

Manifestaciones clínicas del síndrome del ovario poliquístico

Donald Fernández-Morales

Resumen

El SOP es el trastorno endocrino más frecuente en mujeres jóvenes. Desde 1976 Kahn describe la relación entre el androgenismo ovárico y la resistencia a la insulina. Bergen, en 1980, establece la asociación ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, visualizando que el SOP no solo es causa de infertilidad y anovulación, sino que tiene riesgos metabólicos asociados.

La explicación del SOP fue redefinida por un taller de consenso en Holanda, en 2003. Esta patología se presenta si existen al menos dos de los tres criterios siguientes: irregularidades menstruales, signos bioquímicos o clínicos de exceso de andrógenos y la presencia de la morfología de ovario poliquístico.

Los ginecólogos frecuentemente diagnostican esta patología y por tal motivo se debe tener un conocimiento adecuado sobre sus manifestaciones clínicas y sus posibles riesgos en el largo plazo.

La evidencia de la supuesta asociación con el cáncer de endometrio y predisposición a enfermedad coronaria es incompleta, pues la variedad de definiciones del SOP hace difícil su comparación.

Dunaif refiere que la prevalencia de resistencia a la insulina es una función de la población estudiada y la sensibilidad y especificidad del método usado para medir este parámetro. También menciona que las mujeres con SOP son hiperinsulinémicas y resistentes a insulina, independientemente de la obesidad, comparadas con mujeres normales.

Legro demostró que entre el 25 y el 30% de las mujeres con el SOP tienen intolerancia a la glucosa a los 30 años, y el 8% desarrollarán franca *Diabetes Mellitus* tipo 2, anualmente.

Descriptores: prevalencia, anovulación, hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos, resistencia a insulina, *Diabetes Mellitus* tipo 2, enfermedad coronaria.

Key words: prevalence, anovulation, hyperandrogenism, polycystic ovaries, insulin resistance, type 2 *Diabetes Mellitus*, coronary artery disease.

Recibido: 14 de julio de 2005

Aceptado: 16 de agosto de 2005

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más frecuente en mujeres jóvenes¹. En años recientes se ha hecho aparente que no solo es causa de anovulación e hirsutismo, sino que está asociado con resistencia a la acción de la insulina, que pudiera tener importantes implicaciones a largo plazo.

Richardson refiere que las complicaciones crónicas de este síndrome involucran infertilidad, aborto recurrente, dislipidemias y cáncer de endometrio². En estudios retrospectivos de cohortes, mujeres perimenopausicas y menopausicas con historia del síndrome del ovario

Asistente Especialista del Servicio de Ginecología del Hospital México

Abreviaturas: SOP, síndrome del ovario poliquístico; HL, hormona luteinizante; HFE, hormona folículo estimulante; US, ultrasonido; IMC, índice masa corporal; DM2, *Diabetes Mellitus* tipo 2.

Correspondencia: Dr. Donald Fernández Morales, Apartado postal 1077-1011 Y Griega, San José. Correo electrónico: donaldf@costarricense.cr

ISSN 0001-6002/2005/47/4/180-185
Acta Médica Costarricense, ©2005
Colegio de Médicos y Cirujanos

poliquístico, tienen mayor tasa de *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) hipertensión arterial y enfermedad arterial coronaria comparada con controles ³.

Historia

En 1921, Emile Achard define, junto con Thiers, un trastorno que afecta a mujeres posmenopáusicas, con DM2, hirsutismo, voz grave, aumento de vello facial, obesidad, hipertrofia del clitoris y adenoma de la corteza adrenal.

Irving Stein (1887 – 1976) y Michael Leo Leventhal (1901- 1971) describen por primera vez en 1935, la asociación entre amenorrea y ovarios poliquísticos. Su trabajo menciona a siete mujeres hirsutas e infértiles, cuyo ciclo normal se restablece luego de una resección en cuña de los ovarios, logrando fertilidad en dos pacientes.

En 1970, Yen y colaboradores identificaron anomalías en el eje hipotálamo-hipófisis, caracterizadas por una secreción inapropiada de Hormona foliculo estimulante (HFE) y una hipersecreción de Hormona luteinizante (HL). Givens demuestra, en 1974, que el hiperandrogenismo era dependiente de la HL ⁴.

