

Síndrome de ovario poliquístico

Carlos Morán

Ginecólogo y obstetra, especialista en endocrinología de la reproducción, magíster en ciencias médicas
Director Médico de la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología

Introducción

La descripción inicial del síndrome de ovario poliquístico (SOP) por *Irving F. Stein* y *Michael L. 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 medio de neumoperitoneo o cirugía), en algunos casos confirmados por estudios de histopatología⁽¹⁾. Posteriormente se demostró la presencia de concentraciones aumentadas en suero de andrógenos de origen ovárico y suprarrenal^(2,3). Un hecho importante en la comprensión de este síndrome, fue la demostración de alteraciones neuroendocrinas, evidenciadas por la mayor secreción de la hormona luteinizante (LH) con relación a la hormona estimulante del folículo (FSH)⁽⁴⁾. Así mismo, un avance notorio en el conocimiento de su fisiopatología fue la observación de la relación directa de las concentraciones de insulina y andrógenos⁽⁵⁾, lo cual generó el concepto de resistencia a la insulina en el SOP⁽⁶⁻⁹⁾.

Definición y prevalencia

El SOP es un trastorno endocrino y metabólico, heterogéneo, de probable origen genético y epigenético, cuyas principales características clínicas son: el hiperandrogenismo manifestado por hirsutismo, el trastorno menstrual y la anovulación, el cual es influido por factores como la nutrición y la actividad física.

El SOP afecta del 4 al 9% de las mujeres en edad reproductiva en diferentes poblaciones⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ (**ver tabla 1**). Por esto se ha considerado uno de los trastornos endocrinos más frecuentes en el período reproductivo de la mujer. Además, el SOP se encuentra entre el 53 y el 82% de las mujeres con hiperandrogenismo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ (**ver tabla 2**).

Tabla 1. Prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en mujeres en edad reproductiva en diferentes poblaciones

Ciudad, País	Muestra (n)	Raza	Prevalencia (%)
Birmingham, EUA ¹	277	Blanca, negra	4,0
Lesbos, Grecia ²	192	Blanca	6,8
Madrid, España ³	154	Blanca	6,5
Ciudad de México, México ⁴	150	Mestiza	6,0
Adelaida, Australia ⁵	728	Blanca, otras	8,7

1 Knochenhauer ES, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082, 2 Diamanti-Kandarakis E, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-4011, 3 Asuncion M, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-2438, 4 Moran C, et al. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:274-280, 5 March WA, et al. *Hum Reprod* 2010;25:544-551.

Tabla 2. Clasificación del hiperandrogenismo en la mujer en edad reproductiva en diferentes poblaciones

Diagnóstico	México ¹ n = 250 (%)	EUA ² n = 873 (%)	Italia ³ n = 950 (%)
Síndrome de ovario poliquístico	53,6	82,0	56,6
Hirsutismo o hiperandrogenismo idiopático	24,8	4,5	7,6 a 15,8
Sobrepeso y obesidad	18,0	-	-
Hiperandrogenismo y ovulación	--	6,7	15,5
Hiperplasia suprarrenal clásica o no clásica	2,0	0,7 a 2,1	4,3
Tumores secretores de andrógenos	0,8	0,2	0,2
Hiperandrogenismo y resistencia a la insulina	--	3,8	--
Hiperplasia suprarrenal clásica o no clásica	0,4	--	--
Síndrome de Cushing	0,4	--	--
Hiperandrogenismo iatrogénico	0,4	--	--

1. Moran C, et al. Arch Med Res 1994;25:311-314.
2. Azziz R, et al. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:453-462.
3. Carmina E, et al. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2-6.

El SOP se asocia con sobrepeso y obesidad en cerca del 80% de los casos en algunas poblaciones(16), principalmente con distribución abdominal(18-19), y anomalías metabólicas como resistencia a la insulina(6-9), siendo un factor de riesgo para el desarrollo de intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus tipo 2(20,21).

