

## Síndrome de ovario poliquístico: hiperandrogenismo por disfunción gonadotrópica y resistencia a la insulina

Carlos Morán\*

### RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endocrino y metabólico en la mujer, heterogéneo en su presentación clínica, quizá de origen genético, e influido por la nutrición y la actividad física. El síndrome de ovario poliquístico es el problema endocrino más frecuente en la edad reproductiva, con una prevalencia aproximada de 6% en diferentes poblaciones. La causa del síndrome de ovario poliquístico se desconoce, aunque se ha podido demostrar una alteración neuroendocrina caracterizada por disfunción gonadotrópica y resistencia a la insulina. El diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico se basa, fundamentalmente, en la coexistencia de hiperandrogenismo asociado con anovulación o poliquistosis ovárica. El tratamiento médico del síndrome de ovario poliquístico debe ser integral, considerando las alteraciones metabólicas y los motivos de consulta de la paciente. El pronóstico de fertilidad y control de los síntomas clínicos (hirsutismo o acné) es favorable; sin embargo, el seguimiento debe hacerse a largo plazo, para evitar o retrasar la aparición de enfermedades metabólicas crónicas.

**Palabras clave:** síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, hirsutismo, resistencia a la insulina.

### ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine and metabolic disorder in women, heterogeneous in its clinical presentation, probably of genetic origin but also affected by environmental factors, such as nutrition and physical activity. PCOS is the most frequent endocrine disorder at reproductive age, with an approximate prevalence of 6% in different populations. The etiology of PCOS is unknown, but it has been demonstrated a neuroendocrine alteration, characterized by gonadotropic dysfunction, and a metabolic alteration manifested by insulin resistance. The diagnosis of PCOS is based mainly on hyperandrogenism, associated to anovulation or polycystic ovaries. The treatment of PCOS must be integral, taking into account the metabolic alterations, along with the complaints of patients. The prognosis for most PCOS patients is successful with respect to solving infertility and controlling symptoms as hirsutism and acne. However, long term follow-up is necessary in order to avoid or delay chronic metabolic illnesses as far as possible.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance.

\* Dirección de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad en Ginecoobstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Carlos Morán, Dirección de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad en Ginecoobstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social. Río Magdalena 289, piso 6, colonia Tizapán San Angel, CP 01090, México, DF. Correo electrónico: cemoranv@hotmail.com

Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: octubre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Morán C. Síndrome de ovario poliquístico: hiperandrogenismo por disfunción gonadotrópica y resistencia a la insulina. Rev Mex Reprod 2008;1(2):79-85.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

La descripción inicial del síndrome de ovario poliquístico por Irving F Stein y Michael L Leventhal en 1935, se hizo con base en el cuadro clínico de amenorrea e hirsutismo, y las características morfológicas de los ovarios observadas por neumoperitoneo o cirugía, y confirmadas por estudios de histopatología.<sup>1</sup> Posteriormente se demostró que las concentraciones de andrógenos de origen ovárico y suprarrenal en suero estaban aumentadas.<sup>2,3</sup> Un hecho importante en la comprensión de este síndrome fue la demostración de alteraciones neuroendocrinas, como la mayor secreción de hormona luteinizante (LH) en

relación con la hormona estimulante del folículo (FSH).<sup>4</sup> Así mismo, un progreso notorio en el conocimiento de su fisiopatología fue la observación de que las concentraciones de insulina y andrógenos eran directamente proporcionales,<sup>5</sup> lo que generó el concepto de resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico.<sup>6-9</sup>

## PREVALENCIA

El síndrome de ovario poliquístico afecta de 3 a 7% de las mujeres en edad reproductiva en diferentes poblaciones.<sup>10-12</sup> Por esto se considera el trastorno endocrino más frecuente en el período reproductivo. Además, el síndrome de ovario poliquístico se encuentra en 70-80% de las mujeres con hiperandrogenismo.<sup>13-15</sup>

