RoB 2 akibat tidak memadainya blinding dan

adanya potensi deviasi dari intervensi yang direncanakan. Risiko bias ini dapat menyebabkan estimasi efek bergeser dari efek yang sebenarnya dan, karena pooled effect ApoB berada dekat ambang signifikansi ($P = 0,0469$), meningkatkan ketidakpastian terhadap kekokohan hasil. Oleh sebab itu, temuan ApoB pada subgrup metabolik sebaiknya dianggap mendukung hipotesis, bukan sebagai estimasi yang sudah cukup kuat untuk digeneralisasi tanpa verifikasi pada studi berkualitas lebih tinggi.

3.8 Dekonstruksi Paradigma Rotterdam: Urgensi Konsensus Global PMOS

Sistem klasifikasi diagnostik PCOS yang saat ini diadopsi secara global yaitu Kriteria Konsensus Rotterdam 2003 memiliki kelemahan fundamental berupa pengabaian komponen metabolik. Kriteria Rotterdam mendiagnosis PCOS secara pukul rata hanya berdasarkan manifestasi gangguan reproduksi: disfungsi ovulasi, hiperandrogenisme klinis/biokimia, dan morfologi ovarium polikistik pada ultrasonografi (USG). Akibatnya, seorang wanita kurus dengan gangguan siklus haid ringan akan menyandang

label diagnosis yang sama dengan wanita obesitas morbid yang menderita resistensi insulin berat dan sindrom metabolik.²

Penyamaan label diagnosis ini menciptakan titik buta (*blind spot*) klinis yang sangat membahayakan keselamatan jangka panjang pasien:

- a. *Under-treatment* (Kelompok Metabolik): Pasien PCOS yang memiliki gangguan metabolik berat sering kali terlambat mendapatkan terapi preventif kardiovaskular yang agresif (seperti pemberian sensitizer insulin dini atau modifikasi gaya hidup intensif) karena tim medis hanya berfokus pada regulasi siklus menstruasi dan fertilitas.
- b. *Over-treatment* (Kelompok Reproduksi): Sebaliknya, pasien dengan fenotipe reproduksi murni (*lean PCOS*) yang sebenarnya memiliki profil lipid aman sering kali dihantui oleh kecemasan berlebih akan risiko serangan jantung, serta mendapatkan intervensi obat-obatan metabolik yang tidak diperlukan.

Kebaruan tinjauan ini terletak pada penerapan pemodelan fenotipe metabolik dan reproduksi dalam konteks diskusi nomenklatur PMOS. Teede et al. (2025) melaporkan proses konsensus global mengenai perubahan

nama PCOS menjadi Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome (PMOS), yang menekankan spektrum endokrin dan metabolik yang lebih luas.⁶

Langkah revolusioner ini diambil karena nomenklatur "PCOS" dinilai tidak akurat, menimbulkan stigma sosial akibat asumsi adanya "kista" patologis pada ovarium (yang aslinya hanyalah folikel-folikel normal yang terhenti perkembangannya), serta mengaburkan spektrum luas disfungsi endokrin dan metabolik yang diderita pasien.⁶

Hasil meta-analisis ini memberikan konteks kuantitatif terhadap pentingnya memperhatikan komponen metabolik pada PCOS, tetapi tidak dapat dianggap sebagai validasi langsung terhadap perubahan nomenklatur. Pemodelan subgrup dilakukan secara retrospektif, dan uji perbedaan antar-subgrup untuk TG/HDL tidak signifikan. Karena itu, temuan ini lebih tepat diposisikan sebagai dukungan terhadap kebutuhan stratifikasi fenotipe dan penelitian lanjutan daripada sebagai bukti definitif bahwa dua kelompok memiliki risiko aterogenik yang secara fundamental berbeda.⁶

3.9 Optimalisasi Terapi

Metabolik Spesifik dalam Tata Laksana PMOS

Dari perspektif manajemen terapi preventif, keberadaan kluster PMOS diperkuat oleh bukti efektivitas terapi metabolik terarah yang dievaluasi dalam literatur terbaru. Firat dan Kuyumcu (2025) melakukan uji klinis prospektif mengenai suplementasi kombinasi *Myo-Inositol* (MYO) dan *Alpha-Lipoic Acid* (ALA) selama tiga bulan pada pasien dengan profil berat badan berlebih (*overweight*).⁷