Kahn, en 1976, descubre la relación entre el androgenismo ovárico y la resistencia a la insulina. En 1980, Bergen establece la asociación entre ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, y percibe que, junto con el hirsutismo e infertilidad, el SOP tiene riesgos metabólicos asociados.

Dunaif reporta, en 1990, que la resistencia a la insulina pareciera estar relacionada con una excesiva fosforilación de la serina en el receptor de la insulina, que también modula la actividad enzimática de la biosíntesis de andrógenos. Pudiera ser posible que un solo defecto induzca la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo en el SOP, aunque esto no ha sido demostrado ⁴.

Definición

Legro refiere que parte de la dificultad en entender el SOP y la bibliografía al respecto es que no existe una definición clínica universalmente aceptada. Con el paso de los años esta patología pasó de una enfermedad a un síndrome, incluyendo una variedad de signos y síntomas, múltiples potenciales etiologías y variables presentaciones clínicas ⁵.

En 1990, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos forma un grupo para el estudio del SOP. No se llega a ningún consenso para su denominación, pero es razonable su diagnóstico en cualquier mujer con hiperandrogenismo

clínico o evidencia bioquímica de este y anovulación crónica ⁶. Se deben excluir cualquier otra causa de trastorno endocrino de exceso de andrógenos como el síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e hiperplasia suprarrenal no clásica. Su diagnóstico debe ser de exclusión, en el cual otras causas de oligoovulación e hiperandrogenismo son descartadas.

Marx y Mehta refieren que la resistencia a la insulina iniciada usualmente en la pubertad y la evidencia ultrasonográfica de ovarios poliquísticos, son criterios menores para el diagnóstico de SOP ⁷.

Zion-Ben propone una nueva aproximación al diagnóstico de SOP. La anovulación, oligo-amenorrea, hiperandrogenismo, hirsutismo severo y resistencia a la insulina, constituyen criterios mayores para su diagnóstico. Los criterios menores son ovarios poliquísticos por ultrasonido, elevada relación HL: HFE, acné, hirsutismo leve y obesidad. La presencia de dos criterios menores constituye una forma leve de SOP. Un criterio mayor y uno menor, o uno o más mayores y más de dos menores, indican una forma moderada o severa de enfermedad ⁸.

La explicación del SOP fue redefinida por un taller de consenso en Holanda en 2003. Se estuvo de acuerdo en que este síndrome está presente si existen al menos dos de los tres criterios siguientes: irregularidades menstruales, signos bioquímicos o clínicos de exceso de andrógenos y morfología de ovario poliquístico. Además, se reconoce que la resistencia a la insulina y la elevación de los niveles séricos de HL son características comunes de esta enfermedad y que las pacientes tienen un riesgo elevado de DM2 y de eventos cardiovasculares ⁹.

Azzis refiere que la definición del SOP no es solo un importante impacto en la investigación científica, sino que acarrea consecuencias significativas para cada paciente en forma individual. Propone una modificación de los criterios establecidos en 1990 por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, disfunción ovárica documentada por oligoanovulación con o sin morfología de ovarios poliquísticos y la exclusión de cualquier otro trastorno ovulatorio o de exceso de andrógenos ¹⁰.

Prevalencia

Se ha estimado que esta endocrinopatía compromete al 10% de las mujeres estadounidenses en edad reproductiva (aproximadamente 5 millones). El 30% de amenorrea y el 75% de oligomenorrea tienen evidencia sonográfica de ovarios poliquísticos. Más del 60% de las mujeres son hirsutas y el 90% tienen elevaciones de LH o andrógenos, o ambas.

Los ovarios poliquísticos pueden ser detectados en pacientes con hirsutismo y menstruaciones regulares. Se considera que la morfología de los ovarios indica una respuesta inespecífica del ovario a la anovulación crónica.

Los datos sobre su prevalencia son limitados. La prevalencia del SOP en mujeres en edad reproductiva es: 4.7%, 6.8% y 6.7% en el sureste de los Estados Unidos, la isla griega de Lesbos y España, respectivamente ¹¹⁻¹³.

