

Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico (SOP)

Prevalencia, definición y manifestaciones clínicas del síndrome del ovario poliquístico

E. DIAMANTI-KANDARAKIS Y C. CHRISTAKOU

First Department of Medicine. Endocrinology Section. Laiko Hospital. Medical School of University of Athens. Atenas. Grecia.

PREVALENCE, DEFINITION AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

PCOS is the most prevalent endocrine disorder of premenopausal women. The intensified research has contributed to the expansion of scientific knowledge regarding this mysterious clinical entity and elucidated new aspects of its complexity posing new dilemmas to experts. In the context of constantly expanding literature, it is important to consider carefully the data that are provided by the medical literature in the field, in order to gradually create an evidence-based clinical approach to the syndrome. One of the main unsolved issues is the definition of the syndrome, which remains a moving target despite two major international conferences held on PCOS, during the last decade. In this chapter an effort is made to give an update of the controversial issues of the syndrome regarding the prevalence and the definition and also to overview the clinical picture of this multifaceted syndrome.

Key words: PCOS. Prevalence. Definition. Clinical approach.

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más prevalente de las mujeres premenopáusicas. Las intensas investigaciones realizadas han contribuido a la expansión de los conocimientos científicos sobre esta misteriosa entidad clínica y han aclarado nuevos aspectos acerca de su complejidad, que han planteado nuevos dilemas a los expertos. En el contexto de una literatura médica que se expande sin cesar, es importante considerar cuidadosamente los datos que ésta aporta, con el fin de elaborar gradualmente un enfoque clínico objetivo hacia el síndrome. Uno de los principales temas sin resolver es su definición, que sigue siendo una diana móvil, a pesar de las 2 grandes reuniones internacionales sobre el SOP que se han celebrado en la última década. En este capítulo se realiza un esfuerzo para ofrecer una actualización de los temas polémicos sobre la prevalencia y la definición del SOP, así como una visión global del cuadro clínico de este síndrome polimorfo.

Palabras clave: SOP. Prevalencia. Definición. Enfoque clínico.

INTRODUCCIÓN

El SOP es un trastorno heterogéneo que da lugar a secuelas a largo plazo, de tipo reproductivo y metabólico. Se está produciendo una gran carrera científica de expertos de todo el mundo con el objeto de definir el síndrome, a pesar de lo cual la controversia sigue sin resolverse.

Los criterios diagnósticos que elaboraron los National Institutes of Health (NIH), en 1990, fueron un primer paso importante para poner en claro el síndrome. Se propusieron los siguientes: signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y de anovulación crónica, tras haber excluido otros trastornos.

Sin embargo, era manifiesto que quedaban excluidos ciertos fenotipos, en particular aquéllos con signos ecográficos compatibles con la morfología del ovario poliquístico.

Esto preocupó a muchos investigadores de todo el mundo y llevó a convocar un seminario de consenso, que tuvo lugar en Rotterdam¹, donde se establecieron nuevos criterios diagnósticos, a saber: *a)* oligo o anovulación; *b)* hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, y *c)* ovarios poliquísticos en la ecografía. Para el diagnóstico son necesarios 2 de los 3 criterios mencionados, con la exclusión simultánea de otros trastornos hiperandrogénicos.

Correspondencia: Dr. E. Diamanti-Kandarakis.
First Department of Medicine. Endocrinology Section.
Laiko Hospital. Medical School of University of Athens.
17 Agiou Thomas St, GR-157 27 Goudi. Atenas, Grecia.

De ambas definiciones propuestas se desprende que el SOP sigue siendo un diagnóstico por exclusión. En la actualidad se reconoce que hay mujeres con ciclos regulares e hiperandrogenismo y/o ovarios poliquísticos (OPQ) que pueden presentar SOP². Además, el fenotipo de mujeres anovuladoras sin hiperandrogenismo clínico o bioquímico, en el núcleo de la controversia actual, se incluye en el espectro del SOP, según los criterios de Rotterdam¹. Después de este simposio, fue más evidente que las normas revisadas reforzaban el concepto de que el SOP es un proceso heterogéneo y polimorfo.

PREVALENCIA DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

La introducción de nuevas normas diagnósticas ha modificado la clasificación del SOP. Durante los últimos 8 años, se han llevado a cabo 5 estudios importantes sobre la prevalencia del síndrome en la población general, y el diagnóstico del SOP se basó en los criterios del NIH. Aunque los datos son escasos, en general se admite que la prevalencia del SOP es del 6-7%, aproximadamente, en la población general. Además, todavía se desconocen el significado clínico y la prevalencia de los nuevos fenotipos que han surgido.

El primer estudio sobre la prevalencia del SOP fue el realizado por Knochenhauer et al³, en 1998. La prevalencia del SOP se determinó en un estudio prospectivo de 369 mujeres en edad reproductora (174 de raza blanca y 195 de raza negra), que solicitaban un informe médico previo a una solicitud de empleo y fueron examinadas en la University of Alabama, Birmingham. Para minimizar el sesgo del tratamiento, se incluyó a todas las mujeres, independientemente de que hubieran sido sometidas a tratamiento hormonal, histerectomía u ovariectomía. Según los autores, esta inclusión fue importante, dado que el SOP puede predisponer al uso de tratamientos hormonales y/o histerectomía o castración quirúrgica. De las 277 mujeres que autorizaron la práctica de una historia clínica y un estudio hormonal (el 75,1% de la población estudiada), el 4% recibió el diagnóstico de SOP, según los criterios NIH. Sin embargo, el estudio presentaba sesgos y subestimaba la prevalencia del SOP, debido a que no se midieron los valores de andrógenos circulantes en las mujeres que recibían tratamiento hormonal (el 25% de ellas), y a que el hiperandrogenismo clínico se determinó de un modo parcial, al considerar simplemente la presencia de hirsutismo, sin incluir el acné y la alopecia androgénica, que también son signos de hiperandrogenismo. Alternativamente, los autores pueden haber sobre o subestimado la prevalencia del SOP, al no tomar en consideración a las mujeres que rehusaron participar.

Dos estudios subsiguientes^{4,5} aportaron unas estimaciones de las tasas de prevalencia más compatibles con las que se establecen internacionalmente para el SOP.

Diamanti-Kandarakis et al⁴ publicaron, un año más tarde, un estudio prospectivo realizado en una población étnicamente homogénea de 192 mujeres griegas premenopáusicas, que habitaban en la isla de Lesbos. El perfil hormonal se valoró por medición de la testosterona libre (TL). Se estimó que la prevalencia de SOP, definido por la presencia de oligomenorrea e hiperandrogenismo bioquímico (TL $\geq$ percentil 95 de las mujeres normales), era de 6,77% (13 de 192 mujeres). A pesar de que la metodología de la participación supuso una limitación del estudio, podría haber quedado compensada al incluir sólo a las mujeres con hiperandrogenismo bioquímico, lo que excluiría el hirsutismo idiopático.

En otro estudio, Escobar-Morreale et al⁵ estimaron la pre-

valencia del SOP según los criterios NIH, en una población de 154 mujeres de raza blanca, donantes de sangre en edad reproductora. Se halló una prevalencia del 6,5%. Los valores de andrógenos se midieron en la mayoría de las mujeres participantes en el estudio y se incluyó a las que recibían tratamiento hormonal. Esto podría constituir una limitación del estudio, dada la posibilidad de que pasara por alto la hiperandrogenemia clínica y/o bioquímica en esa fase del estudio.

Otros investigadores en Europa, Michelmores et al⁶, examinaron a una población de 230 mujeres de 18-25 años, incorporadas en 2 universidades y 2 clínicas de cirugía general en Oxford, Reino Unido, mediante una carta con folletos informativos para participar en "un estudio sobre temas de la salud en la mujer". Se incluyó también a las mujeres que recibían tratamiento hormonal (el 50% de las participantes, aproximadamente). Se consideraron estrictamente ciclos irregulares aquellos que duraban menos de 21 días o más de 35, o cuando había una variación superior a 4 días entre los ciclos. Las mujeres participantes en el estudio sabían que se les practicaría una ecografía transabdominal. Como dato notable, este estudio fue el primero que incluyó una ecografía ovárica, aunque se realizó antes de que se establecieran los criterios de Rotterdam. Además, Michelmores et al estudiaron a una población más joven (18-25 años) que en los otros estudios, donde participó el conjunto total de mujeres hasta la premenopausia (18-45 años). El diagnóstico de ovarios poliquísticos se basó en los criterios de Adams et al⁷ (un ovario poliquístico es aquel que, en un solo plano, contiene al menos 10 folículos de 2-8 mm, dispuestos periféricamente o diseminados en una estroma ecodensa). Cabe señalar que la inclusión de una ecografía de pelvis podía haber sido de interés para las mujeres que presentaban anomalías menstruales, lo que resultaría en una participación voluntaria preferente de las mujeres con dichas anomalías. Por tanto, hay que considerar que en este estudio la tasa de prevalencia de ovarios poliquísticos podía haberse sobreestimado. La prevalencia variaba entre el 8 y el 26%, según que los criterios diagnósticos se determinaran estrictamente según NIH o se aplicara la definición más amplia. Esta gran variación de las tasas de prevalencia estimadas refleja el hecho de que se incluyera como sujetos con SOP a mujeres con otras características, además de aquellas que quedan estrictamente determinadas por las normas (según los criterios NIH o Rotterdam).

En 2004, investigadores de la University of Alabama⁸, reestimaron la tasa del síndrome, después de modificar la metodología para determinar el grupo de mujeres que se consideraron como sujetos con SOP. La cohorte del SOP, entre una muestra de 400 mujeres premenopáusicas no seleccionadas que acudieron para la práctica de una exploración física previa a la búsqueda de empleo, supuso el 6,6% de la población estudiada. En esta tasa acumulativa se incluyó también a las mujeres con un posible SOP en las que no se había realizado un estudio completo o en las que no se hallaban disponibles los resultados, pero cuyo fenotipo sugería el trastorno. La tasa estimada del 6,6% descrita en este estudio es un 65% mayor que la hallada anteriormente por los mismos investigadores al estudiar a 277 mujeres consecutivas no seleccionadas (4%)³. Aunque el número de mujeres que participaron en el segundo estudio de Azziz et al⁸ fue mayor, no era lo suficientemente numeroso como para justificar que se modificara en esa cuantía la prevalencia estimada. En nuestra opinión, la principal diferencia se basa en que en el segundo estudio se incluyeron también los casos con posible SOP, además de los casos confirmados.

Es notable que, aparte del estudio de Michelmores et al⁶, en los demás estudios mencionados^{3-5,8} el diagnóstico de SOP se ajustó a los criterios NIH y, por tanto, no fue nece-

sario realizar una ecografía transabdominal. Por ello, los 2 fenotipos adicionales introducidos en Rotterdam no se incluyeron en ninguno de los estudios disponibles, lo que "estrechaba" potencialmente las estimaciones de las tasas de prevalencia.

Al introducir una metodología variable, en el único estudio retrospectivo disponible sobre la prevalencia en la literatura médica actual, la tasa de prevalencia del SOP en la población general femenina fue significativamente diferente. En particular, Lo et al⁹ realizaron un estudio en mujeres de edad reproductora que recibían asistencia sanitaria en el norte de California. Después de excluir a 182 mujeres que reunían los criterios de exclusión, la cohorte final de SOP en este estudio consistió en 12.734 mujeres que habían recibido, al menos, un diagnóstico ambulatorio de SOP durante el período de estudio. Durante el mismo período, el 92% de estas mujeres había recibido al menos uno de los demás diagnósticos adicionales que apoyaban el SOP (diagnósticos indicativos de hiperandrogenismo clínico y/o anovulación). En este estudio, el grupo de mujeres con SOP se obtuvo a partir de una población considerablemente grande de la colectividad, étnicamente diversa. El porcentaje de este grupo entre el número total de mujeres participantes se consideró equivalente a la prevalencia del síndrome, con una tasa del 2,2%, significativamente diferente de la tasa de prevalencia del 7% en el SOP, generalmente admitida.

Aunque esta muestra actualmente puede ser la más numerosa de mujeres diagnosticadas de SOP, el estudio de Lo et al⁹ presenta varias limitaciones. El hecho de que el diagnóstico de SOP quedara establecido en cierta medida por individuos no especialistas suscita la probabilidad de una comprobación incompleta de los casos. Puede existir, también, una variabilidad significativa en el diagnóstico y en la valoración a lo largo del tiempo y según el tipo de clínica ambulatoria de que se trate, especialmente teniendo en cuenta las modificaciones en los criterios del SOP, tanto nacional como internacionalmente, durante el período de estudio. Además, como reconoce el autor, el estudio carecía de datos completos sobre ciertas características demográficas y clínicas, incluidos la raza/etnia y el índice de masa corporal (IMC).

En otro estudio¹⁰, publicado en 2005, la prevalencia estimada de SOP en mujeres mejicanas de edad reproductiva era del 13%, el doble de la prevalencia descrita para la raza blanca^{4,5}. Dado que en el grupo étnico mexicano-americano existe, en general, un mayor grado de resistencia a la insulina que en la raza blanca¹¹, ello podría ser un factor para intensificar o poner de manifiesto el SOP, de modo que tales datos no pueden extrapolarse a la población general.

Con el objeto de comparar los estudios que hemos revisado e interpretar los datos disponibles (tabla 1), deben señalarse diversos puntos.

