



Artículo de posición

Síndrome de ovario poliquístico[§] Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Carlos Morán, * Marcelino Hernández, ** Ma. del Carmen Cravioto, *** Hans L. Porias, **** Juan M. Malacara, ***** José A. Bermúdez*****

- * Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva, Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- ** Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- *** Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- **** Centro Hospitalario Durango.
- ***** Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Guanajuato.
- ***** Académico Titular, Academia Nacional de Medicina.

[§] Presentado por Carlos Morán en el XLV Congreso Internacional de Endocrinología, de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, realizado en Mérida, Yucatán, del 28 de noviembre al 3 de diciembre de 2005.

Financiado parcialmente con el donativo 38371-M del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), y los donativos 2004/149 y 2005/092 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Correspondencia:

Dr. Carlos Morán
Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social. Río Magdalena 289, Piso 6, Oficina 7, Col. Tizapán San Ángel, 01090, México, D.F., México. E-mail: cemoranv@hotmail.com

Fecha de recepción: 26-Diciembre-2005

Fecha de aceptación: 30-Enero-2006

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino y metabólico, heterogéneo en su presentación clínica, de probable origen genético, pero también influenciado por factores ambientales como la nutrición y la actividad física. El SOP es el problema endocrino más frecuente de la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia aproximada de 6%. La etiología del SOP es desconocida, pero se han podido demostrar alteraciones de tipo neuroendocrino, caracterizadas por disfunción gonadotrópica, y anomalías metabólicas, determinadas por resistencia a la insulina. El diagnóstico del SOP se basa en la presencia de oligoovulación o anovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y la imagen de ovarios poliquísticos al ultrasonido. El tratamiento médico del SOP debe ser integral, teniendo en cuenta las alteraciones metabólicas y conjuntamente los motivos específicos de consulta de la paciente. En general, el pronóstico para la fertilidad y para el control de los síntomas clínicos como hirsutismo o acné es favorable. Sin embargo, las pacientes con SOP deben ser evaluadas a largo plazo para evitar en lo posible el desarrollo de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus.

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

Revista de Endocrinología y Nutrición 2006; 14(1):7-12

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is an endocrine and metabolic disorder, 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 in women at reproductive age, with an approximate prevalence of 6%. 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 on oligoovulation or anovulation, clinical or biochemical hyperandrogenism, and the image of polycystic ovaries by ultrasound. The treatment of PCOS must be integral, taking into account the metabolic alterations, along with the specific complaints of patients. The prognosis for most of PCOS patients is successful with respect to solve infertility and to control symptoms as hirsutism and acne. However, long term follow-up is necessary in order to avoid as far as possible metabolic illnesses like diabetes mellitus.

Key words: Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2006; 14(1):7-12

INTRODUCCIÓN

La descripción inicial del síndrome de ovario poliquístico (SOP) por Stein y Leventhal en 1935, se hizo con base en el cuadro clínico de amenorrea e hirsutismo, y en las características morfológicas de los ovarios observadas por neumoperitoneo, como también por cirugía y estudios de histopatología.¹ Posteriormente se demostró la presencia en suero de mayores concentraciones de andrógenos de origen ovárico y suprarrenal.^{2,3} Un hecho importante en la comprensión de este síndrome fue la demostración de alteraciones neuroendocrinas, manifiestas por mayor secreción de la hormona luteinizante (LH) con relación a la hormona estimulante del folículo (FSH).⁴ Un avance importante en el conocimiento de su fisiopatología fue la observación de que las concentraciones de insulina y andrógenos eran proporcionales,⁵ lo cual dio paso al concepto de la resistencia a la insulina en el SOP.⁶⁻⁹

PREVALENCIA

El SOP afecta del 3% al 7% de las mujeres en edad reproductiva en diferentes poblaciones,¹⁰⁻¹² por lo que se considera el trastorno endocrino más frecuente de la mujer en edad reproductiva. Además, el SOP se encuentra en el 70-80% de las mujeres con hiperandrogenismo.^{13,14}