Manifestaciones clínicas

I. Antecedentes familiares

Govind estudia a los familiares en primer grado de 29 mujeres con SOP y 10 mujeres asintomáticas de edad reproductiva. Concluye que el componente genético de la morfología poliquística del ovario es autosómico dominante y que factores ambientales, en particular ganancia de peso, probablemente por cambios en la resistencia periférica a la insulina, determinan el síndrome clínico ¹⁴.

Legro analiza 115 hermanas de familias no relacionadas con SOP y 70 mujeres sanas con ritmo menstrual normal, sin evidencia clínica de hiperandrogenismo y tolerancia a la glucosa normal. Determina que existe una agregación familiar de hiperandrogenemia en parientes de SOP, con o sin oligomenorrea. Se sugiere que el androgenismo es un rasgo genético y que el gene involucrado está comprometido en la regulación de la esteroidogénesis adrenal y ovárica ¹⁵.

2. Disfunción menstrual

La anovulación es uno de los criterios para su diagnóstico. Usualmente es crónica y se presenta como una oligomenorrea o amenorrea en pocos casos, de inicio prepuberal. Aunque no existe consenso, una mujer cuyo sangrado menstrual se considere anovulatorio crónico, debe tener de 6 a 8 sangrados vaginales espontáneos por año. Estas mujeres son deficientes en la producción de progesterona con una constante estimulación del endometrio, que provoca hiperplasia endometrial, sangrado intermitente por pérdida de sostén y sangrado uterino disfuncional.

Sharma señala que la oligomenorrea está presente en un rango de entre el 29% a 47% de las mujeres con SOP, amenorrea en entre 19% y un 51% de casos, polimenorrea en un 3% y ciclos normales entre un 15% y un 30% ¹⁶. No es sorprendente que la mayoría de casos de cáncer de endometrio en mujeres jóvenes tengan SOP. Sin embargo, algunas pacientes con prolongada amenorrea asociada presentan atrofia endometrial.

La asociación entre el SOP y el cáncer de endometrio fue sugerida por Speert en 1949. Jackson y Dockerty, en 1957, describen 43 pacientes con SOP, concluyendo que la más importante observación en este síndrome concierne al cáncer de endometrio, sin aportar datos evidentes de su afirmación. El Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras afirma que la anovulación crónica, la obesidad, el hiperinsulinismo y el nivel bajo de la globulina transportadora de hormona sexual, están todos asociados con cáncer de endometrio. Refiere que no existe consenso sobre la duración y frecuencia de la terapia progestacional que el dicho cáncer en las pacientes con SOP ¹⁷.

Hardiman y colaboradores revisan todos los estudios al respecto, desde 1957 hasta 2002 y concluyen que la evidencia de esta supuesta asociación es incompleta y contradictoria. Muchos de los estudios son no controlados y su definición de SOP es variada. Probablemente, el riesgo de cáncer de endometrio aplica al grupo de mujeres obesas. Pero, consideran que debe advertirse a todas las pacientes oligomenorreicas con SOP, del riesgo en ese sentido ¹⁸.

La anovulación crónica produce infertilidad y sangrado uterino disfuncional. Algunas mujeres ovulan en forma intermitente y toman mayor tiempo para concebir. Las pacientes con SOP tienen una tasa de fertilidad reducida, en comparación con el porcentaje de ovulación.

Balen realiza un análisis retrospectivo de 1060 embarazos concebidos luego de 7623 ciclos de fertilización *in vitro*. La tasa de pérdidas gestacionales fue de un 23.6% en mujeres con ovarios normales y de un 35.8% en SOP. El mecanismo involucrado en el aumento de abortos y embarazos ectópicos no está definido ¹⁹.

3. Hiperandrogenismo

El hiperandrogenismo constituye uno de los criterios esenciales para su diagnóstico. Las pacientes con este síndrome tienen mayores concentraciones de testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona y sulfato, que las pacientes ovulatorias, no hirsutas ²⁰. Entre el 50% y el 60% de 400 mujeres con SOP fueron identificadas prospectivamente con anovulación crónica hiperandrogénica, debido a que no tenían evidencia de hirsutismo. No todas las mujeres hirsutas tienen exceso de andrógenos, ni todas las mujeres con exceso de andrógenos tienen hirsutismo.