En primer lugar, las estimaciones de la prevalencia del SOP dependen, en gran medida, de la naturaleza de la población estudiada y de la metodología de incorporación al estudio¹². Dos de los 5 estudios actualmente disponibles^{4,6} han basado sus estimaciones en mujeres que se incorporaron mediante la promesa de realizar una valoración de su

TABLA 1. Estudios de prevalencia

Año	Investigadores	Prevalencia
1998	Knochenhauer, Key, Kahsar-Miller, Waggoner, Boots, Azziz. University of Alabama, Birmingham	4%
1999	Diamanti-Kandarakis, Kouli, Bergiele, Filandra, Tsianateli, Spina, Zapanti, Bartzis. University of Athens, Grecia	6,77%
1999	Michelmores, Balen, Dunger, Vessey. Oxford University, Reino Unido	8% o 26%
2000	Asunción, Calvo, San Millán, Sancho, Ávila, Escobar-Morreale. Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España	6,5%
2004	Azziz, Kesslie, Woods, Reyna, Key, Knochenhauer. Yildiz University of Alabama, Birmingham, y Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turquía	6,6%
2005	Lo, Feigenbaum, Yang, Pressman, Selby, Go. University of California at San Francisco, San Francisco, California	2,2%
2005	Goodarzi, Quiñones, Azziz, Rotter, Hsueh, Yang. UCLA Medical Center/Cedars- Sinai Mexican-American Coronary Artery Disease (MACAD) Project, Cedars-Sinai Medical Center, UCLA Medical Center, Los Ángeles	13%*

*Esta tasa de prevalencia se refiere al grupo étnico mejicano-americano.

estado de salud, lo que introduce un posible sesgo hacia las portadoras de enfermedad. En este contexto, es notable que la inclusión de una ecografía transabdominal en la información del estudio de Michelmores et al⁶ podría dar lugar a una sobrestimación de la tasa de prevalencia del SOP, como ya hemos mencionado. Además, la selección de mujeres más jóvenes durante el proceso de incorporación, así como la restricción del grupo de edades de las mujeres estudiadas, sin incluir a mujeres premenopáusicas de más edad, podría alterar los resultados. Por ejemplo, el trabajo de Michelmores et al⁶ fue el único que estudió a mujeres menores de 25 años.

Además, las tasas de prevalencia que se obtienen en varios estudios pueden presentar desviaciones, debido a la falta de uniformidad de los criterios diagnósticos aplicados. Específicamente, en el estudio de la población griega, la definición de SOP no incluía a las mujeres con hiperandrogenismo clínico y oligomenorrea, pero cuyos valores de testosterona eran normales. Asimismo, la metodología aplicada para llegar al diagnóstico presenta unas variaciones significativas entre diferentes estudios. Como ya hemos señalado, un ejemplo pertinente de estas variaciones proviene de la comparación de 2 estudios^{3,8} realizados por los mismos investigadores en la University of Alabama. Otro parámetro que se debe considerar es que todos los estudios fueron diseñados prospectivamente, a excepción del último de Lo et al⁸, lo que imposibilita su comparación con el resto. Además, deben advertirse las diferencias en cuanto a las características clínicas o los signos que se incluyeron dentro de los límites normales o se consideraron anormales. En particular, existen discrepancias entre los investigadores con respecto a la definición de irregularidad menstrual (en el estudio de Michelmores et al⁶, la irregularidad se determina con criterios más estrictos, como se ha citado anteriormente) y a la identificación del hiperandrogenismo clínico (algunos investigadores tienen en cuenta meramente el hirsutismo, p. ej., Knochenhauer et al³, mientras que otros consideran también el acné como indicador del hiperandrogenismo clínico⁵).

Además, es importante mencionar que el hiperandrogenismo bioquímico no se definió con la misma base en todos los estudios. En particular, Knochenhauer et al³ y Asunción et al⁵ midieron en el suero todos los andrógenos conocidos, mientras que en el estudio de Diamanti-Kandarakis et al⁴ sólo se midió la testosterona libre.

Otra limitación que sesga la comparación de los resultados de los diferentes estudios es el hecho de incluir o no a las mujeres en tratamiento hormonal, lo que puede tener ulteriores implicaciones para la presentación clínica y los datos de laboratorio de la población del estudio.

Finalmente, un inconveniente común que pone en tela de juicio las tasas de prevalencia que se han estimado hasta ahora es que en todos los casos el estado de la ovulación se ha extraído simplemente de la historia menstrual, sin confirmarlo por medición de los valores de progesterona durante la fase lútea.

A pesar de sus importantes limitaciones, los estudios citados, que aplicaron unos criterios diagnósticos más constantes e incluyeron a poblaciones mejor definidas, proporcionan unas tasas de prevalencia muy parecidas, del 6,5 al 6,7%, independientemente de la raza, la etnia, el grado de obesidad y el tipo de manifestaciones clínicas.

Los criterios recién introducidos para el diagnóstico del SOP han dado lugar también a cambios significativos en el diagnóstico de otros trastornos hiperandrogénicos y, por consiguiente, han modificado las tasas de prevalencia del SOP y de otras entidades clínicas con un exceso de andrógenos. Ello ha motivado a varios investigadores a centrar sus estudios en unas poblaciones bien definidas de mujeres con características comunes por un exceso de andrógenos, y a determinar la distribución de las causas del hiperandrogenismo en estas poblaciones relativamente uniformes. Estos datos provienen principalmente de dos estudios recientes.

Azziz et al¹³ estudiaron prospectivamente a 873 pacientes que presentaban síntomas de un exceso de andrógenos. El SOP era responsable aproximadamente del 80% de los casos; el hirsutismo idiopático, del 5%; el síndrome HAIRAN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, acantosis nigricans), de cerca del 3%; la hiperplasia suprarrenal no clásica, del 1,5%, y finalmente, las neoplasias con secreción de andrógenos se diagnosticaron en 1 de 500 pacientes, aproximadamente. Como hecho importante, en este estudio hubo una proporción de la población estudiada, alrededor de un 7%, que presentaba un fenotipo intermedio con hirsutismo e hiperandrogenemia, pero con ovulación normal. Este fenotipo clínico representa un enigma diagnóstico. Sin embargo, dado que esta categoría de pacientes no es compatible con ninguno de los subtipos de SOP conocidos, algunos investigadores lo han considerado como una forma de transición a este síndrome, más que como un fenotipo estable. No obstante, se trata de una cuestión sin resolver.

En Palermo, Carmina et al¹⁴ realizaron un estudio a mayor escala en 1.226 mujeres que presentaban hiperandrogenismo clínico y anovulación, con confirmación mediante los valores séricos de progesterona. Se estimó que el porcentaje de SOP era del 72,1% del total de pacientes que presentaban trastornos por un exceso de andrógenos; específicamente, el 56,6% de las pacientes presentaba SOP según los criterios NIH (SOP clásico), y el consenso de Rotterdam añadió otro 15,5% de la población estudiada, que se calificó como SOP leve ovulatorio (mujeres con hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico, pero con menstruaciones normales). Se estimó que el hiperandrogenismo idiopático, el hirsutismo idiopático y la hiperplasia suprarrenal no clásica eran menos prevalentes, con unas tasas respectivas del 15,8, el 7,6 y el 4,3%.

Ambos estudios coinciden en que el SOP es el trastorno más prevalente por exceso de andrógenos. Sin embargo, las discrepancias entre las tasas estimadas de prevalencia relativa del SOP podrían deberse a los diferentes criterios de selección de las pacientes, pues en el estudio de Carmina et al¹⁴ se incluyó solamente a pacientes con hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, alopecia), mientras que Azziz

et al¹³ incluyeron, además, a pacientes con trastornos menstruales o disfunción ovulatoria, con independencia del hiperandrogenismo clínico. Además, en el estudio de Carmina et al¹⁴ no se midió el valor sérico de insulina y, por tanto, se ignoró la prevalencia del síndrome HAIRAN, y probablemente de un modo erróneo se diagnosticó a algunas pacientes como portadoras de otro trastorno con exceso de andrógenos.

El SOP se consideraba un trastorno de las mujeres premenopáusicas, pero esta noción se está debilitando. Se acepta que las consecuencias del síndrome de ovario poliquístico se prolongan más allá de la edad reproductora y que el trastorno está presente desde el nacimiento hasta la senectud. Sin embargo, existen pocos datos en la literatura médica de la prevalencia del síndrome en las mujeres posmenopáusicas. En un estudio realizado por Margolin et al¹⁵, se diagnosticó el SOP en el 6,7% de 104 mujeres posmenopáusicas.

Dado que la prevalencia del SOP en las mujeres posmenopáusicas está próxima a la observada en las mujeres en edad reproductiva, se confirma que el SOP es un trastorno común durante todo el ciclo vital femenino. Sin embargo, debe subrayarse que los penosos problemas clínicos dominantes, así como las consecuencias y el enfoque terapéutico, varían según la edad de la mujer afectada por el síndrome.

DEFINICIONES

La sustitución de los criterios NIH por los de Rotterdam para definir el SOP, aunque se ha considerado prematuro, por otra parte se ha admitido que supone un avance significativo en el reconocimiento del amplio espectro del síndrome. La diferencia principal entre ambos criterios es la inclusión de la morfología del ovario poliquístico. Los nuevos fenotipos surgidos del simposio de Rotterdam, en mayo de 2003, han suscitado más preguntas para la investigación clínica y han enfatizado las controversias acerca de si las combinaciones de las diferentes características del síndrome ejercen unos impactos metabólicos y reproductivos distintos en las mujeres afectadas. Se está estudiando el significado clínico, así como las secuelas a largo plazo, de los nuevos fenotipos introducidos y su prevalencia en la población SOP, ya que, para ello, son necesarias unas amplias muestras de poblaciones étnicas y raciales homogéneas.

El estado actual de discrepancia entre los endocrinólogos lo han puesto claramente en evidencia tres expertos a través de sus publicaciones recientes.

Azziz¹⁶ advierte que los criterios de Rotterdam no reemplazan los de NIH de 1990, sino que más bien los amplían, dado que todas las mujeres diagnosticadas según los fenotipos NIH de 1990 se ajustaban también a la definición de Rotterdam. En la actualidad, se incluyen en el SOP otros 2 fenotipos adicionales, que incluyen a las mujeres con: a) ovarios poliquísticos y signos clínicos y/o bioquímicos de un exceso de andrógenos, y b) ovarios poliquísticos y disfunción ovulatoria, pero sin hiperandrogenemia y/o hirsutismo (es decir, sin signos de exceso de andrógenos). Azziz et al muestran su escepticismo al considerar que los criterios de Rotterdam pueden conducir a los especialistas a considerar un extremo del espectro, que en realidad está afectado por otro trastorno, como la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica con déficit de 21-hidroxilasa, la bulimia y el síndrome de Cushing.

Franks¹⁷ ha expresado su apoyo a las normas de Rotterdam. En su relevante artículo, señaló que no debe preocupar la posibilidad de diagnosticar erróneamente de SOP a una mujer amenorreica con ovarios poliquísticos en la ecografía y con otro trastorno no debido al SOP, debido a que estos

trastornos endocrinos no-SOP quedan incluidos bajo el encabezamiento de los excluidos en las definiciones NIH y Rotterdam. Además, según Franks, la ampliación del espectro del SOP auspiciada en Rotterdam viene apoyada por los estudios disponibles sobre el agrupamiento familiar y las asociaciones del SOP¹⁸⁻²⁰.

En representación de un punto de vista más crítico con las nuevas normas, Carmina²¹ señaló que el espectro más amplio de SOP, definido por las normas revisadas, abarca a pacientes con hirsutismo (considerado como una forma clínica de hiperandrogenismo), valores normales de andrógenos y ciclos ovulatorios normales, pero con ovarios poliquísticos, que anteriormente a menudo se han considerado afectadas de hirsutismo idiopático. Aunque ello puede ser así, el autor subrayó la necesidad de adoptar criterios más estrictos para el diagnóstico ecográfico de los ovarios poliquísticos, al menos en estos grupos *borderline*. La aplicación de criterios ecográficos bien establecidos puede ser una manera eficaz de conciliar criterios opuestos. Como propuso Carmina²¹, en estas pacientes y en otros grupos *borderline* (p. ej., pacientes con hiperandrogenismo y ovuladoras), puede ser necesaria la presencia de un aumento de tamaño con cambios en ambos ovarios para establecer el diagnóstico.

Con el objeto de proponer una definición de la morfología ovárica poliquística que se ajuste con más precisión al diagnóstico de SOP, Allemand et al²² demostraron que un promedio de folículos por ovario (PFPO) ≥ 20 en la ecografía 3D intravaginal posee una especificidad del 100%. El número de folículos propuesto por Allemand et al²² como umbral diagnóstico es superior al sugerido por el Rotterdam Consensus Workshop. Así, la cifra umbral ≥ 20 puede ser apropiada para minimizar los hallazgos falsos positivos de ovarios poliquísticos.

A pesar de las diversas sugerencias de los distintos investigadores, hay consenso en la necesidad de realizar nuevas investigaciones para caracterizar los fenotipos y las morbilidades asociadas del SOP. Así, parece prematura la adopción global de los criterios de Rotterdam o, en otras palabras, el establecimiento de la morfología ecográfica de los ovarios poliquísticos como marcador sucedáneo del SOP, con igual especificidad o sensibilidad diagnósticas que el hiperandrogenismo y la anovulación crónica.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Debe subrayarse que el diagnóstico de SOP se establece por exclusión, y que el médico debe excluir inicialmente otros trastornos con exceso de andrógenos que, aunque raros, son potencialmente mortales. Además, la mayoría de los clínicos coincide en que el SOP debe ser un diagnóstico clínico basado en la anovulación crónica y en el hiperandrogenismo clínico, mediante la utilización de los criterios NIH o de Rotterdam. Sin embargo, los hallazgos adicionales de laboratorio, con independencia de la exactitud limitada de los análisis de andrógenos, están destinados a contribuir a la confirmación del diagnóstico clínico.