DEFINICIÓN

El SOP 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 SOP son las relacionadas con el hiperandrogenismo, tales como hirsutismo, acné y trastorno menstrual.^{13,14} El SOP también se asocia con obesidad, principalmente del segmento superior¹⁵ y anomalías metabólicas como resistencia a la insulina,⁶⁻⁹ constituyéndose en un factor de riesgo para el desarrollo de intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus tipo 2.¹⁶⁻¹⁷

DIAGNÓSTICO

Los criterios actuales para el diagnóstico del SOP son los siguientes: 1) oligoovulación o anovulación, 2) hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y 3) ovarios poliquísticos. Se ha acordado por consenso que para el diagnóstico de SOP se requieren dos de los tres criterios mencionados.¹⁸ Por lo tanto, si bien el SOP típico cursa con los tres criterios presentes, también se puede considerar con sólo dos criterios: anovulación e hiperandrogenismo, en presencia de ovarios normales; anovulación y ovarios poliquísticos, sin hiperandrogenismo; hiperandro-

genismo y ovarios poliquísticos, con ciclos menstruales ovulatorios.

En el SOP la anovulación se manifiesta por ciclos menstruales irregulares, generalmente más largos o incluso amenorrea. Actualmente se describe también que el SOP puede cursar con oligoovulación, la cual consiste en la presentación de ciclos menstruales irregulares con ovulación eventual.¹⁴ Esto explica algunos casos de pacientes con SOP que consiguen el embarazo sin tratamiento.

El hiperandrogenismo puede manifestarse clínicamente por hirsutismo¹⁹⁻²¹ y acné,²² o puede demostrarse por hiperandrogenemia.^{14,23} Es raro encontrar casos de SOP con virilización (clitoromegalia, voz grave o recesos temporales), y cuando esto sucede es recomendable descartar algún otro problema de hiperandrogenismo.^{13,14}

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). La hiperandrogenemia generalmente se encuentra en 60-80% de las pacientes y la T libre es el andrógeno que más frecuentemente está aumentado, aproximadamente en 50-60% de las pacientes con SOP.^{14,23}

La presencia de ovarios poliquísticos se determina actualmente por ultrasonido, aunque también es posible hacerlo por otros métodos diagnósticos. Se ha propuesto una imagen característica del ovario poliquístico, como la presencia de más de doce quistes menores de 10 mm en la periferia de uno o ambos ovarios, y aumento del volumen ovárico mayor de 10 mm³,^{18,24} sin embargo, no se han validado perfectamente los criterios morfológicos característicos de la poliquistosis ovárica.

Los criterios diagnósticos actuales del SOP¹⁸ mencionan que se deben descartar otros trastornos endocrinos como la hiperplasia suprarrenal congénita, principalmente la deficiencia no clásica (tardía) de 21-hidroxilasa, la cual se diagnostica con un valor de 17 α -hidroxiprogesterona, basal o estimulado con corticotropina, mayor de 10 ng/mL.²⁵ También se debe descartar la presencia 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).^{13,14,23}

FISIOPATOLOGÍA

La etiología del SOP es desconocida. La alteración hipotálamica parece consistir en un incremento en la frecuencia de los pulsos de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo cual genera una 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.⁴ Sin embargo, la disociación basal de LH/FSH no

siempre se puede demostrar en una sola muestra de suero, ya que sólo se ha encontrado presente en 20-40% de las pacientes con SOP.^{13,26} Por ello la medición de gonadotropinas no es útil en el diagnóstico del SOP.