## DEFINICIÓN

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endocrino y metabólico heterogéneo, de probable origen genético, influido por factores ambientales como la nutrición y la actividad física. Las principales características clínicas del síndrome de ovario poliquístico son las relacionadas con el hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y trastorno menstrual).<sup>13-15</sup> El síndrome de ovario poliquístico también se asocia con sobrepeso y obesidad,<sup>14</sup> principalmente abdominal,<sup>16</sup> y anomalías metabólicas (resistencia a la insulina)<sup>6-9</sup> y se constituye en un factor de riesgo para intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus tipo 2.<sup>17,18</sup>

## DIAGNÓSTICO

Los criterios iniciales para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico fueron (en orden de importancia): 1) hiperandrogenismo o hiperandrogenemia, 2) oligoovulación, 3) exclusión de otros trastornos conocidos, y quizá, 4) ovarios poliquísticos al ultrasonido (controversial).<sup>19</sup> Años más tarde se modificaron: 1) oligoovulación o anovulación, 2) hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y 3) ovarios poliquísticos. Se propuso que deben descartarse otras causas y se requieren, por lo menos, dos de los tres criterios mencionados.<sup>20</sup> Según este nuevo consenso, si bien el síndrome de ovario poliquístico típico cursa con estos últimos tres criterios, también

podría considerarse con sólo dos de ellos: anovulación e hiperandrogenismo, cuando los ovarios son normales; hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos, con ciclos menstruales ovulatorios; anovulación y ovarios poliquísticos, sin hiperandrogenismo. Sin embargo, este último grupo se ha puesto en duda, teniendo en cuenta que el síndrome de ovario poliquístico es, fundamentalmente, un trastorno con hiperandrogenismo.<sup>21</sup>

En el síndrome de ovario poliquístico la anovulación se manifiesta por ciclos menstruales irregulares, casi siempre más prolongados o, incluso, amenorrea. En la actualidad también se describe que el síndrome de ovario poliquístico puede cursar con oligoovulación, que consiste en ciclos menstruales irregulares con ovulación ocasional.<sup>14</sup> Esto explica algunos casos de pacientes con síndrome de ovario poliquístico que consiguen el embarazo sin tratamiento.

El hiperandrogenismo puede manifestarse, clínicamente, por hirsutismo<sup>22-24</sup> y acné,<sup>25</sup> o demostrarse por hiperandrogenemia.<sup>14,26,27</sup> Es raro encontrar casos de síndrome de ovario poliquístico con virilización (clitoromegalia, voz grave o recesos temporales), y cuando esto sucede es recomendable descartar algún otro problema de hiperandrogenismo.<sup>13-15</sup>

La hiperandrogenemia se refiere al aumento de uno o varios andrógenos circulantes, como testosterona (T) total o libre, androstenediona (A), dehidroepiandrosterona (DHEA) o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS).<sup>2,3,14,26,27</sup> La hiperandrogenemia suele encontrarse en 60 a 80% de las pacientes y la testosterona libre es el andrógeno que con más frecuencia se incrementa, aproximadamente en 50-60% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.<sup>14,26</sup>

En la actualidad, la existencia de ovarios poliquísticos se determina por ultrasonido, aunque también es posible hacerlo por otros métodos diagnósticos. Se ha propuesto una imagen característica del ovario poliquístico, como la coexistencia de más de 12 quistes menores de 10 mm en la periferia de uno o ambos ovarios, y aumento del volumen ovárico mayor de 10 mm<sup>3</sup>,<sup>20,28</sup> sin embargo, los criterios morfológicos característicos de la poliquistosis ovárica no están debidamente validados.

Los criterios diagnósticos actuales del síndrome de ovario poliquístico<sup>19,20</sup> mencionan que deben descartarse otros trastornos endocrinos, como la hiperplasia

suprarrenal congénita, principalmente la deficiencia no clásica (tardía) de 21-hidroxilasa.<sup>26,29</sup> También debe descartarse la posibilidad de tumores productores de andrógenos, la hiperprolactinemia, el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing, y el síndrome compuesto por hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans (HAIRAN).<sup>13-15</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La alteración hipotalámica parece consistir en incremento de la frecuencia de los pulsos de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que genera mayor liberación de LH pero no de FSH, dando por resultado una disociación en la relación de LH/FSH, en una proporción mayor a dos.<sup>4</sup> Sin embargo, la disociación basal de LH/FSH no siempre puede demostrarse en una sola muestra de suero porque sólo se ha encontrado en 20 a 40% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.<sup>13,30</sup> Por ello, la medición de gonadotropinas no es útil para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