Antecedentes personales

Los antecedentes personales tienen una gran importancia en el diagnóstico clínico del SOP, y el especialista debe identificar cualquier aspecto que indique o sugiera poderosamente el diagnóstico del síndrome.

En primer lugar, el endocrinólogo debe centrarse en la descripción de los ciclos menstruales (frecuencia y duración menstruales). La anovulación crónica suele manifestarse en forma de oligomenorrea (menos de 9 menstrua-

ciones al año) o amenorrea. El 70% de las mujeres con SOP presenta disfunción menstrual²³. La mayoría de las mujeres con el síndrome presenta la menarquia a una edad normal, pero tiene unos períodos menstruales irregulares, que gradualmente se hacen más anormales, aunque raras veces finalizan en amenorrea. La amenorrea primaria es aún más inusual. Se ha considerado que podría estar justificado confirmar la anovulación con unos niveles de progesterona < 3 ng/ml en los días 21-23 de 2 ciclos consecutivos.

Además, la etnia es una información adicional que no debe pasarse por alto, dadas las diferentes tasas de prevalencia entre las distintas razas. Por ejemplo, el síndrome es más prevalente en varias áreas geográficas, como México¹⁰. Adicionalmente, la etnia puede conferir una propensión a determinadas presentaciones clínicas del SOP. Por ejemplo, en una cohorte de mujeres chinas estudiadas por Lam et al²⁴, casi todas las pacientes con SOP presentaban trastornos menstruales, mientras que en menos de la mitad existían signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo. En cambio, en la población general femenina de Turquía se observa hirsutismo con frecuencia²⁵. Además, las mujeres de otras áreas geográficas, como el sur de Asia, son más insulinoresistentes que las de raza blanca²⁶.

Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares son otro componente importante de la historia clínica. Dado que está demostrado el agrupamiento familiar del SOP^{27,28}, la presencia de, al menos, una familiar de primer grado con el síndrome corrobora el diagnóstico. En 2001, Kahsar-Miller et al²⁷, de la University of Alabama, demostraron su hipótesis de que los antecedentes familiares positivos son el factor de riesgo más informativo para el desarrollo del SOP. La identificación posterior de factores de riesgo clínicos, bioquímicos y/o moleculares, específicos para el SOP, pueden incrementar el valor predictivo de los antecedentes familiares positivos, así como facilitar el estudio de los aspectos del desarrollo del trastorno y ayudar a elegir a las mujeres que pueden ser candidatas a una actuación terapéutica temprana.

Además, el médico debería prestar especial atención a los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, dado que este factor aumenta el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa (IG) y diabetes mellitus tipo 2 en las mujeres con SOP^{28,29}. Además, por lo que respecta a las características hereditarias asociadas potencialmente al SOP, en un estudio realizado en 217 mujeres con o sin el síndrome²⁸ se demostró una asociación positiva entre el SOP y los antecedentes familiares de cáncer de mama y episodios cardíacos. Es necesario realizar más estudios para confirmar tales hallazgos y determinar los factores que expliquen estas asociaciones.

Síndrome del ovario poliquístico en la adolescencia

Los síntomas de SOP a menudo comienzan en la adolescencia, y no es sorprendente que se hallen comúnmente ovarios poliquísticos en adolescentes con trastornos menstruales y/o hirsutismo³⁰. Una clave que no debe pasarse por alto es la presencia de una pubarquia precoz. Ibáñez et al³¹ han mostrado que las muchachas jóvenes con pubarquia precoz tienen un mayor riesgo de desarrollar SOP, especialmente si han nacido con bajo peso³². Las muchachas afroamericanas y caribeñas-hispanas con adrenarquia prematura son con frecuencia obesas y con un acusado hiperandrogenismo, signos que guardan relación con el grado de resis-

TABLA 2. Manifestaciones clínicas del síndrome del ovario poliquístico

Manifestaciones cutáneas	Manifestaciones metabólicas
Hirsutismo Acné Alopecia androgénica Acantosis nigricans	Obesidad Sobrepeso

cia a la insulina (es decir, las muchachas que son obesas e insulinoresistentes tienden a presentar unos valores más elevados de andrógenos estimulados por corticotropina [ACTH]). Los datos preliminares del control a largo plazo de las muchachas con adrenarquia prematura indican que las que permanecen obesas en la edad adulta tienen riesgo de desarrollar SOP³³.

Características clínicas del síndrome del ovario poliquístico

Manifestaciones cutáneas

Hirsutismo. El hirsutismo es una de las quejas principales de las pacientes y debe considerarse como uno de los principales objetivos del examen clínico, ya que es el factor predictivo más fidedigno de la hiperandrogenemia. La valoración clínica del grado de hirsutismo, su ritmo de desarrollo y el patrón de crecimiento del pelo tienen relación con la causa del hirsutismo³⁴. El hirsutismo se define por la presencia de un pelo terminal (grueso) en la mujer, con un patrón semejante al masculino; afecta al 5-15% de las mujeres, según la definición empleada³⁵. La extensión y el grado de crecimiento del pelo en la mayoría de las áreas sensibles a los andrógenos se cuantifican con la escala de Ferriman-Gallwey³⁶. El motivo para establecer este sistema de puntuación era el de eliminar la subjetividad en la valoración clínica del hirsutismo. Una puntuación ≥ 6 supone el umbral diagnóstico internacional para definir el hirsutismo³⁴. Se han observado amplias diferencias entre los valores plasmáticos de testosterona libre, que se correlacionan más adecuadamente con el hirsutismo, y el crecimiento del pelo sensible a los andrógenos. Es un hecho bien reconocido que existe una amplia sensibilidad del órgano pilosebáceo terminal al efecto de los valores elevados de testosterona libre en el desarrollo del hirsutismo, del acné y de la alopecia en las mujeres hiperandrogénicas³⁶⁻³⁸. El 70-80% de las pacientes con exceso de andrógenos presenta hirsutismo¹³. En cambio, no todas las pacientes con hirsutismo tienen un exceso detectable de andrógenos, pues el 5-15% de estas mujeres presenta "hirsutismo idiopático", con una función ovulatoria y unos valores de andrógenos normales³⁹. Otros investigadores también han aportado pruebas que recomiendan ser prudentes en la valoración clínica del hirsutismo. El hirsutismo debe diferenciarse de la hipertrichosis, un crecimiento generalizado excesivo del vello que ocurre con carácter hereditario o por el uso de medicamentos, como glucocorticoides, difenilhidantoína, minoxidil o ciclosporina. La hipertrichosis, en la que el vello se distribuye siguiendo un patrón generalizado asexual, no se produce por exceso de andrógenos (aunque el hiperandrogenismo puede agravarla).

Como hecho de interés, en un estudio⁴⁰ de mujeres con mínimo crecimiento del vello corporal, definido por una puntuación de Ferriman-Gallwey modificada ≤ 5 , se observó que debería realizarse un estudio endocrinológico previo a las mujeres con dicho fenotipo, ya que aproximadamente en el 50% de ellas existe un trastorno con exceso de andrógenos, y la mitad presenta SOP⁴⁰. Además, la eumenorrea no

excluye un trastorno subyacente con exceso de andrógenos, y debe estudiarse la función ovulatoria en estas mujeres⁴⁰.

Al continuar la exploración física (tabla 2), la presencia de acné y alopecia androgénica sirve para corroborar las sospechas de hiperandrogenismo asociado con el SOP u otras causas subyacentes.

Acné. La presencia de acné también se considera un marcador potencial del hiperandrogenismo, aunque los resultados de los estudios pertinentes son algo conflictivos con respecto a la prevalencia exacta del exceso de andrógenos en estas pacientes. La caracterización del acné como leve, moderado o intenso carece de importancia clínica adicional, pues no hay pruebas de que guarde relación con la intensidad de la hiperandrogenemia³⁵, como han confirmado también Slayden et al⁴¹. En este estudio, realizado en 30 mujeres consecutivas no seleccionadas que presentaban acné pero sin hirsutismo, se detectó hiperandrogenemia en el 63% de ellas, sin que existiera asociación entre la intensidad del acné y el grado de hiperandrogenemia.

Alopecia androgénica. No se ha estudiado tan bien el hecho de que la alopecia androgénica aislada sea un indicador de hiperandrogenismo. La predisposición genética a la alopecia no se conoce bien todavía. Sin embargo, se considera que el patrón hereditario es poligénico con penetrancia variable. Es probable que la penetrancia esté determinada en gran parte por el nivel plasmático de andrógenos. Se ha sugerido que el mismo defecto genético causaría la calvicie de patrón masculino en el varón y los ovarios poliquísticos en la mujer⁴²⁻⁴⁵. En un estudio reciente publicado por Cela et al⁴⁶, las mujeres con alopecia androgénica presentaban una mayor prevalencia de ovarios poliquísticos e hirsutismo que la población de control (ovario poliquístico: el 67 frente al 27%; hirsutismo: el 21 frente al 4%, respectivamente). En la alopecia de patrón femenino, el adelgazamiento del cabello comienza típicamente en la coronilla (en vez de comenzar en el vértex y en las áreas bifrontales, como en el varón) y puede ser bastante difusa. Hay que subrayar la presencia del patrón de adelgazamiento del cabello en "árbol de Navidad" en la alopecia leve, y los patrones de alopecia tipo Ludwig cuando es más severa. Un hallazgo temprano en la alopecia de patrón femenino es la irregularidad de los bordes⁴⁷.

Virilización. Las pacientes con SOP raras veces presentan características sexuales secundarias anormales y signos de virilización, como clitoromegalia, voz grave, calvicie bitemporal o masculinización del hábito corporal⁴⁸. La presencia de estos signos clínicos debe conducir a una extensa investigación para averiguar la fuente anormal del exceso de andrógenos.

Manifestaciones metabólicas

Obesidad-sobrepeso. Al investigar la composición corporal de las mujeres con SOP surgen diversas observaciones. Varios investigadores han demostrado que el sobrepeso y la obesidad, definidos por un índice de masa corporal de 25-39,99 kg/m² (leve: 25-29,99; intenso: 30-39,99 kg/m²) y > 40 kg/m², respectivamente, son más prevalentes en las mujeres con SOP y se asocian con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina⁴⁹. Sorprendentemente, en algunos países es menos frecuente la obesidad en las mujeres con SOP. Por ejemplo, en el Reino Unido, en una gran serie de más de 1.700 mujeres⁵⁰ se observó un alto porcentaje de pacientes no obesas con SOP (80%). Aunque estas series de casos no constituyen muestras representativas de la población, sugieren la existencia de un fenotipo de SOP menos obeso, en

comparación con el que se halla habitualmente en Estados Unidos³. Las mujeres con SOP, tanto las delgadas como las obesas, presentaban un patrón central o androide de distribución de la grasa, con un aumento del índice cintura-cadera⁵¹. Esta distribución visceral de la grasa puede deducirse clínicamente cuando dicho índice es $> 0,85$ ⁵². En el estudio de Kirchengast et al⁵³, sólo el 30% de las mujeres delgadas con SOP presentaba una distribución ginoide de la grasa, con un índice de distribución de la grasa (IDG) $< 0,9$, definido por el mismo autor⁵³, mientras que el 50% presentaba una distribución androide de la grasa (IDG $> 1,1$)⁵³. Las mujeres de control delgadas presentaron exclusivamente una distribución de la grasa de tipo ginoide⁴⁹.

Acantosis nigricans. Es otra característica clínica de las mujeres SOP que se considera como un sello distintivo de la resistencia a la insulina, en estrecha relación con la fisiopatología del síndrome. El término *síndrome X* se refiere a la constelación de hallazgos clínicos y de laboratorio asociados con hiperinsulinismo, a consecuencia de la resistencia a la insulina⁵⁴. Estos hallazgos consisten en obesidad, acantosis nigricans, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia con disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), enfermedad cardiovascular y SOP⁵⁴.

Ya se ha subrayado que el diagnóstico de SOP se basa en la exclusión de otros trastornos relacionados con los andrógenos. En virtud de este prerrequisito, el clínico ha de confirmar la ausencia de los demás trastornos, potencialmente mortales.

Diagnóstico diferencial

El problema al que se enfrenta más comúnmente el clínico consiste en diferenciar entre la hiperplasia suprarrenal no clásica (HSNC) por déficit de 21-hidroxilasa y el SOP. El diagnóstico puede establecerse por medición basal matutina de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), cuyos valores límite oscilan entre 1,5-2 ng/ml⁵⁵. Si la cifra basal de 17-OHP está elevada, se recomienda la prueba con ACTH⁵⁶⁻⁵⁸ (Synacthen 250 µg iv). En este contexto, existen pruebas evidentes de que las pacientes con SOP presentan una mayor respuesta de 17-OHP a la estimulación con ACTH, en comparación con las mujeres de control. Dado que la 17-OHP se produce tanto en los ovarios como en las suprarrenales, su elevación basal puede deberse a la producción de andrógenos en el ovario o a una hiperrespuesta suprarrenal⁵⁹⁻⁶³.

En el cribado inicial de las mujeres que presentan oligo o anovulación se pueden incluir también los valores séricos de hormona foliculostimulante (FSH) y E_2 , para excluir el hipogonadismo hipogonadotrópico (es decir, la disfunción ovárica de origen central) o la insuficiencia ovárica prematura caracterizada por unos valores bajos de E_2 y elevados de FSH, según la clasificación internacional de la Organización Mundial de la Salud⁶⁴. El SOP se considera una parte del espectro de la ovulación normogonadotrópica normoestrogénica⁶⁵. Sin embargo, debe subrayarse que las concentraciones séricas de hormona luteinizante (LH) se encuentran elevadas con frecuencia en estas pacientes⁶⁶⁻⁶⁸.