Diagnóstico

Criterios diagnósticos

Los criterios iniciales considerados para el diagnóstico del SOP fueron propuestos en una reunión de expertos en los

Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) de EE. UU., los cuales fueron en orden de importancia: 1) hiperandrogenismo o hiperandrogenemia, 2) oligoovulación, 3) exclusión de otros trastornos conocidos y, 4) ovarios poliquísticos al ultrasonido (sin consenso)(22).

Posteriormente en una reunión en Rotterdam de la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción (ASRM) y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), se modificaron los criterios para el diagnóstico de SOP de la siguiente forma: 1) oligoovulación o anovulación, 2) hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y 3) morfología de ovarios poliquísticos; además, se propuso descartar otras etiologías. Según esta reunión de expertos, quedó establecido que se requiere, por lo menos, dos de los tres criterios mencionados(23). Por lo tanto, si bien el SOP típico puede presentarse con los tres criterios, también se podría considerar con solo dos criterios: 1) anovulación e hiperandrogenismo, en presencia de ovarios con morfología normal; 2) hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos, con ciclos menstruales ovulatorios; 3) anovulación y ovarios poliquísticos, sin hiperandrogenismo. Sin embargo, esta última combinación ha sido cuestionada, teniendo en cuenta que el SOP es fundamentalmente un trastorno con presencia de hiperandrogenismo.

Para evitar este problema, la Sociedad del Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS) propuso los siguientes criterios: 1) hiperandrogenismo o hiperandrogenemia, 2) oligoanovulación o poliquistosis ovárica por ultrasonido y 3) exclusión de otros trastornos relacionados(24).

Signos y síntomas

En el SOP, la anovulación se manifiesta por ciclos menstruales irregulares, oligomenorrea o incluso amenorrea. Se describe también que el SOP puede cursar con oligoovulación, la cual consiste en la presentación de ciclos menstruales irregulares con ovulación eventual(16). Esto explica algunos casos de pacientes con SOP que consiguen el embarazo sin tratamiento.

El hiperandrogenismo clínico puede manifestarse por hirsutismo(25-27) y acné(28). La virilización manifiesta por clito-

romegalia, voz grave o recesos temporales, es rara en el SOP y cuando sucede es necesario descartar otra causa de hiperandrogenismo(15-17).

La hiperandrogenemia se refiere al aumento de uno o varios andrógenos circulantes, como testosterona (T) total o libre, androstendiona (A4), dehidroepiandrosterona (DHEA) o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)(2,3,5,16,29,30). La hiperandrogenemia puede demostrarse en el 60 a 80% de las pacientes con SOP y, el aumento de la T libre es lo más frecuentemente encontrado, aproximadamente en el 50 a 60% de las pacientes con SOP(16,29). La presencia 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, consistente en la presencia de más de doce quistes <10 mm en la periferia de uno o ambos ovarios y, aumento del volumen ovárico >10 mm³(23,31,32); sin embargo, los criterios morfológicos característicos de la poliquistosis ovárica no están validados perfectamente, ya que se cuestiona si el aumento de volumen sin la imagen característica de los quistes ováricos pueda ser considerada como SOP(32). Todos los criterios diagnósticos del SOP(22-24) mencionan que se debe descartar otros trastornos endocrinos como: la hiperplasia suprarrenal congénita, principalmente la deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica o tardía(29); 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)(15-17) **(ver tabla 2)**.

Fenotipos

Son las características de las pacientes, producto de la interacción de la herencia y el medio ambiente. Se han propuesto diversas clasificaciones de los fenotipos del SOP(19,24). En general, se toma la presencia de hiperandrogenismo, de oligoovulación y de ovarios poliquísticos como elementos para la clasificación. La combinación de estas características resulta en los siguientes fenotipos:

Fenotipo A: hiperandrogenismo, oligoovulación y ovarios poliquísticos.