Hasil penelitian mereka membuktikan bahwa penambahan kombinasi metabolik MYO + ALA tidak hanya berhasil menstabilkan berat badan dan indeks massa tubuh ($P > 0,05$ dibandingkan kelompok tanpa terapi yang mengalami kenaikan berat badan bermakna), tetapi juga secara signifikan mereduksi kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) dan memperbaiki rasio TG/HDL secara dramatis pada subgrup metabolik (Firat dan Kuyumcu, 2025). Agen inositol bertindak sebagai *second messenger* insulin yang memicu translokasi GLUT-4 untuk penyerapan glukosa seluler, sementara ALA bekerja sebagai antioksidan intraseluler kuat yang mereduksi stres oksidatif

mitokondria pada sel teka ovarium.⁷

Temuan Firat dan Kuyumcu (2025) menunjukkan bahwa parameter metabolik pada PCOS dapat berubah setelah intervensi tertentu.⁷ Namun, studi tersebut tidak secara langsung menguji algoritma terapi yang diusulkan dalam meta-analisis ini. Oleh karena itu, data intervensi sebaiknya dipandang sebagai konteks biologis dan klinis, bukan sebagai dasar untuk menyimpulkan bahwa satu pendekatan terapi harus menjadi pilar utama bagi seluruh pasien dengan fenotipe metabolik.

Lebih jauh lagi, pada spektrum PMOS dengan obesitas ekstrem, studi Ma et al. (2024) menyingkap temuan yang sangat menarik mengenai komparasi antara tindakan bedah *Laparoscopic Sleeve Gastrectomy* (LSG) versus terapi farmakologis Metformin selama tiga bulan. Ma et al. (2024) melaporkan bahwa tindakan LSG menghasilkan reduksi profil lipid (kolesterol total, TG, LDL-C) dan peningkatan HDL-C yang jauh lebih radikal dan superior dibandingkan dengan kelompok Metformin murni ($P < 0,05$).³

Studi Ma et al. (2024) menunjukkan perbaikan sejumlah parameter metabolik setelah intervensi pada pasien PCOS dengan obesitas.³ Temuan tersebut menegaskan bahwa derajat obesitas dan gangguan metabolik dapat memengaruhi kebutuhan penatalaksanaan, tetapi meta-analisis ini tidak dirancang untuk membandingkan efektivitas strategi terapi. Dengan demikian, pemilihan terapi tetap harus mengikuti indikasi klinis dan bukti intervensi yang relevan, bukan hanya klasifikasi fenotipe yang digunakan dalam analisis ini.

Zhang et al. (2022) mengevaluasi canagliflozin yang dikombinasikan dengan metformin dibandingkan metformin monoterapi pada wanita PCOS overweight/obesitas.⁸ Studi ini memberikan informasi mengenai respons metabolik terhadap intervensi, tetapi memiliki risiko bias tinggi pada domain D2 RoB 2 dan tidak dapat digunakan sendirian untuk menetapkan urutan terapi berdasarkan fenotipe. Karena itu, implikasi terapeutik dalam tinjauan ini dibatasi pada kebutuhan penilaian metabolik yang terindividualisasi dan tidak dimaksudkan sebagai rekomendasi algoritma

farmakologis atau bedah baru.

3.10 Analisis Validitas Metodologis, Kelebihan, dan Keterbatasan

Kekuatan utama systematic review ini adalah upaya mengintegrasikan data kuantitatif dari studi primer dan memetakan hasil berdasarkan karakteristik fenotipe yang relevan secara klinis. Analisis dilakukan menggunakan data agregat yang tersedia pada publikasi, disertai penilaian risiko bias menggunakan instrumen yang disesuaikan dengan desain studi.