La hormona luteinizante estimula, en las células de la teca del ovario de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico, mayor producción de androstenediona y testosterona.<sup>2,3</sup> Existe controversia en cuanto a la repercusión de la obesidad en las concentraciones de andrógenos en el síndrome de ovario poliquístico.<sup>31,32</sup> Se ha observado que la obesidad aumenta las concentraciones de testosterona pero no de androstenediona.<sup>27</sup> Además, la síntesis de globulina transportadora de esteroides sexuales es menor y, consecuentemente, aumentan los andrógenos libres.<sup>32</sup> De 20 a 25% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen hiperandrogenemia de origen suprarrenal demostrada por la mayor concentración de DHEAS.<sup>33</sup>

Del 50 al 75% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen resistencia a la insulina, dependiendo de la sensibilidad del método de detección que se utilice.<sup>26,34</sup> Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico con peso adecuado y con sobrepeso u obesidad tienen resistencia a la insulina,<sup>6-9</sup> pero es de mayor magnitud cuando se es francamente obesa.<sup>30,35</sup> Existen varios métodos para determinar la resistencia a la insulina,<sup>36</sup> entre los más sencillos están los que lo hacen en una sola toma basal, como el índice glucosa (mg/dL)/insulina

( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ), en el que un valor menor de 4.5 se considera indicativo de resistencia a la insulina.<sup>37</sup> Sin embargo, su sensibilidad es baja porque sólo detecta resistencia a la insulina en aproximadamente 50% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.<sup>26</sup> Se han informado alteraciones en la interacción de la insulina y su receptor en diversos tejidos, caracterizadas por disminución en la autofosforilación de tirosina en el receptor de insulina e incremento de la fosforilación en serina.<sup>38-40</sup> Estas alteraciones no se han encontrado en todas las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Se ha observado que la insulina estimula, en forma sinérgica con la hormona luteinizante, la producción de andrógenos por las células de la teca<sup>41</sup> y la hiperinsulinemia condiciona mayor producción de andrógenos en mujeres con hiperandrogenismo.<sup>5,42</sup> Los dos principales componentes fisiopatológicos del síndrome de ovario poliquístico, el exceso de hormona luteinizante producto de la disfunción gonadotrópica y la hiperinsulinemia resultante de la resistencia a la insulina, interaccionan en su funcionamiento y ambos procesos generan hiperandrogenemia.<sup>27,43,44</sup>

En las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (en comparación con mujeres control) se observa que: 1) las concentraciones en suero de adiponectina están disminuidas en tanto las de leptina son similares; 2) existe menor expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARN-m) de adiponectina en el tejido adiposo subcutáneo y visceral, mientras que la de leptina sólo es significativamente menor en el tejido adiposo subcutáneo; 3) existe una relación inversa de la expresión del ARN-m de adiponectina y leptina en el tejido adiposo subcutáneo y visceral con la medición de estos tejidos por ultrasonido; 4) existe correlación entre la expresión de ARN-m de adiponectina y la resistencia a la insulina.<sup>45</sup> Estos hallazgos son indicios de la participación integral en la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico de la distribución adiposa abdominal, la resistencia a la insulina, la producción y expresión disminuidas de adiponectina en el tejido adiposo visceral y subcutáneo.<sup>16,45</sup>

## CAUSAS

La causa del síndrome de ovario poliquístico se desconoce. Sin embargo, el origen genético se fundamenta en la

observación de que este síndrome es más frecuente entre las hermanas y madres de estas pacientes.<sup>46,47</sup> Además, por los estudios en gemelas, donde se observa mayor correlación de síndrome de ovario poliquístico en las monocigóticas que en las dicigóticas.<sup>48</sup> Se han evaluado múltiples genes relacionados con la producción de andrógenos, con la función de las gonadotropinas, con la acción de la insulina y la regulación de energía.<sup>49</sup> Sin embargo, aunque se han encontrado asociaciones de algunos genes, incluso de regiones específicas y determinados polimorfismos, con los trastornos clínicos del síndrome de ovario poliquístico, los hallazgos no han sido consistentes en diferentes estudios y en distintas poblaciones.<sup>49-51</sup>