La LH estimula en las células de la teca del ovario de las pacientes con SOP una producción mayor de A y T.^{2,3} Existe controversia sobre el efecto de la obesidad en las concentraciones de andrógenos en el SOP.^{27,28} Sin embargo, se encuentra una disminución en la síntesis de globulina transportadora de esteroides sexuales, y consecuentemente un aumento en los andrógenos libres.²⁸ Un 20-25% de las pacientes con SOP presenta hiperandrogenemia de origen suprarrenal demostrada por una mayor concentración de DHEAS.²⁹

La resistencia a la insulina se ha encontrado en 50-75% de las mujeres con SOP, dependiendo de la sensibilidad del método de detección utilizado.^{23,30} La resistencia a la insulina se presenta en mujeres con SOP tanto con peso adecuado, como con sobrepeso u obesidad, pero es de mayor magnitud cuando hay obesidad.^{6-9,26,31} Existen varios métodos para determinar la resistencia a la insulina³² y entre los más sencillos están los realizados en una sola toma basal, como el índice glucosa (mg/dL)/insulina (μ U/mL), en el cual un valor menor de 4.5 se considera como indicativo de resistencia a la insulina;³³ sin embargo, su sensibilidad es baja, detectando resistencia a la insulina en aproximadamente 50% de las pacientes con SOP.²³ Se han informado alteraciones en la interacción de la insulina y su receptor en diversos tejidos, caracterizadas por una disminución en la autofosforilación de tirosina en el receptor de insulina, así como incremento de la fosforilación en serina.³⁴⁻³⁶

Se ha observado que la insulina estimula en forma sinérgica con la LH la producción de andrógenos por las células ováricas³⁷ y la hiperinsulinemia condiciona mayor producción de andrógenos en mujeres con hiperandrogenismo.^{5,38} Los dos principales componentes fisiopatológicos del SOP, el exceso de LH producto de la disfunción gonadotrópica y la hiperinsulinemia resultante de la resistencia a la insulina, interaccionan en su funcionamiento y ambos procesos generan hiperandrogenemia.^{26,39,40}

El origen genético se fundamenta en la observación de que el SOP es más frecuente entre las hermanas y madres de estas pacientes.^{41,42} Además, por los estudios en gemelas, donde se observa mayor correlación en la presencia de SOP en las monocigóticas que en las dicigóticas.⁴³ 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.⁴⁴ Sin embargo, aunque se han encontrado asociaciones de algunos genes, incluso de regiones específicas y determinados polimorfismos, con los trastornos clínicos del SOP, los hallazgos no han sido consistentes en diferentes estudios y en distintas poblaciones.⁴⁴⁻⁴⁶

TRATAMIENTO

Se debe considerar una estrategia de manejo del problema metabólico general del SOP, el cual incluye cambios en el estilo de vida relacionados con la nutrición y la actividad física. Se ha observado que algunas pacientes con SOP pueden presentar ciclos menstruales y ovulación al reducir más del 5% de su peso corporal.⁴⁷ Por lo tanto, la reducción o al menos el mantenimiento del peso debe ser la base del tratamiento. Se recomienda el uso temporal de los sensibilizantes a la insulina como la metformina (1,000-1,500 mg por día), como coadyuvantes de la dieta y el ejercicio para controlar los aspectos metabólicos del SOP, principalmente la resistencia a la insulina,⁴⁸ pero se desconoce por cuánto tiempo debe emplearse este tratamiento. Dado que el SOP es un trastorno endocrino y metabólico, el tratamiento debe planearse a largo plazo, principalmente en las adolescentes, quienes pueden beneficiarse más oportunamente, antes de que los signos y síntomas sean excesivos y difíciles de manejar.

Por otra parte, el tratamiento debe atender los problemas específicos que afectan a las pacientes con SOP. Los principales motivos de consulta de las pacientes con SOP son: hirsutismo, acné, obesidad, trastorno menstrual y de la fertilidad.^{13,14}