¿Cuál es la fuente de tales esteroides en el SOP? La testosterona es el más potente andrógeno circulante. Su actividad biológica está determinada por la cantidad de globulina transportadora de la hormona sexual y la porción libre. Las pacientes con SOP tienen concentraciones menores de globulina transportadora, lo que incrementa la testosterona libre.

El 60 % de la secreción de androstenediona es ovárica, el 35% adrenal y el 5% se originan del sulfato de la dehidroepiandrosterona; su importancia radica en que es el precursor inmediato de la testosterona en un 35%.

El 95% del sulfato de dehidroepiandrosterona deriva de las suprarrenales, siendo la determinación de tal esteroide un buen marcador de la secreción adrenal. Su actividad androgénica es limitada, puesto que solo pequeñas cantidades en convertidas a androstenediona y testosterona.

Algunos estudios en mujeres obesas con SOP han demostrado efecto contributivo de la insulina, incrementando la secreción androgénica. Al reducir dicha resistencia a la insulina con metformina, se ha documentado una disminución de la concentración de andrógenos²¹, sin embargo, Azziz refiere que es el exceso de andrógenos, no la resistencia a la insulina, el directamente responsable de los signos y síntomas del SOP²².

4. Anomalías hipotalámicas – hiposifariarias

Los niveles circulantes de HL y su relación con HFE están incrementados en pacientes con SOP. La elevación de las concentraciones de LH y el aumento de la relación HL/HFE se observa en un 70% de los casos²³.

El consenso de Rotterdam consideró que la determinación de los niveles séricos de HL no es necesaria para el diagnóstico de SOP. No existe sensibilidad en dicho examen, pues en mujeres obesas la anormalidad gonadotropina frecuentemente no es detectada. La supresión de los niveles de HL por la obesidad reduce su uso como criterio diagnóstico. Sin embargo, este parámetro puede ser útil en pacientes delgadas con amenorrea⁹.

5. Morfología típica del ovario o por US

Swanson describe los ovarios poliquísticos por ultrasonografía en 1981. Usando los criterios establecidos por Adams y otros, entre el 80 y el 100 % de las mujeres con SOP tienen una apariencia ultrasonográfica consistente con los hallazgos histológicos²⁴. Pero, entre el 20 y el 33% de mujeres con ciclos menstruales regulares presentan la misma morfología ovárica¹. Debido a esto, algunos autores no consideran su hallazgo por ultrasonido, como suficiente para el diagnóstico de SOP. La definición europea del SOP se basa en la apariencia ultrasonográfica²⁵.

El grupo de trabajo de Rotterdam valoró que la morfología del ovario poliquístico debe ser considerada como un posible criterio en esta patología⁹. La bibliografía define el ovario poliquístico como la presencia de 12 o más folículos en cada ovario, con diámetro de 2 a 8 mm y un incremento en el volumen ovárico. Sus participantes recomiendan las siguientes consideraciones técnicas:

- Debe usarse ultrasonido transvaginal, de ser posible.

- En pacientes con ritmo menstrual regular, el US debe realizarse entre los días 3 al 5 del ciclo; las oligomenorreicas en cualquier momento o entre los días del 3 al 5 después de un sangrado inducido con progesterona.
- El número de folículos debe ser estimado en cortes longitudinales y antero posteriores de los ovarios.

6. Obesidad / Resistencia a insulina

La resistencia a la insulina se define como la disminución de la respuesta biológica a un nivel determinado de insulina¹. Bengtsson encuentra, en un estudio de cohorte por 20 años, que los dos factores más importantes relacionados con la mortalidad cardiovascular son la obesidad central y el incremento en los triglicéridos²⁶. Según la mayoría de los autores, el 50% de las mujeres con SOP son obesas, aunque no existe un estudio controlado al respecto. Lobo menciona que la severidad de la resistencia a la insulina varía con el grado de obesidad, así como la irregularidad menstrual²³.

No existe un consenso validado acerca de cómo detectar resistencia a insulina e hiperinsulinemia. La medición clínica más usada se basa en la proporción entre la glicemia en ayunas y la insulina. La desventaja consiste en que provee información de un solo momento en el tiempo²⁴. Sin embargo, la presencia de *acantosis nigricans* es evidencia clínica de resistencia a la insulina, pero no todas las mujeres con esta patología la tienen.