En la valoración del hiperandrogenismo debe medirse rutinariamente las concentraciones de prolactina (PRL) para excluir la hiperprolactinemia, con la advertencia de que muchas pacientes hiperandrogénicas pueden presentar unos valores de PRL en los límites superiores de la normalidad, o rebasarlos ligeramente⁶⁹. Aunque hasta un 22% de las mujeres con SOP pueden presentar unos niveles ligeramente elevados de prolactina⁷⁰, la hiperprolactinemia franca debe investigarse más a fondo. Estas elevaciones pueden explicarse

por una estimulación estrogénica prolongada en las pacientes anovuladoras⁷¹.

Por último, si se sospechan clínicamente, deben excluirse los síndromes de resistencia intensa a la insulina (p. ej., el síndrome con hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans, o síndrome HAIRAN), el síndrome de Cushing⁷², las neoplasias con secreción de andrógenos⁷³ o la administración de altas dosis de andrógenos exógenos.

En las mujeres con rasgos físicos de exceso de cortisol, como hipertensión, obesidad central, plétora facial, sufusiones hemorrágicas con facilidad, estrías, debilidad muscular proximal y/o aumento de la grasa cervicodorsal-supraclavicular, debe llevarse a cabo una prueba nocturna de supresión con dexametasona. Para esta prueba se administra 1 mg de dexametasona por vía oral a las 23.00 h y se miden los valores séricos de cortisol a las 8.00 h de la mañana siguiente. Los niveles $< 2 \mu\text{g/dl}$ hacen muy improbable el diagnóstico de síndrome de Cushing⁴⁸.

Además, aunque los valores séricos de testosterona pueden hallarse ligeros o moderadamente elevados en las mujeres con SOP, si las cifras medias en 3 determinaciones distintas son $> 150-200 \text{ ng/dl}$, se deduce el diagnóstico de un tumor virilizante⁴⁸. Cabe sospechar especialmente un tumor de esta clase cuando el hirsutismo progresa rápidamente⁴⁸. Hay que considerar también la medición de los niveles de sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-S) para descartar un proceso suprarrenal maligno con secreción de andrógenos, en mujeres con hirsutismo en rápida progresión. Los valores de DHEA-S $> 700 \mu\text{g/dl}$ en mujeres premenopáusicas son muy sugerentes de un tumor suprarrenal⁴⁸.

En un trabajo relevante de Kaltsas et al⁷³, realizado en 211 mujeres con hiperandrogenismo no tumoral, se estudió el grado de supresión de testosterona en una prueba de supresión de 48 h con dosis bajas de dexametasona (LDDST), en comparación con 17 pacientes portadoras de tumores ováricos o suprarrenales, demostrados anatomopatológicamente, con secreción de andrógenos. La combinación de unos valores séricos basales elevados, aunque en general ligeramente, de testosterona, y una supresión $< 40\%$ de la testosterona sérica durante la prueba LDDST, ofreció los valores más elevados de sensibilidad y especificidad (el 100 y el 88%, respectivamente) para diferenciar entre el hiperandrogenismo tumoral y el no tumoral⁷³. Además, en el 95% de las pacientes con hiperandrogenismo no tumoral, que no lograron alcanzar un nivel suficiente de supresión androgénica tras la prueba LDDST de 48 h, se normalizaron los valores elevados de andrógenos después de recibir una tanda de glucocorticoides durante 4 semanas.

Trastornos varios

El SOP y la resistencia a la insulina, que se considera la piedra angular de la fisiopatología del síndrome, ejercen al parecer un efecto devastador en una serie de órganos, lo que justifica la calificación de trastorno multisistémico referida al SOP. En este contexto, en la literatura médica reciente se han descrito diversos trastornos, aunque los datos pertinentes son escasos.

Esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad por hígado graso no alcohólico

Son 2 las principales enfermedades con una acción mutua entre el hígado y el efecto alterado de la insulina: la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). La EHGNA se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado en ausencia de otras causas, como la ingesta alcohólica. La EHNA, que

TABLA 3. Trastornos varios en las pacientes con síndrome del ovario poliquístico

Enfermedad de hígado graso no alcohólico y esteatosis hepática no alcohólica
Apnea obstructiva del sueño y somnolencia diurna excesiva
Trastorno en la regulación del apetito y bulimia nerviosa ⁸³
Seudoacromegalia ⁸⁴⁻⁸⁷
Lipodistrofia ⁸⁸
Enfermedad de Alzheimer ⁸⁹

forma parte del espectro de EHNA, se caracteriza por esteatosis, degeneración globulosa de los hepatocitos y fibrosis. En la EHNA existe un riesgo notablemente alto de cirrosis y muerte de causa hepática, con tasas del 25 y el 10%, respectivamente, en 10 años⁷⁴. En un estudio retrospectivo⁷⁵ de la prevalencia de una actividad anormal de aminotransferasa en una cohorte de SOP, en ausencia de otras causas, se hallaron valores elevados de aminotransferasa en el 15% de pacientes jóvenes con EHNA demostrada por biopsia hepática, y fibrosis en el 100% de las pacientes con niveles persistentemente elevados (> 60 U/l). Otra observación significativa fue la mejoría de la actividad de aminotransferasa al modificar el estilo de vida, y también mediante el tratamiento con metformina, incluso en las mujeres con EHNA demostrada por biopsia.

A pesar de estas limitaciones, y teniendo en cuenta la coincidencia con estudios anteriores^{76,77}, la actividad anormal de la aminotransferasa es, al parecer, relativamente común en las mujeres con SOP y se asocia con cifras altas de triglicéridos, bajas de HDL y con un aumento de los valores de insulina en ayunas. Así, estas características pueden servir de ayuda para identificar a las mujeres con SOP que presentan un mayor riesgo de enfermedad por hígado graso. Además, aunque la EHNA se diagnostica típicamente entre los 41 y los 60 años⁷⁸, las mujeres con SOP de este estudio se hallaban en su veintena o treintena cuando se diagnosticó la EHNA. La juventud de muchas mujeres con SOP y el estadio relativamente avanzado de EHNA observado en las biopsias sugieren que puede estar justificado realizar una valoración hepática a una edad más temprana en esta población, antes de lo que se recomienda para la población general⁷⁹.

Apnea obstructiva del sueño y somnolencia diurna excesiva

La apnea obstructiva del sueño (AOS) y la somnolencia diurna excesiva (SDE) se asocian estrechamente con la resistencia a la insulina, con independencia de la obesidad. En un estudio de Vgontzas et al⁸⁰, la AOS era mucho más prevalente en las mujeres premenopáusicas con SOP que en las mujeres de control (proporción, 30:1), con independencia de la obesidad. El 80% de las pacientes con SOP presentaba somnolencia diurna, frente al 25% en los controles normales. La somnolencia diurna se distribuyó por igual entre las mujeres con SOP obesas y no obesas, mientras que el factor más influyente para la apnea del sueño fue el nivel plasmático de insulina en ayunas y la proporción entre glucosa e insulina⁸⁰. Estos resultados coinciden con los de otros estudios posteriores^{81,82}.

Trastorno de la regulación del apetito y bulimia nerviosa

Se ha observado que las mujeres con SOP presentan una menor secreción posprandial de colecistocinina y trastornos de la regulación del apetito en relación con un aumento de

los valores de testosterona. Estos hallazgos pueden intervenir en la mayor frecuencia de ingesta compulsiva y sobre peso en las mujeres con SOP⁸³.

En la tabla 3 se enumeran otros trastornos de esta clase menos estudiados.

En resumen, existen algunas categorías de pacientes con características definidas que merecen especial atención. Las adolescentes con historia de pubarquia prematura, antecedentes familiares de SOP, etnia caribeña-hispana y afroamericana y/o obesidad, tienen mayor propensión al SOP y es necesaria una estrecha vigilancia a este respecto. El estudio de laboratorio de las adolescentes con sospecha de SOP o hiperandrogenismo debe individualizarse de acuerdo con la historia, los síntomas y los hallazgos de la exploración física.

CONCLUSIÓN

Los avances en la investigación médica revelan continuamente la naturaleza polimórfica del SOP, lo que dificulta su diagnóstico. El abandono de un examen detallado y la adopción de un "sistema" diagnóstico más concreto deben lograrse basándose en los conocimientos actuales del síndrome. A la luz de las pruebas evidentes, 2 principios constituyen la base de la clasificación y el enfoque diagnóstico del síndrome: a) la resistencia a la insulina no interviene sólo en la patogenia, sino también en las variaciones fenotípicas del síndrome⁹⁰, y b) aunque debe considerarse que las pacientes con ovarios poliquísticos y signos clínicos y/o bioquímicos de un exceso de andrógenos presentan SOP, no debe realizarse este diagnóstico en las mujeres oligoovuladoras sin signos de hiperandrogenismo, con independencia de la presencia de ovarios poliquísticos, hasta que se disponga de más datos en esta cuestión¹⁶.

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia del SOP, los proveedores sanitarios deben aumentar sus conocimientos sobre el síndrome. A pesar de las discordancias existentes entre los investigadores, es un hecho bien reconocido que la presentación clínica es el factor definitivo para establecer el diagnóstico. Sólo a falta de signos clínicos suficientes, el clínico con experiencia ha de confiar principalmente en los datos de laboratorio o ecográficos. Esto último sugiere la base del diagnóstico temprano y bien establecido de SOP, que debe tener una gran prioridad para prevenir o eliminar las consecuencias del síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am J Med*. 2001;111:602-6.
3. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots L, Aziz 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;83:3078-82.
4. Diamanti-Kandarakis E, Koulie CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianati TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: a hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4006-11.
5. 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;85:2434-8.
6. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:779-86.
7. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ*. 1986; 293:355-9.

8. Azziz R, Woods K, Reyna R, Key T. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *JCEM*. 2004;89:2745-9.
9. Lo J, Feigenbaum S, Yang J, Pressman AI, Selby J, Go AI. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1357-63.
10. Goodarzi M, Quiñones M, Azziz R, Rotter J, Hsueh W, Yang H. PCOS in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril*. 2005;84:766-9.
11. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:1362-9.
12. King AC, Harris RB, Haskell WL. Effect of recruitment strategy on types of subjects entered into a primary prevention clinical trial. *Ann Epidemiol*. 1994;4:312-20.
13. Azziz R, Sánchez L, Knochenhauer E, Moran C, Lazenby J, Stephens K, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:453-62.
14. Carmina E, Rosato F, Jann A, Rizzo M, Longo R. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2-6.
15. Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women—Marker of the metabolic syndrome. *Maturitas*. 2005;50:331-6.
16. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:781-5.
17. Franks S. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:786-9.
18. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF III, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:14956-60.
19. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1997;12:2641-8.
20. 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.
21. Carmina E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines. *Minerva Gynecol*. 2004;56:1-6.
22. Allemand MC, Tummon IS, Phy JL, Foong SC, Dumesic DA, Session DR. Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound. *Fertil Steril*. 2006;85:214-9.
23. Legro R. PCOS: current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:S101-8.
24. Lam PM, Ma RCW, Cheung LP, Chow CC, Chan JCN, Haines CJ. Polycystic ovarian syndrome in Hong Kong Chinese women: patient characteristics and diagnostic criteria. *Hong Kong Med J*. 2005;11:336-41.
25. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112:504-9.
26. Wijayarathne C, Balen A, Barth J, Belchetz P. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol*. 2002;57:343-50.
27. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots L, Go R, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 2001;75:53-8.
28. Atiomo W, El-Mahdi E, Hardiman P. Familial associations in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;80:143-5.
29. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro R, Ghazzi M. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;90:66-71.
30. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16:263-72.
31. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birth-weight effect. *Clin Endocrinol*. 2001;55:667-72.
32. Barker DJ, Clark PM. Fetal undernutrition and disease later in life. *Ren Reprod*. 1997;2:105-12.
33. Dimartino-Nardi J. Premature adrenarche: findings in prepubertal African-American and Caribbean-Hispanic girls. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88:67-72.
34. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353:2578-88.
35. Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Arch Dermatol*. 1987;123:209-12.
36. Deplewski D, Rosenfield R. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*. 2000;21:363-92.
37. Ehrmann DA. Medical progress: PCOS. *N Engl J Med*. 2005;352:1223-36.
38. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol*. 2003;101:995-1007.
39. Rosenfield RL. Pilosebaceous physiology in relation to hirsutism and acne. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;15:341-62.
40. Souter I, Sánchez LA, Pérez M, Bertolucci AA, Azziz R. The prevalence of androgen excess in women seeking treatment for minimal unwanted hair growth. *Am J Obstet Gyn*. 2004;191:1914-20.
41. Slayden C, Moran W, Sams L, Boots R, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril*. 2001;75:889-92.
42. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:653-8.
43. Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an autosomal dominant disorder. *Am J Med*. 1995;98:S95-8.
44. Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med*. 1999;341:964-73.
45. Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet*. 1994;3:1873-6.
46. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta EI, White D, Wilson H, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocr*. 2003;149:439-42.
47. Olsen EA. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:106-9.
48. Hunter M, Sterrett J. PCOS: it's not just infertility. *Am Fam Phys*. 2000;62:1079-88.
49. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16:1255-60.
50. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*. 1995;10:2107-11.
51. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with PCOS. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:821-6.
52. Strowitzki T, Halser B, Demant T. Body fat distribution, insulin sensitivity, ovarian dysfunction and serum lipoproteins in patients with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16:45-51.
53. Kirchengast S, Gruber D, Sator M. The fat distribution index—a new possibility to quantify sex specific fat patterning in females. *Homo*. 1997;48:285-95.
54. Charnvise K, Weerakiet S, Tingthanatikul Y, Wansumrith S, Chanprasertyothin S, Rojanasakul A. Acanthosis nigricans: clinical predictor of abnormal glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21:161-4.
55. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999;72:915-25.
56. Escobar-Morreale HF, San Millán JL, Smith RR, Sancho J, Witchel SF. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril*. 1999;72:629-38.
57. Azziz R. The time has come to simplify the evaluation of the hirsute patient. *Fertil Steril*. 2000;74:870-2.
58. Bachega TA, Brenha EM, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnold IJ, et al. Variable ACTH-stimulated 17-hydroxyprogesterone values in 21-hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:786-90.
59. Kelestimur F, Sahin Y. Alternate pathway 17,20-lyase enzyme activity in the adrenals is enhanced in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1999;71:1075-8.
60. Erel CT, Senturk LM, Oral E, Colgar U, Ertunçalp E. Adrenal androgenic response to 2-hour ACTH stimulation test in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 1998;12:223.
61. Glinborg D, Hermann AP, Brusgaard K, Hangaard J, Hagen C, Andersen M. Significantly higher adrenocorticotropin-stimulated cortisol and 17 hydroxyprogesterone levels in 337 consecutive, premenopausal, caucasian, hirsute patients compared with healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;90:1347-53.
62. Moran C, Azziz R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001;28:63-75.
63. Glinborg D, Henriksen J, Andersen M, Hagen CI, Hangaard J, Rasmussen E, et al. Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. *Fertil Steril*. 2004;82:1570-9.
64. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB. Female partner. En: World Health Organization manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 40-67.
65. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57:755-67.
66. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, De Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOD. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:811-7.
67. Taylor AE, McCourt B, Martin K, Anderson EJ, Adams J, Schoebfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2248-56.

68. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall HJE, Filicori M, Crowley WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence of partial gonadotrophine desensitization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:165-72.
69. Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasig RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year old adolescents. *Hum Reprod.* 1999;14:2223-9.
70. Carmina E, Rosato F, Maggiore M, Gagliano AM. Prolactin secretion: correlation with the steroid pattern. *Acta Endocrinol.* 1984;105:99-104.
71. Zacur HA, Foster GV. Hyperprolactinemia and PCOS. *Semin Reprod Endocrinol.* 1992;10:236-45.
72. Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, Webb JA, Trainer PJ, Monson JP, et al. How common are polycystic ovaries and the PCOS in women with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:493-500.
73. Kaltsas G, Isidori A, Kola B, Skelly R, Chew S, Jenkins P, et al. The value of the low dose dexamethasone test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2634-43.
74. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Bopari N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116:1413-9.
75. Setji T, Holland N, Sanders L, Pereira N, Diehl A, Brown A. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1741-7.
76. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;122:1649-57.
77. Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83:494.
78. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med.* 1997;126:137-45.
79. Gaemers IC, Groen AK. New insights in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17:268-73.
80. Vgontzas AN, Legro R, Bixler E, Grayev A, Kales A, Chrousos G. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:517-20.
81. Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1175-80.
82. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *Sleep Med.* 2002;3:401-4.
83. Hirschberg AL, Naessen S, Stridsberg M, Bystrom B, Holtet J. Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19:79-87.
84. García-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Veldhuis JD, Barontini M. Amplified and orderly growth hormone secretion in lean adolescence with PCOS. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:207-16.
85. Comim FV, Spritzer PM. Increased growth hormone response to clonidine in nonobese normoinsulinemic patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:108-13.
86. Hara M, Ichikawa K, Minemura K, Kobayashi H, Suzuki N, Sakurai A, et al. Acromegaly with polycystic ovaries, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a case report. *Endocr J.* 1993;40:207-11.
87. Fox R, Wardle PG, Clarke L, Hull MG. Acromegaloid bone changes in severe polycystic ovarian disease: an effect of hyperinsulinaemia? Case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98:410-2.
88. Capeau J, Magre J, Lascols O, Caron M, Bereziat V, Vigouroux C, et al. Diseases of adipose tissue: genetic and acquired lipodystrophies. *Biochem Soc Transplant.* 2005;33:1073-7.
89. Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20:63-72.
90. Legro RS, Castracane VD, Kaufmann RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:141-54.

Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico (SOP)

PREVALENCIA, DEFINICIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más prevalente de las mujeres premenopáusicas. Las intensas investigaciones realizadas han contribuido a la expansión de los conocimientos científicos sobre esta misteriosa entidad clínica y han aclarado nuevos aspectos acerca de su complejidad, que han planteado nuevos dilemas a los expertos. En el contexto de una literatura médica que se expande sin cesar, es importante considerar cuidadosamente los datos que ésta aporta, con el fin de elaborar gradualmente un enfoque clínico objetivo hacia el síndrome. Uno de los principales temas sin resolver es su definición, que sigue siendo una diana móvil, a pesar de las 2 grandes reuniones internacionales sobre el SOP que se han celebrado en la última década. En este capítulo se realiza un esfuerzo para ofrecer una actualización de los temas polémicos sobre la prevalencia y la definición del SOP, así como una visión global del cuadro clínico de este síndrome polimorfo.

Palabras clave: SOP. Prevalencia. Definición. Enfoque clínico.

Prevalence, definition and clinical manifestations of polycystic ovary syndrome

E. DIAMANTI-KANDARAKIS AND C. CHRISTAKOU

First Department of Medicine. Endocrinology Section. Laiko Hospital. Medical School of University of Athens. Athens. Greece.

PCOS is the most prevalent endocrine disorder of premenopausal women. The intensified research has contributed to the expansion of scientific knowledge regarding this mysterious clinical entity and elucidated new aspects of its complexity posing new dilemmas to experts. In the context of constantly expanding literature, it is important to consider carefully the data that are provided by the medical literature in the field, in order to gradually create an evidence-based clinical approach to the syndrome. One of the main unsolved issues is the definition of the syndrome, which remains a moving target despite two major international conferences held on PCOS, during the last decade. In this chapter an effort is made to give an update of the controversial issues of the syndrome regarding the prevalence and the definition and also to overview the clinical picture of this multifaceted syndrome.

Key words: PCOS. Prevalence. Definition. Clinical approach.

INTRODUCTION

PCOS is a heterogeneous disorder bearing long-term reproductive and metabolic sequelae. A great scientific race of experts around the world is in progress aiming to define the syndrome. However, the controversy remains unsolved.

The 1990 NIH diagnostic criteria were an important first stride towards clarifying the syndrome. The following diagnostic criteria were put forth: clinical or biochemical evidence of hyperandrogenism and chronic anovulation, after the exclusion of other disorders.

However, it was apparent that certain phenotypes were not included, particularly those with ultrasonographic findings compatible with polycystic ovarian morphology.

This was of great concern to many investigators around the world and led to a consensus workshop of experts that was held in Rotterdam¹, where new diagnostic criteria were established and declared as follows: 1) Oligo – or anovulation, 2) clinical and/or biochemical hyperandrogenism and 3) Polycystic ovaries in the ultrasonography. 2 of the 3 above mentioned characteristics are required for the diagnosis, with the concomitant exclusion of other androgen excess disorders.

Correspondence: Dr. E. Diamanti-Kandarakis.
First Department of Medicine. Endocrinology Section. Laiko Hospital. Medical School of University of Athens. 17 Agiou Thomas St, GR-157 27 Goudi. Athens, Greece.

It is clear from both proposed definitions that PCOS remains a diagnosis of exclusion. It is now recognized that women with regular cycles and hyperandrogenism and/or polycystic ovaries (PCO) may have PCOS². Moreover, the phenotype of anovulatory women without clinical or biochemical hyperandrogenism, which is at the core of the current controversy, is included in the spectrum of PCOS, according to Rotterdam criteria¹. Post Rotterdam workshop it became more apparent that the revised guidelines reinforced the notion that PCOS is a heterogeneous and polyprismatic condition.

PREVALENCE OF PCOS

The introduction of new diagnostic guidelines has altered PCOS classification. Five major studies have been executed during the last eight years regarding the prevalence of the syndrome in the general population and the diagnosis of PCOS was based upon NIH criteria. Although the data are scarce, there is an agreement that the prevalence of PCOS is approximately 6-7% in the general population. Furthermore, the clinical significance and the prevalence of the new phenotypes that emerged is not known as yet.

The first study, that addressed the prevalence of PCOS, was conducted by Knochenhauer et al³ in 1998. He determined the prevalence of PCOS in a prospective study of 369 women of reproductive-age (174 white and 195 black), examined for employment at the University of Alabama in Birmingham. To minimize treatment bias, all women regardless of hormonal therapy, hysterectomy or oophorectomy were included. According to the authors, this was important, as PCOS may predispose to the use of hormonal therapy and/or to surgical hysterectomy or castration. Of the 277 women consenting to a history and hormonal evaluation (75.1% of the studied population), 4.0% were diagnosed with PCOS, as defined by NIH criteria. However, this study was biased and underestimated the prevalence of PCOS, as circulating androgen levels were not measured in women already receiving hormonal therapy (25% of subjects) and clinical hyperandrogenism was partially determined by considering merely the presence of hirsutism. Acne and androgenic alopecia, which are also signs of hyperandrogenism, were not included. Alternatively, the authors may have over or underestimated the prevalence of PCOS by not being able to consider those women who refused to participate further in the study.

Two subsequent studies^{4,5} provided estimates of prevalence rates, that are more compatible with the internationally established prevalence of PCOS.

Diamanti-Kandarakis et al⁴ published a year later, a prospective study in an ethnically homogenous population of 192 Greek premenopausal women living on the island of Lesbos. Hormonal profile was assessed by measuring free testosterone (FT). The prevalence of PCOS, defined by the presence of oligomenorrhea and biochemical hyperandrogenism (FT $\geq$ 95th percentile of the normal women) was estimated to be 6.77% (13 women out of 192). Despite the fact that a limitation of this study was the recruitment methodology, this might have been compensated because only women with biochemical hyperandrogenism were included, so idiopathic hirsutism was excluded.

In another study, Escobar-Morreale et al⁵ estimated the prevalence of the polycystic ovary syndrome (PCOS) according to NIH criteria, in a population of 154 Caucasian female blood donors of reproductive age. This investigator demonstrated a 6.5% prevalence of PCOS. Androgen levels were measured in the majority of women participating in the study and women on hormonal therapy were included.

This might be a limitation of the study, since clinical and/or biochemical hyperandrogenemia could have been overlooked at that stage during the study.

Another investigator from Europe, Michelmore et al⁶ examined a population consisting of 230 women aged 18-25 yr, who were recruited from two universities and two general practice surgeries in Oxford, United Kingdom via a letter with information sheets for participation in "a study of women's health issues". Women taking hormonal therapy were also included (approx. 50% of the total number of participants). Irregular cycles were strictly considered as those which were less than 21 or more than 35 days or with more than a 4 day variation between cycles. Women participating in the study were fully aware that a transabdominal ultrasound scan would be performed. Notably, this was the first study that included an ultrasound examination of the ovaries, although it was conducted prior to the establishment of the Rotterdam criteria. In addition, Michelmore et al studied the youngest population (18-25 year old) compared to the other studies, where women from the whole premenopausal age group (18-45) participated. The diagnosis of polycystic ovaries was based on the criteria of Adams et al⁷ (a polycystic ovary is one which contains in one plane at least 10 follicles 2-8 mm arranged peripherally or scattered throughout an echodense stroma). It is noteworthy that the inclusion of a pelvic ultrasound scan could be of interest to women experiencing menstrual problems resulting in preferential volunteering of women with menstrual irregularity. Therefore, it has to be considered that the prevalence rate for polycystic ovaries in this study might be overestimated. In this study, the prevalence was determined as low as 8% or as high as 26%, depending on the diagnostic criteria, either strictly determined by NIH or applying a broader definition. This great range of estimated prevalence rates reflects the fact that women with other characteristics besides those, that are strictly determined by the guidelines (either by the NIH or by the Rotterdam criteria), were included as PCOS individuals.

In 2004, the investigators from the University of Alabama⁸, reconducted and estimated the rate of the syndrome, after modifying the methodology of determining the group of women that were considered as PCOS individuals. The PCOS cohort among a sample of 400 unselected premenopausal women seeking a pre-employment physical examination accounted for the 6, 6% of the study population. This cumulative rate also included women with possible PCOS defined, when the evaluation was not complete or was unavailable, but the clinical phenotype was otherwise suggestive of the disorder. The estimated rate of 6.6% reported by this study is 65% higher than the rate reported previously by the same investigators studying 277 consecutive unselected women (i.e., 4%)³. Although the number of subjects that participated in the second study by Azziz⁸ was larger, it was not large enough to justify the alteration of the estimated prevalence to that degree. According to our opinion, the major difference lies upon the fact that in the second study possible PCOS together with confirmed PCOS cases were also included.

Remarkably, in the aforementioned studies^{3,4,5,8} apart from the study of Michelmore⁶, diagnosis of PCOS confirmed to the NIH criteria, and, hence, an transabdominal ultrasound was not required. Consequently, the two additional phenotypes introduced by Rotterdam were not included in any of the available studies potentially 'narrowing' the estimates of the prevalence rates.