Fenotipo B: hiperandrogenismo y oligoovulación (con morfología normal de los ovarios).

Fenotipo C: hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos (con ciclos menstruales ovulatorios).

Fenotipo D: oligoovulación y ovarios poliquísticos (sin hiperandrogenismo).

De acuerdo a los criterios de AE-PCOS, el fenotipo D no se considera SOP, porque no está presente el hiperandrogenismo, característica fundamental para el diagnóstico de SOP⁽²⁴⁾.

Una clasificación más completa de los fenotipos en el SOP comprende los criterios diagnósticos mencionados y la inclusión de obesidad⁽¹⁹⁾. Según esta clasificación, los fenotipos A, B y C se dividen en subgrupos con obesidad y sin obesidad, porque esta característica cambia la presentación clínica del SOP. Hay diferencias en la prevalencia de los fenotipos, siendo la frecuencia del fenotipo A mayor que la frecuencia de la del fenotipo B, y esta, mayor que la frecuencia del fenotipo C; además, los subgrupos: con obesidad presentan mayor frecuencia que los subgrupos: sin obesidad, en cada fenotipo⁽¹⁹⁾ (**ver tabla 3**).

Tabla 3. Clasificación de los fenotipos del síndrome de ovario poliquístico en 172 pacientes, teniendo en cuenta la obesidad

Características	A1	A2	B1	B2	C1	C2
Obesidad	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Hiperandrogenismo	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Oligoovulación	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Ovarios poliquísticos	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
No. de pacientes	83	28	39	17	3	2
Porcentaje (%)	48,2	16,3	22,7	9,9	1,7	1,2

La obesidad se consideró con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 y no obesidad con un IMC < 27 .

Fuente: tomado de Moran C, et al. Internat J Endocrinol 2012;ID 317241.

Fisiopatología

Componente neuroendocrino

La alteración hipotalámica parece consistir en un incremento en la frecuencia de los pulsos de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo cual genera mayor liberación de LH, pero no de FSH, dando por resultado una

disociación en la relación de LH/FSH, en 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 solo se ha encontrado en el 20 a 40% de las pacientes con SOP^(15,33). Por ello, la medición de gonadotropinas no es útil en el diagnóstico inicial del SOP, pero cuando existe puede confirmarlo.

La LH estimula en las células de las pacientes con SOP una producción mayor de A4 y T^(2,3). Se ha propuesto que el hiperandrogenismo dentro del ovario puede promover el desarrollo folicular temprano, llevando al exceso de folículos pequeños (2 a 5 mm), los que, a su vez, pueden inhibir el proceso de selección de un folículo dominante⁽³⁴⁾. Se ha encontrado que en la teca del ovario la cantidad media de los folículos preantrales, primordiales y primarios, así como el número de folículos primarios en crecimiento temprano, son mayores en los ovarios poliquísticos que en los ovarios normales⁽³⁵⁾.

En pacientes con SOP, la A4 y la T provienen principalmente del ovario, mientras que la DHEAS es de origen suprarrenal⁽³⁾. El 20 a 25% de las pacientes con SOP presentan hiperandrogenemia con mayor concentración de DHEAS⁽³⁶⁾.

Se ha observado que las pacientes con SOP y obesidad presentan concentraciones en suero más bajas de LH y de la relación LH/FSH que las pacientes con SOP y peso adecuado⁽³⁷⁾.

Como respuesta a la estimulación de la LH, las células de la teca en el ovario sintetizan andrógenos. La biosíntesis de los andrógenos es mediada por el complejo enzimático P450c17, con actividad de las enzimas 17-hidroxilasa y 17,20 liasa, las cuales son fundamentales para la producción de A4, posteriormente convertida a T por medio de la enzima 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa o bien transformada a estrona por una aromatas. La actividad de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa está incrementada en algunas pacientes con hiperandrogenismo⁽³⁸⁾.