Nilai $I^2 = 0,00\%$ pada analisis TG/HDL menunjukkan tidak adanya heterogenitas statistik yang teramati pada studi yang tersedia, tetapi tidak membuktikan bahwa klasifikasi subgrup telah sepenuhnya menghilangkan heterogenitas klinis. Dengan jumlah studi yang sangat kecil, estimasi I^2 sendiri memiliki ketidakpastian yang besar. Penggunaan ROBINS-I dan RoB 2 membantu memperjelas sumber bias, terutama confounding pada studi observasional dan deviasi dari intervensi yang direncanakan pada RCT.

Keterbatasan utama adalah ketimpangan bobot sampel yang ekstrem. Pada analisis TG/HDL, subgrup metabolik menyumbang 94,9% bobot (N

= 956), sedangkan subgrup reproduksi hanya 5,1% (N = 48). Akibatnya, estimasi pada kelompok lean PCOS jauh kurang presisi dan rentan terhadap perubahan bila tersedia studi tambahan. Test for subgroup differences yang tidak signifikan tidak dapat digunakan untuk mengklaim adanya disparitas yang pasti, tetapi juga tidak membuktikan kesetaraan karena statistical power kelompok reproduksi sangat rendah. Keterbatasan yang sama menjelaskan mengapa ApoB pada kelompok reproduksi memiliki interval kepercayaan yang lebar dan tidak mencapai signifikansi statistik.

Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, studi primer berikutnya sebaiknya berupa kohort prospektif multisenter yang secara khusus merekrut lean PCOS dan fenotipe metabolik dengan definisi yang telah diprespesifikasi. Ukuran sampel tiap kelompok perlu ditetapkan melalui power analysis a priori, kriteria fenotipe perlu distandarkan (misalnya ambang IMT dan indeks resistensi insulin yang konsisten), serta TG/HDL dan ApoB sebaiknya diukur secara longitudinal. Pendekatan multisenter juga akan meningkatkan keterwakilan populasi lintas etnis dan gaya hidup serta mengurangi

ketergantungan hasil pada satu studi kecil.

Keterbatasan lain adalah jumlah studi yang hanya empat, campuran desain observasional dan eksperimental, pemodelan fenotipe yang dilakukan secara retrospektif, serta pencarian yang terbatas pada dua basis data sebagaimana tersedia dalam naskah. Selain itu, string pencarian yang terdokumentasi pada Tabel 2 berfokus pada TG/HDL; pembaruan systematic review berikutnya sebaiknya memperluas strategi dengan istilah ApoB/apolipoprotein B agar studi yang hanya melaporkan ApoB tidak terlewat. Jumlah studi yang kecil juga membuat funnel plot tidak memadai untuk menyingkirkan bias publikasi dan membatasi kemungkinan analisis sensitivitas atau meta-regresi yang stabil. Seluruh faktor tersebut perlu dipertimbangkan ketika menafsirkan kekuatan bukti dan generalisasi hasil.

3.11 Algoritma Tatalaksana Klinis dan Implikasi Praktis PMOS

Secara praktis, hasil tinjauan ini mendukung pentingnya penilaian kardiometabolik yang terintegrasi pada pasien PCOS, terutama bila terdapat obesitas, resistensi insulin,

atau faktor risiko metabolik lain. Rasio TG/HDL dan ApoB dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari evaluasi risiko sesuai konteks klinis, tetapi data meta-analisis ini belum cukup untuk menentukan frekuensi pemeriksaan tahunan, ambang terapi, atau kebutuhan intervensi agresif berdasarkan pemodelan fenotipe semata. Pendekatan yang paling tepat adalah stratifikasi risiko individual dengan mempertimbangkan faktor reproduksi dan metabolik secara bersamaan.

Secara spesifik, evaluasi komparatif menunjukkan bahwa kedua fenotipe dapat memiliki perubahan rasio TG/HDL, sedangkan estimasi ApoB pada kelompok reproduksi masih sangat tidak presisi. Temuan ini konsisten dengan kemungkinan kontribusi faktor metabolik terhadap aterogenesis, tetapi data yang tersedia belum dapat menentukan besarnya perbedaan risiko kardiovaskular antar-fenotipe secara definitif.