El componente ambiental del síndrome de ovario poliquístico se ha estudiado menos. La hipótesis del desencadenamiento del síndrome de ovario poliquístico por factores ambientales se basa en el resultado clínico benéfico observado por la disminución en el peso corporal,<sup>52</sup> y en el empeoramiento comúnmente visto con el incremento del sobrepeso en estas pacientes.

## TRATAMIENTO

Para tratar el problema metabólico general de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico debe considerarse una estrategia que incluya cambios en el estilo de vida relacionados con la nutrición y la actividad física. Se ha observado que algunas pacientes con síndrome de ovario poliquístico pueden tener ciclos menstruales y ovulación al reducir más de 5% su peso corporal.<sup>52</sup> Por tanto, la reducción o al menos el mantenimiento del peso debe ser la base del tratamiento. Puesto que el síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endocrino y metabólico, el tratamiento debe planearse a largo plazo, sobre todo en las adolescentes, quienes pueden beneficiarse más oportunamente, antes de que los signos y síntomas sean excesivos y difíciles de tratar.

Se recomienda el tratamiento temporal con sensibilizantes a la insulina (como la metformina a la dosis de 1,000-1,500 mg por día), como coadyuvantes de la dieta y el ejercicio para controlar los aspectos relacionados con la resistencia a la insulina, sobre todo en pacientes con obesidad e intolerancia a la glucosa.<sup>53,54</sup> Sin embargo, se desconoce el tiempo que debe durar este tratamiento.

El tratamiento debe atender los problemas específicos que afectan a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Los principales motivos de consulta de las pacientes con este síndrome son: hirsutismo, acné, obesidad, trastorno menstrual y de la fertilidad.<sup>13-15</sup>

Si la paciente con síndrome de ovario poliquístico consulta por hirsutismo o acné, pueden prescribírsele antiandrógenos, o mezclas de antiandrógeno y estrógeno.<sup>13,14,55</sup> Los antiandrógenos más prescritos son: ciproterona, drospirenona y espironolactona. La ciproterona (2 mg) y la drospirenona (3 mg) se administran en combinación con etinilestradiol (0.035 ó 0.030 mg, respectivamente), en ciclos de 21 días de tratamiento por siete de descanso. La ciproterona también puede indicarse a mayores dosis (hasta 50 mg) durante 10-14 días, en forma complementaria a la mezcla de antiandrógeno y etinilestradiol.<sup>56,57</sup> Con estos tratamientos se consigue disminuir el hirsutismo en aproximadamente 60-70% de las pacientes,<sup>13,55,56</sup> y disminución del acné en alrededor del 90% de los casos.<sup>56</sup> La ciproterona tiene mayor poder antiandrogénico que la drospirenona, pero ésta tiene la ventaja de evitar la retención de líquidos por su efecto antimineralocorticoide.<sup>58</sup> La espironolactona (100-200 mg por día) puede administrarse para tratar el hirsutismo, sola o acompañada por un compuesto hormonal de estrógeno y progestágeno; con ello se logra disminuir el hirsutismo y el acné, incluso en 80% de las pacientes.<sup>14</sup> Los antiandrógenos deben administrarse alrededor de nueve meses para lograr disminuir significativamente el hirsutismo y el acné;<sup>56</sup> los síntomas tienden a reaparecer al suspender el tratamiento.<sup>57</sup> La electrolisis complementaria al tratamiento con antiandrógenos mejora los resultados estéticos en pacientes con hirsutismo.<sup>14</sup>

En pacientes con amenorrea o trastorno menstrual puede indicarse una mezcla de estrógeno y progestágeno con escasa acción androgénica, o de estrógeno y antiandrógeno.<sup>13,14</sup> Estas combinaciones hormonales se administran en forma cíclica durante 21 días, por siete de descanso, y la mayor parte de ellas tiene efecto anticonceptivo. También puede prescribirse un solo progestágeno, como medroxiprogesterona (5-10 mg por día), cíclicamente durante 14 días cada mes, para evitar la hiperplasia del endometrio por la acción persistente de los estrógenos.<sup>59</sup>