Si la paciente con SOP consulta por hirsutismo o acné, se pueden utilizar antiandrógenos, o mezclas de antiandrógeno y estrógeno.^{13,14,49} Los antiandrógenos más utilizados son la ciproterona, la drospirenona y la 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 se puede administrar a mayores dosis (hasta 50 mg) durante 10-14 días, en forma complementaria a la mezcla mencionada de antiandrógeno y etinilestradiol.^{50,51} Con estos tratamientos se consigue disminución del hirsutismo en aproximadamente 60-70% de las pacientes,^{13,49,50} y mejoría del acné en alrededor del 90% de los casos.⁵⁰ La ciproterona tiene mayor poder antiandrogénico que la drospirenona, pero ésta tiene la ventaja de evitar la retención de líquidos por su efecto antiminerlocorticoide.⁵² La espironolactona (100-200 mg por día) puede administrarse para el tratamiento del hirsutismo, ya sea sola o acompañada por un compuesto hormonal de estrógeno y progestágeno, logrando una mejoría del hirsutismo y acné hasta en 80% de las pacientes.¹⁴ Los antiandrógenos se deben administrar alrededor de nueve meses para lograr disminuir significativamente el hirsutismo y acné,⁵⁰ pero los síntomas tienden a reaparecer al suspender el tratamiento.⁵¹ El uso de la electrólisis complementaria al tratamiento con antiandrógenos mejora los resultados estéticos en el caso del hirsutismo.¹⁴

En la amenorrea o el trastorno menstrual se puede indicar una mezcla de estrógeno y progestágeno con escasa acción androgénica (como la medroxiprogesterona), o de estrógeno y antiandrógeno.^{13,14} Estas combinaciones hormonales se administran en forma cíclica durante 21 días por siete de descanso, y la mayor parte de ellas tienen efecto anticonceptivo. También se puede administrar sólo un progestágeno, como medroxiprogesterona (5-10 mg por día), cíclicamente durante 12-14 días cada mes, para evitar la hiperplasia de endometrio por la acción persistente de los estrógenos.⁵³

Para el trastorno de la fertilidad por anovulación, el clomifeno (50-150 mg) durante 5 días, a dosis crecientes, es el medicamento de elección por su efectividad, gran experiencia en su uso, facilidad de administración y bajo costo.^{54,55} Otra forma para inducir la ovulación es la administración de metformina (1,000-1,500 mg por día).⁴⁸ Sin embargo, existe controversia sobre el uso inicial de metformina en lugar de clomifeno, o incluso sobre el uso combinado de ambos fármacos, principalmente en las pacientes con sobrepeso u obesidad, quienes presentan más resistencia a la insulina.⁵⁶ Se debe recordar que la metformina en raros casos puede producir acidosis láctica, motivo por el cual es necesario evaluar la función renal antes y periódicamente durante su administración. También se ha propuesto el uso de metformina durante los tres primeros meses del embarazo para disminuir el riesgo de aborto,⁵⁷ pero se necesitan más estudios de investigación a este respecto. En las pacientes que no responden a la inducción de la ovulación con clomifeno y metformina se puede pasar al estímulo con gonadotropinas, especialmente FSH pura o recombinante.^{53,55,56,58} Existen algunos estudios que indican resultados satisfactorios con los inhibidores de aromatasas, con la ventaja de disminuir la incidencia de embarazos múltiples,⁵⁹ pero falta más investigación sobre su efectividad. Se ha retomado el tratamiento quirúrgico con la realización de perforaciones ováricas con diatermia o láser, para la inducción de la ovulación en pacientes refractarias a los tratamientos farmacológicos con inductores de la ovulación, encontrando una menor proporción de embarazos múltiples.^{53,60} Sin embargo, falta más investigación sobre los efectos de estos procedimientos a largo plazo.

PRONÓSTICO

Las pacientes con SOP 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 SOP definitivamente no logra conseguir el embarazo, en comparación al 1-16% de las mujeres controles.^{61,62}

Se debe recordar que las pacientes con SOP tienen más riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas

como intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus tipo 2,^{16,17} enfermedad cardiovascular,⁶²⁻⁶⁴ hipertensión arterial,^{61,62} hiperlipidemia,^{62,64} alteración hepática⁶⁵ y cáncer de endometrio.⁶² Por todos estos riesgos, las pacientes con SOP deben seguirse a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
- Horton R, Neisler J. Plasma androgens in patients with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr* 1968; 28: 479-484.
- Rosenfield RL, Ehrlich EN, Cleary RE. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. *J Clin Endocrinol* 1972; 34: 92-98.
- Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol* 1970; 30: 435-442.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113-116.
- 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: 1455-1460.
- Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356-359.
- Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 588-592.
- Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Mattiolo R, Capelli M, Melchionda N, Labo G. Insulin resistance in patients with polycystic ovaries: its relationship to body weight and androgen levels. *Acta Endocrinol* 1983; 104: 110-116.
- Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. 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: 3078-3082.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A Survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006-4011.
- Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-2438.
- Moran C, Tapia MC, Hernandez E, Vazquez G, Garcia Hernandez E, Bermúdez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994; 25: 311-314.
- Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1,000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453-462.