En las células de la teca de las pacientes con SOP hay aumento en la actividad de la enzima 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y del complejo enzimático P450c17; esto hace que las células de la teca ovárica de las pacientes con SOP produzcan más andrógenos que las correspondientes de mujeres sanas⁽³⁹⁾.

Las células de la granulosa también participan directamente en la alteración endocrina ovárica con la síntesis aumentada de la hormona antimülleriana (AMH), la cual se correlaciona con el número de folículos antrales pequeños (2 a 5 mm) observados por ultrasonido⁽⁴⁰⁾.

La inhibina A y B son producidas en las células de la granulosa. Se ha observado disminución en su concentración en el líquido folicular de las mujeres con SOP en comparación a las mujeres controles. Estos hallazgos indican una posible participación de las inhibinas en el desarrollo folicular normal y su deficiencia puede relacionarse con la detención folicular observada en el SOP⁽⁴¹⁾.

Componente metabólico

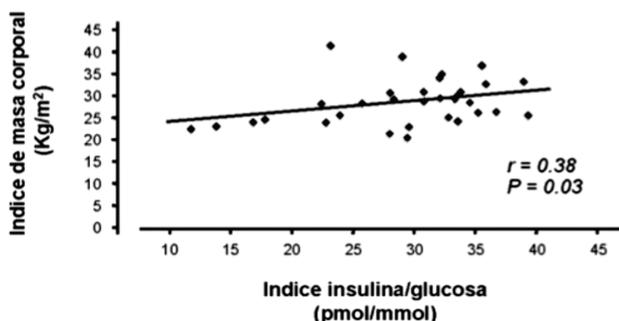
La resistencia a la insulina se ha encontrado en el 50 a 75% de las mujeres con SOP, dependiendo de la sensibilidad del método de detección utilizado^(29,42). La resistencia a la insulina se presenta en mujeres con SOP tanto con peso adecuado⁽⁷⁾, como con sobrepeso u obesidad⁽⁹⁾, pero es de mayor magnitud cuando hay obesidad^(33,43). Existen varios métodos para determinar la resistencia a la insulina⁽⁴⁴⁾ y entre los más sencillos están los realizados en una sola toma basal, como el índice glucosa (mg/dL) /insulina (μU/mL), en el cual un valor <4,5 se considera como indicativo de resistencia a la insulina⁽⁴⁵⁾; sin embargo, su sensibilidad es baja, detectando resistencia a la insulina en aproximadamente el 50% de las pacientes con SOP^(29,33). Se ha informado de 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, así como incremento de la fosforilación en serina⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾, pero estas alteraciones no se han encontrado en todas las pacientes con SOP⁽⁴⁷⁾.

Se ha observado que la insulina estimula en forma sinérgica con la LH, la producción de andrógenos por las células de la teca⁽⁴⁹⁾ y la hiperinsulinemia condiciona una mayor producción de andrógenos en mujeres con hiperandrogenismo^(5,50). Los dos principales componentes fisiopatológicos del SOP, el exceso de LH encontrado en la disfunción gonadotrópica y la hiperinsulinemia de la resistencia a la insulina, interaccionan en su funcionamiento y ambos procesos generan hiperandrogenemia^(30,51,52). El estímulo del metabolismo periférico de insulina y glucosa, con una carga de glucosa, no altera el sistema neuroendocrino (LH y FSH), en tanto la estimulación del sistema neuroendocrino con GnRH no modifica el metabolismo periférico, lo cual puede indicar que

la resistencia a la insulina y la disfunción gonadotrófica no están relacionadas en su origen(33).

La magnitud del sobrepeso y la obesidad se relacionan directamente con la resistencia a la insulina, al igual que la distribución adiposa superior(19,33) (ver figura 1 y 2). La frecuencia de resistencia a la insulina y de prediabetes en las pacientes con SOP se incrementa significativamente por la presencia de sobrepeso y obesidad(53).