Para el trastorno de la fertilidad por anovulación, el clomifeno (50-150 mg) durante cinco días, a dosis crecientes, es el medicamento de elección por su efectividad, gran experiencia acumulada, facilidad de administración y bajo costo.<sup>54,60-62</sup> Otra alternativa para inducir la ovulación es la administración de metformina (1000-1500 mg por día).<sup>53,63</sup> Sin embargo, está demostrado que el clomifeno es más efectivo que la metformina para inducir la ovulación. La combinación de clomifeno y metformina no es significativamente mejor que la de clomifeno solo; sin embargo, el embarazo múltiple parece más frecuente en las pacientes que reciben clomifeno que en quienes toman metformina.<sup>62</sup> Se ha recomendado la combinación de metformina y clomifeno, principalmente en pacientes con sobrepeso u obesidad, con mayor resistencia a la insulina, y en las resistentes al clomifeno.<sup>54</sup> Recuérdese que la metformina en raros casos puede producir acidosis láctica; por esto es necesario evaluar la función renal antes y periódicamente durante su administración. También se ha propuesto la prescripción de metformina durante los tres primeros meses del embarazo para disminuir el riesgo de aborto,<sup>64</sup> aunque se requiere más investigación a este respecto.

En las pacientes resistentes a la inducción de la ovulación con clomifeno se puede pasar al estímulo con gonadotropinas, sobre todo FSH pura o recombinante, pero debe tenerse en cuenta la mayor frecuencia de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica.<sup>54,61,63,65</sup> Existen algunos estudios que indican resultados satisfactorios con los inhibidores de aromataasa, con la ventaja de su menor incidencia de embarazos múltiples que el clomifeno,<sup>66</sup> pero falta más investigación acerca de su efectividad. Se ha retomado el abordaje quirúrgico con la realización de perforaciones ováricas con diatermia o láser, en pacientes sin respuesta a los inductores de la ovulación, y se ha encontrado menor proporción de embarazos múltiples en comparación con el tratamiento con gonadotropinas.<sup>54,67</sup> Sin embargo, falta más investigación acerca de los efectos a largo plazo de estos procedimientos.

## PRONÓSTICO

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen un pronóstico favorable para la fertilidad. En estudios

de seguimiento a largo plazo (30 años) se ha observado que 17-24% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico definitivamente no logran embarazarse, en comparación con 1-16% de las mujeres control.<sup>68,69</sup>

Es importante recordar que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen más riesgo de padecer enfermedades crónicas, como: intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus tipo 2,<sup>17,18</sup> enfermedad cardiovascular,<sup>69-71</sup> hipertensión arterial,<sup>68,69</sup> hiperlipidemia,<sup>69,71</sup> alteración hepática,<sup>72</sup> y cáncer de endometrio.<sup>69</sup> Por todos estos riesgos, las pacientes con síndrome de ovario poliquístico deben seguirse a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
2. Horton R, Neisler J. Plasma androgens in patients with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr* 1968;28:479-84.
3. Rosenfield RL, Ehrlich EN, Cleary RE. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:92-98.
4. Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol* 1970;30:435-42.
5. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-6.
6. Matteini M, Cortozzi G, Bufalini GN, Relli P, Lazzari T. Hyperinsulinism and insulin resistance in the polycystic ovary syndrome as tested with tolbutamide. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1982;58:1455-60.
7. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-9.
8. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:588-92.
9. Pasquali R, Casimiri F, Venturoli S, Paradisi R, et al. Insulin resistance in patients with polycystic ovaries: its relationship to body weight and androgen levels. *Acta Endocrinol* 1983;104:110-6.
10. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States. A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
11. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, et al. A Survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-11.
12. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary

- syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-8.
13. Moran C, Tapia MC, Hernandez E, Vazquez G, et al. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994;25:311-4.
  14. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-62.
  15. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2-6.
  16. Moran C, Hernandez E, Ruiz JE, Fonseca ME, et al. Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:1-5.
  17. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
  18. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
  19. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR. *Polycystic ovary syndrome*. Boston:Blackwell Scientific Publications, 1992; Ch. 32.
  20. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
  21. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.
  22. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol* 1961;21:1440-7.
  23. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-30.
  24. Hines G, Moran C, Huerta R, Folgman K, Azziz R. Facial and abdominal hair growth in hirsutism: a computerized evaluation. *J Acad Dermatol* 2001;45:846-50.
  25. Slayden SM, Moran C, Sams WM, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001;75:889-92.
  26. Romaguera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, et al. Prevalence of 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertil Steril* 2000;74:59-62.
  27. Moran C, Renteria JL, Moran S, Herrera J, et al. Obesity differentially affects serum levels of androstenedione and testosterone in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* (in press).
  28. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WCJ, Fauser BCJM. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology* 1992;183:421-3.
  29. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, et al. Screening for 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915-25.
  30. Moran C, Garcia-Hernandez E, Barahona E, Gonzalez S, Bermudez JA. Relationship between insulin resistance and gonadotropin dissociation in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:1466-72.
  31. Dunaif A, Mandeli J, Fluhr H, Dobrjansky A. The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:131-9.
  32. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol* 1994;41:463-71.
  33. Moran C, Knochenhauer ES, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999;71:671-4.
  34. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807-12.
  35. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
  36. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:141-54.
  37. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-8.
  38. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:577-83.
  39. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
  40. Moran C, Huerta R, Conway-Myers BA, Hines GA, Azziz R. Altered autophosphorylation of the insulin receptor in the ovary of a woman with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;75:625-8.
  41. Nagamani M, Stuart CA, Van Dinh T. Steroid biosynthesis in the Sertoli-Leydig cell tumor: Effects of insulin and luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1738-43.
  42. Stuart CA, Prince MJ, Peters EJ, Meyer III WJ. Hyperinsulinemia and hyperandrogenemia: in vivo androgen response to insulin infusion. *Obstet Gynecol* 1987;69:921-5.
  43. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58:487-91.

44. Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Murgia F, et al. Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:611-7.
45. Carmina E, Chu MC, Moran C, Tortoriello D, et al. Subcutaneous and omental fat expression of adiponectin and leptin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:642-8.
46. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28:23-30.
47. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:38-43.
48. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2100-4.
49. Urbaneck M, Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, et al. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl. 5):1311-3.
50. El Mkaem SA, Lautier C, Macari F, Molinari N, et al. Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2001;50:2164-8.
51. Urbanek M, Woodroffe A, Ewens KG, Diamanti-Kandarakis E, et al. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6623-9.
52. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;36:105-11.
53. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-54.
54. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:505-22.
55. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketokonazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1304-10.
56. Hammerstein J, Moltz L, Schwartz U. Antiandrogens in the treatment of acne and hirsutism. *J Steroid Biochem* 1983;19:591-7.
57. Yucelten D, Erenus M, Gurbuz O, Durmusoglu F. Recurrence rate of hirsutism after 3 different antiandrogen therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:64-68.
58. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antiminerlocorticoid and antiandrogenic activity. *Contraception* 1995;51:99-110.
59. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams and Wilkins, Seventh edition. Philadelphia, USA, 2005. Ch. 12.
60. Zarate A, Hernandez-Ayup S, Rios-Montiel A. Treatment of anovulation in the Stein-Leventhal syndrome. Analysis of 90 cases. *Fertil Steril*. 1971;22:188-93.
61. Stadtmauer L, Oehninger S. Management of infertility in women with polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Treat Endocrinol* 2005;4:279-92.
62. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356:551-66.
63. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Luomo MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:209-15.
64. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46-52.
65. Moran C, Romero ML, Hernandez T, Merino G, Bermudez JA. Ovulation induction with FSH in polycystic ovarian syndrome without clomiphene citrate response. *ARTA* 1997;9:59-63.
66. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:760-71.
67. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD001122.
68. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-13.
69. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil* 2000;3:101-5.
70. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, et al. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990;54:255-9.
71. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415-22.
72. Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:494-7.