Dunaif refiere que la prevalencia de resistencia a la insulina es una función de la población estudiada y la sensibilidad y especificidad del método usado para medir este parámetro²⁷. También menciona que las mujeres con SOP son hiperinsulinémicas y resistentes a insulina, independientes de obesidad, comparadas con mujeres normales²⁸.

7. Riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2

Erhmann y colaboradores estudiaron a 122 mujeres obesas con SOP, y el 35% mostró intolerancia a la glucosa, y un 10 % DM2, a los 40 años. Las mujeres con SOP e historia familiar de DM2 tienen un mayor riesgo de sufrir esta enfermedad²⁹.

Legro demostró que entre el 25% y el 30% de las mujeres con el SOP tienen intolerancia a la glucosa a los 30 años y el 8% desarrollarán franca DM2, anualmente. Refiere que la glicemia en ayunas no valora adecuadamente la prevalencia de diabetes, en comparación con la curva de tolerancia a la glucosa con 75 gramos (3.2% y 7.5%, respectivamente)³⁰. Debido a la alta prevalencia de deterioro de la tolerancia a la glucosa y DM2, pareciera prudente solicitar una prueba oral de tolerancia a la glucosa con 75 gramos, en todas las mujeres obesas (IMC > 27 kg/m²) con SOP.

Se recomienda detección para DM2 en todos los adultos con hipertensión arterial o hiperlipidemia. La Sociedad Americana de Diabetes refiere que la determinación de glicemia en ayunas como método de cribaje es mejor, debido a su facilidad y rapidez para llevarla a cabo, economía y conveniencia para los pacientes. Dicha medida es más reproducible que la prueba oral de tolerancia a la glucosa, muestra menos variaciones individuales y tiene igual valor predictivo para el desarrollo de complicaciones microvasculares en la *Diabetes* ³¹.

8. Posible predisposición a enfermedad coronaria

No se han demostrado mayores incrementos en mujeres con SOP en la mortalidad promedio por enfermedad cardiovascular, a pesar de que los factores de obesidad, hipertensión, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia están presentes en ellas. Dichas mujeres frecuentemente tienen perfiles lípidos anormales con aumento de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad ^{32,33}. Con base en evidencia obtenida de estudios descriptivos bien diseñados, el Real Colegio de Ginecólogos y Obstetras sugiere la determinación del perfil de lípidos en pacientes con SOP, pues su detección temprana favorece el ejercicio y la dieta ³⁴.

Solomon señala que la historia de irregularidad menstrual está asociada con un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, no aparecen en su reporte datos sobre evidencia clínica o bioquímica de androgenismo, necesaria para confirmar el diagnóstico de SOP ³⁵.

Legro menciona que en las mujeres con SOP, con frecuencia se supone un mayor riesgo de patología cardiovascular, dada su prevalencia de enfermedad metabólica. Sin embargo, la variedad en las definiciones del SOP hace difícil una comparación de estudios ³⁶. No existen estudios de seguimiento que relacionen el infarto de miocardio o el accidente cerebro vascular con este síndrome, de modo que su asociación permanece especulativa ³⁷.

Abstract

Polycystic ovary syndrome is the most frequent endocrine disorder. In 1976 Kahn described the relation of ovarian hyperandrogenism and insulin resistance. Bergen in 1980 established the association between polycystic ovaries, hyperandrogenism and hyperinsulinemia and described that polycystic ovary syndrome was not only a cause of infertility and anovulation, but also had an associated metabolic risk.

Polycystic ovary syndrome was redefined by a 2003 Holland consensus workshop. This condition is felt to be present if there are 2 of 3 possible diagnostic criteria: menstrual irregularities, biochemical or clinical signs of

androgen excess and the presence of polycystic ovary morphology.

The gynecologist frequently makes this diagnosis and has to have an adequate knowledge of the clinical signs and the possible long term risks.

The evidence of a possible association with endometrial cancer and an increased cardiovascular disease risk is incomplete because the variety of definitions of polycystic ovary syndrome makes difficult the comparison of the studies.