When an inconsistent methodology was employed in the only retrospective study regarding prevalence, that is available in the current literature, the outcoming prevalence rate of PCOS among the general female population was signifi-

cantly different. In particular, Lo et al⁹ performed a study in reproductive aged women receiving health care in northern California. After excluding 182 women who met exclusion criteria, the final PCOS cohort in this study consisted of 12,734 women, who had received at least one outpatient diagnosis of PCOS during the study period. From these women, 92% had also received at least one other additional diagnosis supportive of PCOS during the same period (diagnoses indicative of both clinical hyperandrogenism and anovulation or diagnoses of either hyperandrogenism or anovulation). In this study, the group of women declaring or "appearing" as PCOS individuals were segregated from a considerably large, community-based and ethnically diverse population. The percentage of this group among the total number of female participants was considered equivalent to the prevalence of the syndrome yielding a rate of 2.2%, which was significantly different from the generally approved PCOS prevalence rate of 7%.

Although, this may be currently the largest contemporary sample of women with diagnosed PCOS, the study of Lo⁹ had several limitations. The reliance on diagnosis of PCOS conferred to some extent by non specialists raises the likelihood of the incomplete ascertainment of cases. There may also exist significant variability in the diagnosis and the evaluation across time and depending on the type of outpatient medical clinic, especially given the alterations in PCOS criteria, both nationally and internationally, during the study period. In addition, as recognized by the author, this study lacked complete data on certain demographic and clinical characteristics, including race/ethnicity and BMI.

In another study¹⁰ published last year the estimated prevalence of PCOS among Mexican women of childbearing age was reported to be as high as 13%, that is double the reported prevalence in Caucasians^{4,5}. Given that Mexican Americans as a whole have a greater degree of insulin resistance than whites¹¹, this could be an intensifying or unveiling factor of PCOS, so such data cannot be extrapolated to the general population.

With the view to comparing the studies reviewed above and interpreting the available data (table 1), several points should be noticed.

Firstly, estimates of the prevalence of PCOS are greatly dependent upon the nature of the study population and the recruitment methodology that is applied¹². Two of the five currently available studies^{4,6} have based their estimates on subjects, who were recruited through the promise of a health evaluation potentially posing a factor of bias towards disease-carrying individuals. In this context, it is noteworthy that the inclusion of a transabdominal ultrasound in the study information of Michelmores et al⁶ could result to an overestimated prevalence rate of PCOS, as already mentioned. Additionally, the selection of younger women during the recruitment process and the restriction of the age group of the women studied without older premenopausal individuals being included could alter the results. For exam-

TABLE 1. Studies of prevalence

Year	Investigators	Prevalence
1998	Knochenhauer, Key, Kahsar-Miller, Waggoner, Boots, Azziz. University of Alabama, Birmingham	4%
1999	Diamanti-Kandarakis, Kouli, Bergiele, Filandra, Tsianateli, Spina, Zapanti, Bartzis. University of Athens, Greece	6.77%
1999	Michelmores, Balen, Dunger, Vessey. Oxford University, United Kingdom	8% or 26%
2000	Asuncion, Calvo, San Millan, Sancho, Avila, Escobar-Morreale. Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain	6.5%
2004	Azziz, Kesslie, Woods, Reyna, Key, Knochenhauer, Yildiz. University of Alabama, Birmingham and Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey	6.6%
2005	Lo, Feigenbaum, Yang, Pressman, Selby, Go. University of California at San Francisco, San Francisco, California	2.2%
	Goodarzi, Quiñones, Azziz, Rotter, Hsueh, Yang. UCLA Medical Center/Cedars-Sinai Mexican-American Coronary Artery Disease (MACAD) Project, Cedars-Sinai Medical Center, UCLA Medical Center, Los Angeles	13%*

*This prevalence rate regards the ethnic group of Mexican-Americans.

ple, Michelmores et al⁶ was the only one who studied women, who did not exceed the 25th year of age.

Moreover, the prevalence rates that are obtained from several studies may present deviations because of the lack of uniformity in the diagnostic criteria implemented. Specifically, in the study of the Greek Population the definition of PCOS did not include women with clinical hyperandrogenism and oligomenorrhea but with normal levels of testosterone. Moreover, the methodology applied to reach the diagnosis of the disorder presents significant variations between different studies. As we have already discussed, a pertinent example of these variations comes from the comparison of the two studies^{3,8}, which were performed by the same investigators in the University of Alabama. Another parameter to be considered is that all studies were prospectively designed with the exception of the last study of Lo et al⁸ rendering the latter incomparable with the others. Furthermore, differences between the aforementioned studies regarding the clinical features or signs that were classified within the normal range or were considered to be abnormal should be noticed. Particularly, there are discrepancies between the investigators with regard to the definition of menstrual irregularity (in the study of Michelmores et al⁶, menstrual irregularity was more strictly determined, as mentioned above) and the identification of clinical hyperandrogenism (some investigators took into account merely hirsutism, i.e. Knochenhauer³, while others considered also acne as an indicator of clinical hyperandrogenism⁵).

In addition, it is important to mention that biochemical hyperandrogenism was not defined on the same basis in all studies. In particular, Knochenhauer³ and Escobar⁵ measured all known serum androgens, whereas in the study of Diamanti-Kandarakis⁴ only a measurement of free testosterone was obtained.

Another limitation biasing the comparison of the results deriving from different studies is the inclusion or not of women under hormonal treatment, which may have further implications for the clinical presentation and the laboratory findings of the study population.

Finally, a common drawback that renders under scrutiny the prevalence rates, which have been estimated until now, is that in all cases the status of ovulation has been merely extracted from the menstrual history and was not confirmed by the measurement of progesterone levels during the luteal phase.

Notwithstanding the several limitations, the studies, which applied more consistent diagnostic criteria and included rather purified study populations appear to provide quite close prevalence rates ranging from 6.5 to 6.7%, independently of ethnicity, race, degree of obesity and the type of clinical manifestation.

The newly introduced criteria for the diagnosis of PCOS have led also to significant modifications in the diagnosis of other hyperandrogenic disorders and consequently, have altered the relative prevalence rates of PCOS and other clinical entities of androgen excess. This motivated several investigators to focus their studies on well characterized populations of women sharing features of androgen excess and to determine the distribution of the causes of hyperandrogenism in these relatively uniform populations. Such data are mainly extracted from two recent studies.

Azziz et al¹³ studied prospectively 873 patients with presenting symptoms of androgen excess. PCOS accounted for approximately 80%, idiopathic hirsutism (IH) for 5%, HAIRAN syndrome (hyperandrogenism, insulin resistance, acanthosis nigricans) for approximately 3%, non classic adrenal hyperplasia for 1.5% of patients and finally, androgen secreting neoplasms were diagnosed in approximately one of 500 patients. Importantly, in this study a proportion of the studied patients, which accounted for approximately 7% of the study population, presented an intermediate phenotype with hirsutism and hyperandrogenemia, but normal ovulation. This clinical phenotype represents a diagnostic conundrum. However, since this category of patients is not consistent with any of the known PCOS subtypes, it has been considered by some investigators as a transition form to PCOS rather than a stable phenotype. Nevertheless, this is an area of uncertainty.

In Palermo, in a larger study conducted by Carmina et al¹⁴ 1226 women presented with clinical hyperandrogenism and anovulation was confirmed with serum progesterone levels. The percentage of PCOS was estimated to be 72.1% of the total number of patients with androgen excess disorders; specifically, 56.6% of all patients had PCOS according to NIH criteria (classic PCOS), and the Rotterdam consensus added an additional 15.5% of the study population, that was classified as mild ovulatory PCOS (women with hyperandrogenism and polycystic ovarian morphology, but normal menses). Idiopathic hyperandrogenism, idiopathic hirsutism and non classic adrenal hyperplasia were estimated to be less prevalent with rates 15.8, 7.6 and 4.3%, respectively.

Both studies agree that PCOS is the most prevalent androgen excess disorder. However, the discrepancies between the estimated relative prevalence rates of PCOS could be due to the different selection criteria of patients, since the study of Carmina¹⁴ included purely patients with clinical hyperandrogenism (hirsutism, acne, alopecia), while Azziz¹³ included additionally patients presenting with menstrual disturbances or ovulatory dysfunction, independently of clinical hyperandrogenism. Furthermore, in the study of Carmina¹⁴, serum insulin was not measured and, consequently, the prevalence of HAIRAN syndrome was ignored and some patients were probably misclassified as having another androgen excess disorder.

PCOS was considered as a disorder of premenopausal women but that notion is fading. It is accepted that the consequences of the polycystic ovary syndrome are extended beyond the reproductive age and the disorder is present from birth to senescence. However, there are limited data in the literature regarding the prevalence of the syndrome in post-menopausal women. In a study conducted by Margolin et al¹⁵, among 104 women attending post-menopausal clinics, 6.7% were diagnosed with PCOS.

Since the prevalence of PCOS in postmenopausal women is closed to the prevalence as in women of reproductive age,

it is confirmed that PCOS is a common disorder throughout the woman's life cycle. However, it is noteworthy, that the dominant distressing clinical problems, the consequences and the therapeutic approach vary according to the age of women affected by the syndrome.

DEFINITIONS

The replacement of NIH criteria with the Rotterdam criteria for defining PCOS has been considered premature on the one hand, but on the other hand as a significant advance in recognizing the broad spectrum of the syndrome. The predominant difference between the guidelines proposed by the two conferences is the inclusion of polycystic ovarian morphology, as part of the criteria. The new phenotypes that emerged from Rotterdam workshop, in May 2003, have raised more questions in clinical research and emphasised the controversies, whether the combinations of different stigmata of the syndrome have different metabolic and reproductive impact on the affected subjects. The clinical significance, the long-term sequelae of the newly introduced phenotypes and their prevalence in PCOS population is under scrutiny, because large samples of ethnical and race homogeneous population are still lacking.

The current status of dissension among endocrinologists is clearly stated by three experts in the field in their controversy issues published recently.

Azziz¹⁶ notes that the Rotterdam 2003 criteria did not replace, but rather expanded the NIH 1990 criteria, because all women diagnosed by the NIH 1990 criteria would also meet the Rotterdam definition. Two additional phenotypes are now classified as PCOS, including women with 1) polycystic ovaries and clinical and/or biochemical evidence of androgen excess, but without ovulatory dysfunction, and 2) polycystic ovaries and ovulatory dysfunction, but without hyperandrogenemia and/or hirsutism (i.e. no signs of androgen excess). Azziz demonstrates his scepticism with a feeling that Rotterdam criteria may mislead specialists to look at one end of a spectrum that is in reality affected from another disorder, such as 21-hydroxylase-deficient non-classical congenital adrenal hyperplasia, bulimia, Cushing's syndrome.

Franks¹⁷ has expressed his advocacy of the Rotterdam guidelines. In his relevant article, he pointed out that the possibility of misdiagnosing an amenorrhoeic woman with polycystic ovaries in ultrasound due to other non-PCOS disorders as suffering from PCOS should not be an issue because these non-PCOS endocrine disorders come under the heading of those that should be excluded by both the NIH and the Rotterdam definitions. Furthermore, according to Franks the broadening of PCOS spectrum endorsed by the Rotterdam conference is supported by the available studies of familial clustering and associations of PCOS¹⁸⁻²⁰.

Representing a more critical approach to the new guidelines, Carmina²¹ delineated that the broader spectrum of PCOS, as defined by the revised guidelines, encompasses patients with hirsutism (considered as a clinical form of hyperandrogenism), normal androgen levels, normal ovulatory cycles but with polycystic ovaries, who have often been considered as having idiopathic hirsutism in the past. While this may be, the author emphasized the need to adopt stricter criteria for the sonographic diagnosis of polycystic ovaries, at least in these borderline groups. The implementation of well-established ultrasonographic criteria may be an efficient way to merge opposing sights. As proposed by Carmina²¹, in such patients and in other borderline groups (for example ovulatory hyperandrogenic patients), the presence of increased ovarian size and changes in both ovaries may be needed for diagnosis.

With a view to proposing a definition for polycystic ovarian morphology that complies with the diagnosis of PCOS more accurately, Allemand et al²² demonstrated that a mean follicular number per ovary (FNPO) equal or over 20 by 3D intravaginal ultrasound has 100% specificity in identifying polycystic ovarian morphology. The number of follicles proposed as a diagnostic threshold by Allemand²² is greater than that suggested by the Rotterdam Consensus Workshop. Thus, a threshold of ≥ 20 mean FNPO on 3D intravaginal ultrasound may be appropriate to minimize false-positive findings of polycystic ovaries.

Despite the conflicting suggestions by different investigators, there is agreement that additional research is urgently required, in order to characterize the phenotypes and the associated morbidities of PCOS. The overall adoption of Rotterdam criteria or, in other words, the establishment of polycystic ovarian morphology on ultrasound as a surrogate marker of PCOS with equal diagnostic specificity or sensitivity to hyperandrogenism and chronic anovulation seems to be precocious.

CLINICAL DIAGNOSIS

It should be emphasized that PCOS diagnosis is an exclusion diagnosis and each health provider in this field should primarily exclude other, although rarer, androgen excess disorders, which might be life threatening. Furthermore, most clinicians would agree that PCOS could be clearly a clinical diagnosis based upon chronic anovulation and clinical hyperandrogenism using either NIH or Rotterdam criteria. However, the additional laboratory findings regardless of the limited accuracy of androgen assays are deemed to contribute to the confirmation of clinical diagnosis.

Medical history

The medical history is of great importance in the clinical diagnosis of PCOS and the specialist has the ultimate duty to identify every aspect that is indicative or strongly suggestive of the diagnosis of PCOS.