15. Moran C, Hernandez E, Ruiz JE, Fonseca ME, Bermudez JA, Zarate A. Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47:1-5.
16. 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: 165-169.
17. 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: 141-146.
18. The Rotterdam ESHRE/SARM-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.
19. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol* 1961; 21: 1440-1447.
20. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-830.
21. Hines G, Moran C, Huerta R, Folgman K, Azziz R. Facial and abdominal hair growth in hirsutism: a computerized evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 846-850.
22. Slayden SM, Moran C, Sams WM, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001; 75: 889-892.
23. Romaguera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, Cruz RI, Azziz R. Prevalence of 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertil Steril* 2000; 74: 59-62.
24. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WCJ, Fauser BCJM. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology* 1992; 183: 421-423.
25. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 72: 915-925.
26. 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: 1466-1472.
27. 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: 131-139.
28. 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: 463-471.
29. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71: 671-674.
30. 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: 1807-1812.
31. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174.
32. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 141-154.
33. 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: 2694-2698.
34. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular mechanism of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 577-583.
35. 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: 801-810.
36. 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: 625-628.
37. 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: 1738-1743.
38. Stuart CA, Prince MJ, Peters EJ, Meyer III WJ. Hyperinsulinemia and hyperandrogenemia: *In vivo* androgen response to insulin infusion. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 921-925.
39. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovary syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992; 58: 487-491.
40. Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Murgia F, Guido M, Caruso A, Mancuso S, Lanzone A. Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 611-617.
41. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28: 23-30.
42. 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* (en prensa); 84: 38-43.
43. Vink JM, Sadzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* (en prensa).
44. Urbaneck M, Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Dunaif A, Spielman RS. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2000; 13 (Suppl 5): 1311-1313.
45. El Mkaem SA, Lautier C, Macari F, Molinari N, Lefebvre P, Renard E, Gris JC, Cros G, Daures JP, Bringer J, White MF, Grigorescu F. 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: 2164-2168.
46. Urbaneck M, Woodroffe A, Ewens KG, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS, Strauss JF, Dunaif A, Spielman RS. Candida-

- te gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6623-6629.
47. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 105-111.
 48. 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: 647-654.
 49. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, Paradisi R, Flamigni C. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1304-1310.
 50. Hammerstein J, Moltz L, Schwartz U. Antiandrogens in the treatment of acne and hirsutism. *J Steroid Biochem* 1983; 19: 591-597.
 51. 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.
 52. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antiminerocorticoid and antiandrogenic activity. *Contraception* 1995; 51: 99-110.
 53. Loy R, Seibel MM. Evaluation and therapy of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin NA* 1988; 17: 785-813.
 54. Zarate A, Hernandez-Ayup S, Rios-Montiel A. Treatment of anovulation in the Stein-Leventhal syndrome. Analysis of 90 cases. *Fertil Steril* 1971; 22: 188-193.
 55. Stadtmauer L, Oehninger S. Management of infertility in women with polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 279-292.
 56. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Luorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 209-215.
 57. 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.
 58. Moran C, Romero ML, Hernandez T, Merino G, Bermudez JA. Ovulation induction with FSH in polycystic ovary syndrome without clomiphene citrate response. *ARTA* 1997; 9: 59-63.
 59. Casper RF, Mitwally MF. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 760-771.
 60. 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.
 61. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. 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: 505-513.
 62. 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: 101-105.
 63. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990; 54: 255-259.
 64. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. 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: 415-422.
 65. Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 494-497.