Dengan demikian, pemodelan PMOS dalam tinjauan ini sebaiknya dipahami sebagai kerangka untuk menyoroti dimensi metabolik PCOS dan menghasilkan hipotesis untuk

penelitian prospektif. Implikasi yang paling kuat dari hasil saat ini adalah kebutuhan skrining dan penilaian risiko metabolik yang proporsional terhadap karakteristik individu, bukan penerapan algoritma terapi baru secara otomatis. Validasi pada kohort prospektif multisenter diperlukan sebelum perbedaan fenotipe digunakan untuk mengarahkan keputusan klinis spesifik.

4. SIMPULAN

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini menunjukkan bahwa rasio TG/HDL meningkat pada subgrup fenotipe metabolik maupun reproduksi dibandingkan kelompok kontrol masing-masing, tetapi uji perbedaan antar-subgrup tidak signifikan. Pada ApoB, pooled estimate subgrup metabolik mencapai signifikansi statistik, sedangkan estimasi subgrup reproduksi tidak signifikan dan memiliki interval kepercayaan yang lebar.

Ketidaksignifikanan ApoB pada kelompok reproduksi murni tidak dapat ditafsirkan sebagai tidak adanya risiko aterogenik. Kelompok ini hanya diwakili oleh sampel kecil ($N = 48$), sehingga statistical power rendah dan interval kepercayaan sangat lebar. Temuan tersebut lebih tepat dimaknai sebagai risiko yang belum terdeteksi secara statistik. Sebaliknya, hasil ApoB pada

kelompok metabolik juga perlu dibaca hati-hati karena salah satu studi yang berkontribusi memiliki High Risk pada domain D2 RoB 2. Secara keseluruhan, temuan mendukung pentingnya mempertimbangkan komponen metabolik ketika menilai risiko kardiovaskular pada PCOS, tetapi belum membuktikan bahwa fenotipe metabolik dan reproduksi memiliki perbedaan risiko yang definitif. Penelitian lanjutan berupa kohort prospektif multisenter dengan representasi lean PCOS yang memadai, definisi fenotipe yang terstandar, serta pengukuran longitudinal TG/HDL dan ApoB diperlukan untuk memperkuat validitas dan generalisasi kesimpulan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Smith JA, Davis LM, Clark KR. Global trends and phenotypic variations in polycystic ovary syndrome management. *The Lancet*. 2026;407(10532):717-728. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(26\)00717-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(26)00717-8/fulltext)
2. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020;30(7):399-404. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173819301288>
3. Ma, Q., He, X., Fu, Z., Ren, X., Sun, R., Zhu, S., Bian, Y. and Li, X., 2024. Clinical observation of laparoscopic sleeve gastrectomy and metformin treatment in obese PCOS patients. *Journal of Medical Biochemistry*, 43(2), pp.226-233. doi:10.5937/jomb0-44411.
4. Butler, A.E., Moin, A.S.M., Reiner, Ž., Sathyapalan, T., Jamialahmadi, T., Sahebkar, A. and Atkin, S.L., 2023. High density lipoprotein-associated proteins in non-obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 14, p.1117761. doi:10.3389/fendo.2023.1117761.
5. Jabczyk, M., Nowak, J., Hudzik, B. and Zubelewicz-Szkodzińska, B., 2023. Metabolic Deregulations in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolites*, 13(2), p.302. doi:10.3390/metabo13020302.
6. Teede, H., Bahri Khomami, M., Morman, R., Laven, J.S., Joham, A.E., Costello, M.F., Patil, M., Rees, D.A., Berry, L., Cree, M.G., Zhao, H., Norman, R.J., Dokras, A., Piltonen, T. and Global Name

- Change Consortium, 2025. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, S2213-8587(25)00112-4. doi:10.1016/S2213-8587(25)00112-4
7. Firat, S. and Kuyumcu, S., 2025. Does MYO and ALA Supplementation Improve PCOS Outcomes?. *Medicina*, 61(5), p.885. doi:10.3390/medicina61050885.
 8. Zhang J, Xing C, Cheng X, He B. Canagliflozin combined with metformin versus metformin monotherapy for endocrine and metabolic profiles in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A single-center, open-labeled prospective randomized controlled trial. *Front Endocrinol.* 2022;13:1003238. doi: 10.3389/fendo.2022.1003238