Firstly, the endocrinologist should focus on the description of the woman's menstrual cyclicity (the frequency and the duration of menstrual bleeding). Chronic anovulation most often manifests as oligomenorrhea (fewer than nine menses per year) or amenorrhea. 70% of PCOS women report menstrual dysfunction²³. Most women with the syndrome experience menarche at a normal age but have irregular menstrual periods that gradually become more abnormal, rarely leading to amenorrhea. Primary amenorrhea is even more unusual. It has been considered that confirmation of anovulation with progesterone levels less than 3 ng/ml in days 21-23 of two consecutive cycles might be justified.

Moreover, ethnicity is additional information of the medical history that should not be ignored, in view of the deviations between the prevalence rates among different races. For example, the syndrome is more prevalent in several geographic areas, such as Mexico¹⁰. Additionally, the ancestry may confer a propensity to specific clinical presentations of PCOS. For example, in a cohort of Chinese women studied by Lam et al, almost all women with PCOS reported menstrual disturbances, while less than half had clinical or biochemical evidence of hyperandrogenism²⁴. Conversely, in the Turkish general female population hirsutism is frequently encountered²⁵. Furthermore, women in other geographic areas, like South Asia, are known to be more insulin resistant compared to Caucasians²⁶.

Family history

The family history represents another significant component of the medical history. Given that the familial clustering of PCOS is well documented^{27,28}, the presence of one at least first degree relative suffering from PCOS corroborates the diagnosis of PCOS. Five years ago Kahsar-Miller et al²⁷ from the University of Alabama demonstrated his view that the positive family history appears to be the most informative risk factor for the development of PCOS. Subsequent identification of specific clinical, biochemical, and/or molecular risk factors for PCOS may increase the predictive value of a positive family history, facilitating the study of the developmental aspects of the disorder and helping to select those individuals who may be candidates for early therapeutic intervention.

In addition, the physician should give special emphasis regarding the history of type 2 diabetes mellitus in the patients' family, because it represents a factor that augments the risk to develop impaired glucose tolerance (IGT) and type 2 diabetes mellitus in PCOS women^{28,29}.

Furthermore, in terms of inherited features potentially associated with PCOS, a study including 217 women with and without PCOS²⁸ demonstrated a positive association between PCOS and a positive family history of breast cancer and heart attacks. More studies are required to confirm such findings and determine the factors that explain these associations.

PCOS in adolescence

The symptoms of PCOS often date from adolescence and it is not surprising that polycystic ovaries are commonly found in teenagers with menstrual disturbances and/or hirsutism³⁰. A clue that should not escape evaluation is the presence of premature pubarche. Ibanez et al³¹ has shown that young girls with precocious puberty are at increased risk of developing PCOS, particularly if they were of low birth-weight³². African-American and Caribbean-Hispanic girls with premature adrenarche are frequently obese with marked hyperandrogenism, signs which correlate with the degree of insulin resistance (i.e. those girls who are obese and insulin resistant tend to have higher levels of adreno-corticotrophic hormone-stimulated androgens). Preliminary data regarding long-term follow-up of girls with premature adrenarche indicate that those girls who remain obese in adulthood are at risk of developing polycystic ovary syndrome³³.

Clinical features of PCOS

Cutaneous manifestations

Hirsutism. Hirsutism comprises one of the prominent complaints of the patient and it should be considered as one of the primary targets of clinical examination, because it appears to be the most reliable predictor of hyperandrogenemia. The clinical assessment of the degree of hirsutism, the pace of development and the pattern of hair growth have further implications with respect to the cause of hirsutism³⁴. Hirsutism is defined as the presence of terminal (coarse) hairs in females in a male-like pattern, affecting between 5% and 15% of women, depending on definition³⁵. The extent and the degree of hair growth in the most androgen sensitive areas are quantified by the Ferriman-Gallwey scale³⁶. The rationale for the establishment of this scoring system was the elimination of the objectivity of the clinical evaluation of hirsutism. A score of 6 or more is the diagnostic threshold for hirsutism internationally³⁴. Broad differences have been noted between plasma free testosterone, which correlates best with hirsutism, and the growth of androgen-sensitive hair. It is well recognized that

there is wide end-organ pilo-sebaceous sensitivity to the effect of elevated free testosterone in the development of hirsutism, acne and alopecia in hyperandrogenic women³⁶⁻³⁸. 70-80% of patients with androgen excess display hirsutism¹³. Conversely, not all hirsute patients have evidence of detectable androgen excess, as 5-15% of these women have "idiopathic hirsutism," with normal ovulatory function and androgen levels³⁹. Other investigators have also provided evidence highlighting that the clinical assessment of hirsutism should be prudent. Remarkably, hirsutism must be distinguished from hypertrichosis — generalized excessive hair growth that occurs as the result of either heredity or the use of medications such as glucocorticoids, phenytoins, minoxidil, or cyclosporine. Hypertrichosis, in which hair is distributed in generalized, nonsexual pattern, is not caused by androgen excess (although hyperandrogenism may aggravate this condition).

Interestingly, in a study⁴⁰ of women with minimal unwanted hair growth, defined as a modified Ferriman-Gallwey equal or less than 5, it was shown that females with that phenotype should undergo pre-emptive endocrinological evaluation, because approximately 50% of subjects demonstrate an androgen excess disorder and half of them PCOS⁴⁰. Additionally, eumenorrhoea does not preclude an underlying androgen excess disorder and ovulatory function should be assessed in these women⁴⁰.

In the progression of physical examination (table 2), the presence of acne and of androgenic alopecia corroborates the suspicion or evidence of hyperandrogenism associated with the PCOS or other underlying causes.

Acne. The presence of acne is also considered to be a potential marker for hyperandrogenism, although studies are somewhat conflicting regarding the exact prevalence of androgen excess in these patients. The characterization of acne as mild, moderate or severe does not have further clinical importance, because there is no evidence that it is associated with the severity of hyperandrogenemia³⁵, as confirmed also by Slayden et al⁴¹. In this study, in 30 consecutive unselected women presenting with acne but without hirsutism, hyperandrogenemia was detected in 63% of the patients studied. There did not appear to exist any association between the severity of acne and the degree of hyperandrogenemia.

Androgenic alopecia. The sole presence of androgenic alopecia as an indicator of hyperandrogenism has been less well studied. The genetic predisposition to alopecia is still poorly understood. However, the pattern of inheritance is considered to be polygenic with variable penetrance. It is likely that the penetrance is greatly determined by the height of the plasma androgen level. A common genetic defect has been suggested to cause male-pattern baldness in men and polycystic ovaries in women⁴²⁻⁴⁵. In a recent study published by Cela et al⁴⁶ women with androgenic alopecia were found to present a higher prevalence of polycystic ovaries (PCO) and hirsutism than the control population (PCO: 67% versus 27%, and hirsutism 21 versus 4%, in the group of women with alopecia and in the controls, respectively). In female

pattern alopecia, hair thinning typically begins with involvement of the crown of the scalp (rather than the vertex and bifrontal areas as in men) and may become fairly diffuse. It is noteworthy to underline the "Christmas tree" like pattern of hair thinning in mild-pattern alopecia and the Ludwig patterns of alopecia in women extending from mild to more severe alopecia. An early finding in female-pattern alopecia is the irregularity of the borders of the part⁴⁷.

Virilization. Patients with PCOS rarely exhibit abnormal secondary sexual characteristics and signs of virilization such as clitoromegaly, deepening of the voice, temporal balding or masculinization of body habitus⁴⁸. However, the presence of these clinical signs should lead to extensive investigation for an abnormal source of androgen excess.

Metabolic manifestations

Obesity-overweightness. Furthermore, focusing on the body composition of women with PCOS several observations ensue. Overweightness and obesity—defined as a body mass index within the range of 25-39.99 kg/m² (mild: 25-29.99 and severe: 30-39.99 kg/m²) and of more than 40 kg/m², respectively, have been shown by several investigators to be more prevalent in women with PCOS and to be associated with hyperinsulinemia and insulin resistance⁴⁹. Surprisingly, in some countries, obesity appears to be less common in women with PCOS. For instance, in the United Kingdom, a large case series⁵⁰ of over 1700 women reported a high percentage of nonobese women with PCOS (80%). Although these case series are not representative population samples, they suggest a less obese PCOS phenotype compared to that commonly encountered in the United States³. Both lean and obese women with PCOS display central or android pattern of fat distribution, which is characterized by an increased waist to hip ratio⁵¹. This visceral distribution of adipose tissue can be inferred clinically by a waist to hip ratio of > 0.85⁵². In the study of Kirchengast et al⁵³, the fat distribution patterns of only 30% of lean PCOS women were classified as gynoid with a fat distribution index (FDI) below 0.9, as defined by the same author⁵³, while 50% corresponded to the definitions of android fat distribution (FDI > 1.1)⁵³. The lean controls exhibited exclusively a gynoid type of fat distribution⁴⁹.

Acanthosis nigricans. Acanthosis nigricans is another clinical feature of PCOS women that is considered as a hallmark of insulin resistance, tightly bound with the pathophysiology of the syndrome. The term "syndrome X" refers to the constellation of laboratory and clinical findings associated with hyperinsulinism stemming from insulin resistance⁵⁴. Such findings include obesity, acanthosis nigricans, glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia with reduced HDL and elevated LDL, cardiovascular disease and PCOS⁵⁴.

We have already emphasized that the PCOS diagnosis is predicated on the exclusion of other androgen related disorders. By virtue of this prerequisite, the clinician has to confirm that none of the other, potentially, life threatening disorders underlies.

Differential diagnosis

The clinician commonly has to tackle with the problem of differential diagnosis between the late onset or nonclassic 21-hydroxylase deficient adrenal hyperplasia (NCAH) and PCOS. The diagnostic answer can be determined by measuring a basal morning 17-hydroxyprogesterone level, with cut-off values ranging between 1.5-2 ng/nl⁵⁵. Testing of

TABLE 2. Clinical manifestations of PCOS

Skin manifestations	Metabolic manifestations
Hirsutism	Obesity
Acne	Overweightness
Androgenic alopecia	
Acanthosis nigricans	

ACTH is recommended, when basal 17-OHP is elevated⁵⁶⁻⁵⁸ (Synacthen 250 µg iv). In this context, there is compelling evidence that PCOS patients present higher ACTH- stimulated 17-OHP responses than controls. Because 17-OHP is produced in both ovaries and adrenals, elevated basal 17-OHP concentrations can be caused either by ovarian androgen production or by adrenal hyperresponsiveness⁵⁹⁻⁶³.

The initial screening in women presenting with oligo/ovulation may also include the assessment of serum FSH and E₂ levels to exclude hypogonadotrophic hypogonadism (i.e., central origin of ovarian dysfunction) or premature ovarian failure characterized by low E₂ and high FSH concentrations, according to World Health Organization (WHO) classification⁶⁴. PCOS is considered as a part of the spectrum of normogonadotropic normo-estrogenic anovulation⁶⁵. It should be emphasized, however, that serum LH concentrations are frequently elevated in these patients⁶⁶⁻⁶⁸.

The routine measurement of prolactin (PRL) in the evaluation of hyperandrogenic patients should be performed to exclude hyperprolactinemia, with a caveat that many hyperandrogenic patients may have PRL levels in the upper normal limit or slightly above normal⁶⁹. Although up to 22 percent of women with polycystic ovary syndrome may have mildly elevated prolactin levels⁷⁰, profound hyperprolactinemia should be investigated further. Such elevations may be explained by prolonged estrogen stimulation in anovulatory subjects⁷¹.

Finally, syndromes of severe insulin resistance (e.g., the hyperandrogenic-insulin resistant-acanthosis nigricans, or HAIRAN, syndrome), Cushing's syndrome⁷², androgen-secreting neoplasms⁷³, or administration of high-dose exogenous androgens should be excluded, if clinically suspected.

An overnight dexamethasone suppression test should be performed in women with physical features of cortisol excess, such as hypertension, central obesity, facial plethora, easy bruising, striae, proximal muscle weakness and/or increased cervicodorsal-supraclavicular fat. For this test, 1 mg of dexamethasone is administered orally at 11 p.m., and serum cortisol measurements are taken at 8 a.m. in the following morning. Serum cortisol levels below 2 µg/dl renders the diagnosis of Cushing's syndrome unlikely⁴⁸.

Furthermore, although serum testosterone levels may be mildly to moderately elevated in women with polycystic ovary syndrome, mean levels of testosterone exceeding the range of 150-200 ng/dl in three separate serum measurements infer the diagnosis of virilizing tumors⁴⁸. In particular, a virilizing tumor should be suspected, when hirsutism is rapidly progressive⁴⁸. Consideration should also be given to measuring dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels, in order to rule out an adrenal androgen secretive malignancy in women with rapidly progressive hirsutism. DHEAS levels above 700 µg/dl in premenopausal women are strongly suggestive of an adrenal tumor⁴⁸.

In a relevant study, Kaltsas et al⁷³ studied 211 women with nontumorous hyperandrogenism, with respect to the degree of testosterone suppression during a 48 h low dose dexamethasone suppression test (LDDST) and compared them to 17 patients with histologically proven ovarian or adrenal androgen secreting tumors. The combination of an elevated-although, usually marginally-basal serum testosterone and a less than 40% suppression of serum testosterone during the LDDST offered the highest sensitivity and specificity (100% and 88%, respectively) for distinguishing tumorous from nontumorous hyperandrogenism⁷³. In addition, 95% of the patients with nontumorous hyperandrogenism, who failed to achieve adequate androgen suppression after the 48h LDDST, normalized their elevated androgens after receiving a 4 week-treatment with glucocorticoids.