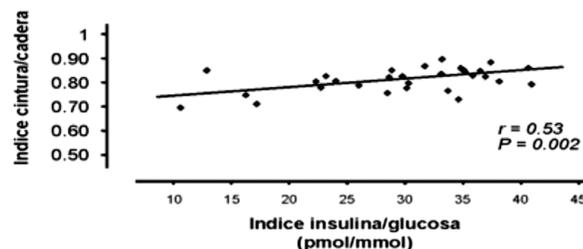
Figura 1. Relación del índice de masa corporal y el índice insulina/glucosa



Indicador de la resistencia a la insulina, en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Se observa que la magnitud del sobrepeso y la obesidad se correlacionan directamente con la resistencia a la insulina.

Fuente: modificada de Moran C, et al. Internat J Endocrinol 2012; ID 317241

Figura 2. Relación del índice cintura/cadera, indicador de la distribución adiposa y el índice insulina/glucosa

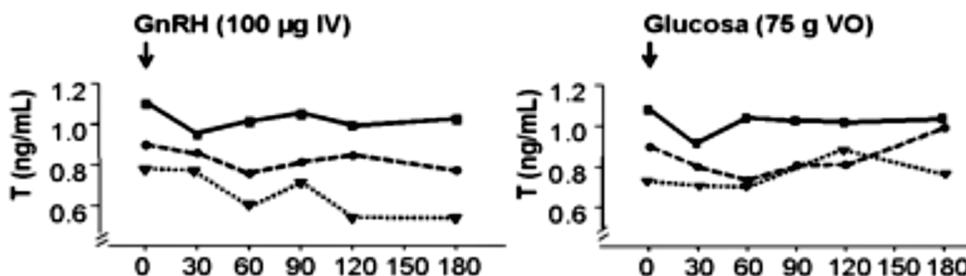


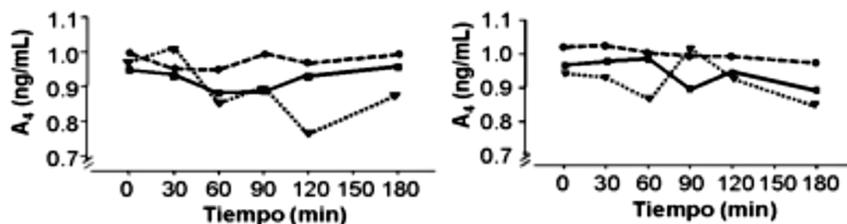
Indicador de la resistencia a la insulina, en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Se observa que la distribución adiposa superior se correlaciona directamente con la resistencia a la insulina.

Fuente: modificada de Moran C, et al. Internat J Endocrinol 2012; ID 317241.

Existe controversia sobre el efecto de la obesidad en las concentraciones de andrógenos en el SOP(30,54,55). Se ha observado que las pacientes con SOP y obesidad secretan mayores concentraciones de T y menores de A4 que las pacientes con SOP y peso adecuado(19,30) (ver figura 3). Además, las pacientes con SOP y obesidad presentan menores concentraciones de DHEAS en suero que las pacientes con SOP y peso adecuado(37). También en las mujeres con SOP y obesidad se encuentra una disminución en la síntesis de globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) y consecuentemente aumento en los andrógenos libres(55).

Figura 3. Producción diferenciada de testosterona y androstendiona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico con y sin obesidad





Áreas bajo la curva (ABC) de las concentraciones (medianas) bajo estímulo con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (izquierda) y una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) (derecha), de testosterona (T) y androstendiona (A4), en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) con obesidad (línea continua y cuadrados), SOP sin obesidad (línea discontinua y círculos), y mujeres controles (línea punteada y triángulos). Las ABC de T bajo estímulo con GnRH fueron mayores ($P < 0,05$) en las pacientes con SOP y obesidad que en aquellas con SOP sin obesidad; no hubo diferencias significativas en las ABC de T después de la PTOG. Las ABC de A4 bajo estímulo con GnRH y PTOG de las pacientes con SOP sin obesidad fueron mayores ($P < 0,05$) que las correspondientes a SOP y obesidad, y que las de mujeres controles. Las ABC de A4 después de GnRH de las pacientes con SOP y obesidad fueron mayores ($P < 0,05$) que las de las mujeres controles.