Dunaif claims that the prevalence of insulin resistance is a function of the studied population and the sensitivity and specificity of the method used to measure this parameter.

She also mentions that women with polycystic ovary syndrome are hyperinsulinemic and insulin resistant, independently of obesity, compared with normal women.

Legro demonstrated that 25 to 30% of the women with polycystic ovary syndrome have glucose intolerance and that Diabetes Mellitus occurs in 8% each year. He says that fasting glucose concentration is not a reliable predictor of the prevalence of diabetes in comparison with the 75 grams glucose tolerance test (American Society of Diabetes). He also says that the fasting determination is a better screening method, with the same predictive value for development of micro vascular complications.

Referencias

1. Balen, A. Rajkowska, M. Polycystic ovary syndrome – a systemic disorder? *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17: 263 - 274
2. Richardson, M. Current Perspectives in Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician* 2003; 68:697 - 704
3. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zlivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15:785 - 789
4. Laven, J. Imani, B. Eijkemans, M. Fauser, B. New Approach to Polycystic Ovary Syndrome and Other Forms of Anovulatory Infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 755 - 767
5. Legro, R. Diagnostic Criteria in Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 267 - 275
6. Lobo, R. Carmina, E. The Importance of Diagnosing the Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 989 - 993
7. Marx, T. Mehta, A. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med* 2003; 70(1): 31 - 45
8. Zion Ben, R. Orvieto, R. Polycystic ovary syndrome: a single gene mutation or an evolving set of symptoms. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12:169 - 173
9. 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

10. Azziz, R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: A reappraisal. *Fertil Steril* 2005; 83: 1343 - 1346
11. Knochenhauer, ES. Key, TJ, Kahsar-Miller, M. 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
12. Diamanti-Dandarakin, E. Kouli, CR. Blergiele, AT. 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
13. Asunción, M. Calvo, RM. San Millan, JL. 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
14. 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
15. Legro, RS. Driscoll, D. Strauss, JF. Fox, J. Dunaif, A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:14956 - 14960
16. Sharma, A. Atiomo, W. Recent developments in polycystic ovary syndrome. *Curr Obstet Gynecol* 2003; 13: 281 - 286
17. ACOG Practice Bulletin. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1389 - 1402
18. Hardiman, P. Ouma, SP, Atiomo, W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810 - 1812
19. Balen, AH. Tan, SL. MacDougall, J. Jacobs, HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserilin. *Hum Reprod* 1993; 8: 959 - 964
20. Taylor, A. Barbieri, R. Steroid hormone metabolism in polycystic ovary syndrome. *UpToDate*. Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004
21. Nestler, JE. Jakubowicz, DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17-alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617 - 623
22. Azziz, R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 252 - 254
23. Lobo, R. What are the key features of importance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2003; 80: 259 - 261
24. Adams, J. Polson, DW. Franks, S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986; 293: 355 - 359
25. Kovacs, G. Polycystic ovarian disease: an overview. *Reviews Gynaecol Pract* 2004; 4: 97 - 104
26. Bengtsson, C. Bjorkelung, C. Lapidus, L. Lissner, L. Association of serum lipid concentration and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participant in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1999; 307: 1385 - 1388
27. Dunaif, A. Hyperandrogenemia is necessary but not sufficient for polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 262 - 263
28. Dunaif, A. Segal, KR. Futterweit, W. Dobrjaosky, A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165 - 1174
29. Ehrmann, DA. Barnes, RB. Rosenfield, RL. Cavaghan, MK. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141 - 146
30. Legro, RS. Kunselman, AR. Dodson, WC. 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
31. United States Preventive Services Task Force Guidelines: Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: Recommendations and rationales. *UpToDate*, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004
32. Wild, S. Pierpoint, T. McKeigue, P. Jacobs, H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow up; a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 595 - 600
33. Sukalich, S. Guzick, D. Cardiovascular Health in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Sem Reprod Med* 2003; 21:309 - 315
34. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Long - Term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. 2002. www.rcog.uk.org
35. Solomon, CG. Hu, FB. Dunaif, A. Menstrual cycle regularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2013 - 2017
36. Legro, R. Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Disease: A Premature Association? *Endocr Rev* 2003; 24:302 - 312
37. Guzick, D. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 181 - 193.