Miscellaneous disorders

PCOS and insulin resistance, which is regarded as the cornerstone of the syndrome's pathophysiology, seem to have a devastating impact on a complex of organs justifying the characterization of PCOS as a multisystem disorder. In this context, several miscellaneous aberrations have been reported in the recent literature. However, the pertaining bibliographical data are scanty.

Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease

Two are the main pathologies that may be attributed to a pathophysiologic interplay between the liver and the distorted action of insulin: Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). NAFLD is characterized by the accumulation of fat in the liver occurring in the absence of other causes, such as alcohol intake. NASH, part of the spectrum of NAFLD, is characterized by steatosis, ballooning degeneration of hepatocytes and fibrosis. Patients with NASH are at a markedly increased risk of cirrhosis and liver-related death, with rates of 25 and 10% over 10 yr, respectively⁷⁴. In a retrospective study⁷⁵ addressing the prevalence of abnormal aminotransferase activity, in the absence of other causes in the cohort of PCOS, elevated aminotransferases were noted in 15% of young patients and liver biopsy demonstrated NASH, with fibrosis in 100% of the patients with persistently elevated aminotransferases (more than 60 U/l). Another significant observation was the improvement in aminotransferase activity through lifestyle modifications, as well as metformin therapy, even in women with biopsy-documented NASH.

Notwithstanding these limitations and considering the concordant data from previous studies^{76,77}, abnormal aminotransferase activity appears to be relatively common in women with PCOS and to be associated with high triglycerides, low HDL, and elevated fasting insulin levels. Thus, these characteristics may help to identify PCOS women who are at increased risk of fatty liver disease. In addition, although NASH is typically diagnosed in individuals between 41 and 60 yr old⁷⁸, the PCOS women in this study were diagnosed in their 20s and 30s. The young age of many women with PCOS, and the relatively advanced stage of NASH seen on the biopsies of these patients, suggests that the evaluation for liver disease in this population may be warranted at an earlier age, than that recommended for the general population⁷⁹.

Obstructive sleep apnea and excessive sleepiness during daytime

Obstructive sleep apnea (OSA) and excessive daytime sleepiness (EDS) appear to be strongly associated with insulin resistance, independently of obesity. In a study of Vgontzas et al⁸⁰, OSA was much more prevalent in premenopausal women with PCOS, than in normal controls (ratio, 30:1), independently of obesity. Eighty percent of PCOS patients reported daytime sleepiness, in contrast with only 25% of normal controls. Daytime sleepiness was equally distributed among obese and nonobese women with PCOS, while the strongest risk factor for sleep apnea was shown to be the fasting plasma insulin levels and the glucose-to-insulin ratio⁸¹. Subsequent studies provided concordant data^{81,82}.

Distorted appetite regulation and bulimia nervosa

Women with PCOS were shown to present reduced postprandial cholecystokinin secretion and deranged appetite regulation associated with increased levels of testosterone.

TABLE 3. Miscellaneous disorders in patients with PCOS

Non alcoholic fatty liver disease and hepatic steatosis
Obstructive sleep apnea and excessive sleepiness during daytime
Distorted appetite regulation and bulimia nervosa ⁸³
Pseudoacromegaly ^{84,87}
Lipodystrophy ⁸⁸
Alzheimer's disease ⁸⁹

These findings may be implicated in the higher frequency of binge eating and overweightness in women with PCOS⁸³.

Other less studied disorders are namely outlined in the table 3.

In summary, there are some categories of patients with defined characteristics that should warrant special attention. Adolescents with a history of premature pubarche, a family history of PCOS, Caribbean-Hispanic and African-American ancestry, and/or obesity are more prone to developing PCOS and deserve close surveillance. The laboratory evaluation of the adolescents with suspected PCOS or hyperandrogenism should be individualized based on the history, symptoms, and findings on clinical examination.

CONCLUSION

The advances in medical research continuously reveal the multifaceted nature of PCOS making the diagnosis of the syndrome more elusive. The shift away from scrutiny towards a more concrete diagnostic 'system' should be achieved on the basis of current knowledge about the syndrome. In the light of compelling evidence, two principles comprise the mainstay of the clarification and the diagnostic approach of the syndrome: a) insulin resistance should account not only for the pathogenesis, but also for the phenotypic variations of the syndrome⁹⁰. b) While ovulatory patients who have polycystic ovaries with clinical and/or biochemical evidence of androgen excess should be considered to have PCOS, oligo-ovulatory patients without evidence of hyperandrogenism should not be diagnosed with the disorder, regardless of the presence of Polycystic Ovaries, until further data are made available¹⁶.

Taking into consideration the high prevalence of PCOS the health providers should achieve increasing awareness of the syndrome. Despite of the discord between investigators, it is well recognized that the clinical presentation possesses the ultimate strength to confer diagnosis. It is only in the absence of sufficient clinical stigmata, that the educated clinician should rely mainly on laboratory or ultrasonographic findings. The latter suggests the mainstay of the early and well established diagnosis of PCOS, which should be of great priority, in order to prevent or, eliminate the consequences of the syndrome.

REFERENCES

1. 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.
2. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am J Med*. 2001;111:602-6.
3. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots L, 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;83:3078-82.
4. Diamanti-Kandarakis E, Koulie CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: a hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4006-11.
5. 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;85:2434-8.
6. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:779-86.
7. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ*. 1986;293:355-9.
8. Azziz R, Woods K, Reyna R, Key T. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *JCEM*. 2004;89:2745-9.
9. Lo J, Feigenbaum S, Yang J, Pressman AI, Selby J, Go AI. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1357-63.
10. Goodarzi M, Quiñones M, Azziz R, Rotter J, Hsueh W, Yang H. PCOS in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril*. 2005;84:766-9.
11. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:1362-9.
12. King AC, Harris RB, Haskell WL. Effect of recruitment strategy on types of subjects entered into a primary prevention clinical trial. *Ann Epidemiol*. 1994;4:312-20.
13. Azziz R, Sánchez L, Knochenhauer E, Moran C, Lazenby J, Stephens K, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:453-62.
14. Carmina E, Rosato F, Jann A, Rizzo M, Longo R. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2-6.
15. Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women—Marker of the metabolic syndrome. *Maturitas*. 2005;50:331-6.
16. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:781-5.
17. Franks S. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:786-9.
18. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF III, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:14956-60.
19. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1997;12:2641-8.
20. 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.
21. Carmina E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines. *Minerva Gynecol*. 2004;56:1-6.
22. Allemand MC, Tummou IS, Phy JL, Foong SC, Dumesic DA, Session DR. Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound. *Fertil Steril*. 2006;85:214-9.
23. Legro R. PCOS: current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:S101-8.
24. Lam PM, Ma RCW, Cheung LP, Chow CC, Chan JCN, Haines CJ. Polycystic ovarian syndrome in Hong Kong Chinese women: patient characteristics and diagnostic criteria. *Hong Kong Med J*. 2005;11:336-41.
25. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Keleştimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112:504-9.
26. Wijayarane C, Balen A, Barth J, Belchetz P. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol*. 2002;57:343-50.
27. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots L, Go R, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 2001;75:53-8.
28. Atiomo W, El-Mahdi E, Hardiman P. Familial associations in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;80:143-5.
29. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro R, Ghazzi M. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;90:66-71.
30. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16:263-72.
31. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birth-weight effect. *Clin Endocrinol*. 2001;55:667-72.
32. Barker DJ, Clark PM. Fetal undernutrition and disease later in life. *Ren Reprod*. 1997;2:105-12.
33. Dimartino-Nardi J. Premature adrenarche: findings in prepubertal African-American and Caribbean-Hispanic girls. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88:67-72.
34. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353:2578-88.
35. Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Arch Dermatol*. 1987;123:209-12.
36. Deplewski D, Rosenfield R. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*. 2000;21:363-92.

37. Ehrmann DA. Medical progress: PCOS. *N Engl J Med*. 2005;352:1223-36.
38. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol*. 2003;101:995-1007.
39. Rosenfield RL. Pilosebaceous physiology in relation to hirsutism and acne. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;15:341-62.
40. Souter I, Sánchez LA, Pérez M, Bertolucci AA, Azziz R. The prevalence of androgen excess in women seeking treatment for minimal unwanted hair growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1914-20.
41. Slayden C, Moran W, Sams L, Boots R, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril*. 2001;75:889-92.
42. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:653-8.
43. Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an autosomal dominant disorder. *Am J Med*. 1995;98:S95-8.
44. Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med*. 1999;341:964-73.
45. Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet*. 1994;3:1873-6.
46. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta EI, White D, Wilson H, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocr*. 2003;149:439-42.
47. Olsen EA. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:106-9.
48. Hunter M, Sterrett J. PCOS: it's not just infertility. *Am Fam Phys*. 2000;62:1079-88.
49. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16:1255-60.
50. Balen AH, Conway GS, Kalsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*. 1995;10:2107-11.
51. Talbott E, Guzik D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with PCOS. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:821-6.
52. Strowitzki T, Halser B, Demant T. Body fat distribution, insulin sensitivity, ovarian dysfunction and serum lipoproteins in patients with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16:45-51.
53. Kirchengast S, Gruber D, Sator M. The fat distribution index: a new possibility to quantify sex specific fat patterning in females. *Homo*. 1997;48:285-95.
54. Charnvisek K, Weerakiet S, Tingthanatikul Y, Wansumrit S, Chanprasertyothin S, Rojanasakul A. Acanthosis nigricans: clinical predictor of abnormal glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21:161-4.
55. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999;72:915-25.
56. Escobar-Morreale HF, San Millán JL, Smith RR, Sancho J, Witchel SF. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril*. 1999;72:629-38.
57. Azziz R. The time has come to simplify the evaluation of the hirsute patient. *Fertil Steril*. 2000;74:870-2.
58. Bachega TA, Brenha EM, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, et al. Variable ACTH-stimulated 17-hydroxyprogesterone values in 21-hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:786-90.
59. Kelestimur F, Sahin Y. Alternate pathway 17,20-lyase enzyme activity in the adrenals is enhanced in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1999;71:1075-8.
60. Erel CT, Senturk LM, Oral E, Colgar U, Ertunçalp E. Adrenal androgenic response to 2-hour ACTH stimulation test in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 1998;12:223.
61. Glinborg D, Hermann AP, Brusgaard K, Hangaard J, Hagen C, Andersen M. Significantly higher adrenocorticotropin-stimulated cortisol and 17 hydroxyprogesterone levels in 337 consecutive, premenopausal, Caucasian, hirsute patients compared with healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;90:1347-53.
62. Moran C, Azziz R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001;28:63-75.
63. Glinborg D, Henriksen J, Andersen M, Hagen CI, Hangaard J, Rasmussen E, et al. Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. *Fertil Steril*. 2004;82:1570-9.
64. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB. Female partner. *En: World Health Organization manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 40-67.
65. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57:755-67.
66. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, De Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOD. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:811-7.
67. Taylor AE, McCourt B, Martin K, Anderson EJ, Adams J, Schoebfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2248-56.
68. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall HJE, Filicori M, Crowley WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence of partial gonadotropine desensitization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:165-72.
69. Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasir RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year old adolescents. *Hum Reprod*. 1999;14:2223-9.
70. Carmina E, Rosato F, Maggiore M, Gagliano AM. Prolactin secretion: correlation with the steroid pattern. *Acta Endocrinol*. 1984;105:99-104.
71. Zaccar HA, Foster GV. Hyperprolactinemia and PCOS. *Semin Reprod Endocrinol*. 1992;10:236-45.
72. Kalsas GA, Korbonits M, Isidori AM, Webb JA, Trainer PJ, Monson JP, et al. How common are polycystic ovaries and the PCOS in women with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:493-500.
73. Kalsas G, Isidori A, Kola B, Skelly R, Chew S, Jenkins P, et al. The value of the low dose dexamethasone test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2634-43.
74. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Bopari N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413-9.
75. Setji T, Holland N, Sanders L, Pereira N, Diehl A, Brown A. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1741-7.
76. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;122:1649-57.
77. Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;83:494.
78. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*. 1997;126:137-45.
79. Gaemers IC, Groen AK. New insights in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:268-73.
80. Vgontzas AN, Legro R, Bixler E, Grayev A, Kales A, Chrousos G. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:517-20.
81. Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1175-80.
82. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *Sleep Med*. 2002;3:401-4.
83. Hirschberg AL, Naessen S, Stridsberg M, Bystrom B, Holtet J. Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19:79-87.
84. García-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Veldhuis JD, Barontini M. Amplified and orderly growth hormone secretion in lean adolescence with PCOS. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:207-16.
85. Comim FV, Spritzer PM. Increased growth hormone response to clonidine in nonobese normoinsulinemic patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:108-13.
86. Hara M, Ichikawa K, Minemura K, Kobayashi H, Suzuki N, Sakurai A, et al. Acromegaly with polycystic ovaries, hyperandrogenism, hirsutism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a case report. *Endocr J*. 1993;40:207-11.
87. Fox R, Wardle PG, Clarke L, Hull MG. Acromegaly bone changes in severe polycystic ovarian disease: an effect of hyperinsulinaemia? Case report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991;98:410-2.
88. Capeau J, Magre J, Lascols O, Caron M, Berezat V, Vigouroux C, et al. Diseases of adipose tissue: genetic and acquired lipodystrophies. *Biochem Soc Transplant*. 2005;33:1073-7.
89. Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20:63-72.
90. Legro RS, Castracane VD, Kaufmann RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59:141-54.