Fuente: modificado de Moran C, et al. Fertil Steril 2008;90:2310-2317.

En las pacientes con SOP se observa que las concentraciones en suero de adiponectina están disminuidas en tanto las de leptina son similares (en comparación a controles), que existe disminución en la expresión del ácido ribonucleico (RNA) mensajero de adiponectina en el tejido adiposo subcutáneo y visceral, mientras que la de leptina solo es significativamente menor en el tejido adiposo subcutáneo. Se observa relación inversa de la expresión de adiponectina y leptina con la medición del tejido adiposo subcutáneo y visceral por ultrasonido(56).

Estos hallazgos son evidencias de la participación integrada en la fisiopatología del SOP, de la resistencia a la insulina, la distribución adiposa predominantemente abdominal, la afectación de citocinas en el tejido adiposo visceral y subcutáneo, la producción diferenciada de andrógenos y la anovulación(18,19,30,33,56).

Etiología

Es desconocida, solo se tienen indicios de su origen genético y epigenético. El origen genético se fundamenta en la observación de que el SOP es más frecuente entre las hermanas y madres de estas pacientes(57,58); además, por los

estudios en gemelas, donde se observa mayor correlación en la presencia de SOP en las gemelas monocigóticas que en las dicigóticas(59).

Se han evaluado múltiples genes relacionados con la producción de andrógenos, la función de las gonadotropinas, la acción de la insulina y la regulación de energía. 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(60,61).

La hipótesis de la influencia de los factores ambientales sobre el SOP tiene que ver con la interacción de las hijas de la mujer afectada desde su vida prenatal y posnatal(62).

Se ha propuesto una afectación epigenética por la influencia del medio hormonal hiperandrogénico durante el embarazo sobre los fetos femeninos(63). También se ha considerado el efecto del hábito alimentario y el estilo de vida sobre la presentación clínica del SOP. La influencia del componente ambiental del SOP y su interacción con el componente epigenético ha sido menos estudiado.

Conclusiones

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endocrino y metabólico en la mujer, heterogéneo en su presentación clínica, probablemente de origen genético o epigenético, también influenciado por factores ambientales como la nutrición y la actividad física. El SOP es el problema endocrino más frecuente en la mujer en edad reproductiva, con una

prevalencia aproximada de 6% en diferentes poblaciones. La etiología del SOP es desconocida, pero se ha podido demostrar una alteración de tipo neuroendocrino, caracterizada por disfunción gonadotrópica; también se ha encontrado anormalidad metabólica, consistente en resistencia a la insulina. El diagnóstico del SOP se basa en la presencia de hiperandrogenismo, anovulación y poliquistosis ovárica, excluyendo otros trastornos relacionados.

Referencias bibliográficas

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):181-91.
2. Horton R, Neisler J. Plasma androgens in patients with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1968;28(4):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(1):92-8.
4. Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1970;30(4):435-42.
5. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(1):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(22):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(2):356-9.
8. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(5):588-92.
9. Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Mattioli L, Capelli M. et al. Insulin resistance in patients with polycystic ovaries: its relationship to body weight and androgen levels. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983;104(1):110-6.
10. 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(9):3078-82.

11. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, 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(11):4006-11.
12. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Ávila 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(7):2434-8.
13. Morán C, Tena G, Morán S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(4):274-80.
14. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544-51.
15. Morán C, Tapia MC, Hernández E, Vázquez G, García-Hernández E, Bermúdez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res.* 1994;25(3):311-4.
16. Azziz R, Sánchez LA, Knochenhauer ES, Morán C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-62.
17. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):2-6.
18. Morán C, Hernández E, Ruiz JE, Fonseca ME, Bermúdez JA, Zárate A. Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(1):1-5.
19. Morán C, Arriaga M, Rodríguez G, Morán S. Obesity differentially affects phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Internat J Endocrinol.* 2012;2012:317241.
20. Legro RS, Kusanman 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(1):165-9.
21. 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(1):141-6.
22. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR. *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992.
23. 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(1):19-25.
24. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement:

criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45.

25. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.
26. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(7):815-30.
27. Hines G, Morán C, Huerta R, Folgman K, Azziz R. Facial and abdominal hair growth in hirsutism: a computerized evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(6):846-50.
28. Slayden SM, Morán C, Sams WM, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril.* 2001;75(5):889-92.
29. Romaguera J, Morán C, Díaz-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(1):59-62.
30. Morán C, Rentería JL, Morán S, Herrera J, González S, Bermúdez JA. Obesity differentially affects serum levels of androstenedione and testosterone in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008;90(6):2310-7.
31. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WCJ, Fauser BCJM. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology.* 1992;183(2):421-3.
32. Tena G, Morán C, Romero R, Morán S. Ovarian morphology and endocrine function in polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(6):1443-48.
33. Morán C, García-Hernández E, Barahona E, González S, Bermúdez JA. Relationship between insulin resistance and gonadotropin dissociation in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1466-72.
34. Jonard S, Dewally D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update.* 2004;10(2):107-17.
35. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, Franks S. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet.* 2003;362(9389):1017-21.
36. Morán C, Knochenhauer ES, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril.* 1999;71(4):671-4.
37. Morán C, Arriaga M, Arechavaleta-Velasco F, Morán S. Adrenal androgen excess and body mass index in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):942-50.
38. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Studies on the nature of the 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1686-92.

39. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5925-33.
40. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5957-62.
41. Welt CK, Taylor AE, Fox J, Messerlian GM, Adams JM, Schneyer AL. Follicular arrest in polycystic ovary syndrome is associated with deficient inhibin A and B biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5582-7.
42. 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(6):1807-12.
43. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38(9):1165-74.
44. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(2):141-54.
45. 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(8):2694-8.
46. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):577-83.
47. 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(2):801-10.
48. Morán 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(3):625-8.
49. 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(6 Pt 1):1738-43.
50. Stuart CA, Prince MJ, Peters EJ, Meyer III WJ. Hyperinsulinemia and hyperandrogenemia: in vivo androgen response to insulin infusion. *Obstet Gynecol.* 1987;69(6):921-25.
51. 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(3):487-91.
52. Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Murgia F, Guido M, Carusso A, et al. Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1999;14(3):611-7.

53. Reyes-Muñoz E, Ortega-González C, Martínez-Cruz N, Arce-Sánchez L, Estrada-Gutiérrez G, Morán C, et al. Association of obesity and overweight with the prevalence of insulin resistance, pre-diabetes and clinical-biochemical characteristics among infertile Mexican women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(7):e012107.
54. 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(1):131-9.
55. 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 (Oxf)*. 1994;41(4):463-71.
56. Carmina E, Chu MC, Morán C, Tortoriello D, Vardhana P, Tena G, et al. Subcutaneous and omental fat expression of adiponectin and leptin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(3):642-8.
57. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 1989;28(1):23-30.
58. 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(1):38-43.
59. 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(6):2100-4.
60. El Mkadem SA, Lautier C, Macari F, Molinari N, Lefèbvre P, Renard E, 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(9):2164-8.
61. Wood JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M, et al. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem*. 2003;278(29):26380-90.
62. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome—a hypothesis. *J Endocrinol*. 2002;174(1):1-5.
63. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara HE, Pérez-Bravo F, Recabarren SE. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2573-9.