

PCOS y fertilidad: una revisión de la evidencia actual

PCOS and fertility: a review of current evidence

Israel Obed Carmona Ruiz¹, Eric Saucedo de la Llata², María Rosa Moraga-Sánchez²

¹Universidad Católica San Antonio de Murcia Dublin, Ireland,

²CEO Imar Clinic Murcia, Spain

RESUMEN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es la enfermedad ginecológica y endocrina más común en mujeres en edad reproductiva y conlleva múltiples complicaciones a corto y largo plazo (1-4). Es una de las causas más comunes para hiperandrogenismo y anovulación (y por lo tanto hirsutismo, acné, alteraciones menstruales e infertilidad) (3); incrementa el riesgo a presentar síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y, en controversia, enfermedad cardiovascular (5); representando además un gasto sustancial tanto en lo psicológico, social y económico para la mujer en edad reproductiva (1).

Se sabe que las alteraciones metabólicas que se presentan en el SOP no solo dificultan la concepción, sino también contribuyen a resultados perinatales adversos e incrementan el riesgo a co-morbilidad y complicaciones durante el parto. Además, la necesidad de este grupo de pacientes de utilizar técnicas de reproducción asistida, es por si misma, un factor de riesgo para complicaciones perinatales.

El propósito de esta revisión es discutir la evidencia actual en SOP y fertilidad, y revisar las más recientes guías para su manejo.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras claves. Síndrome de ovario poliquístico, SOP, SOP fertilidad, SOP embarazo, SOP resultados perinatales.

Aceptado Junio de 2019

Correspondencia: Israel Obed Carmona Ruiz

Calle Miguel Hernandez, 3. Bajo 30011 Murcia, Spain T: (+34) 868 950 823

israel.carmona@smartfertility.es

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: editorialmedica@editorialmedica.com

SUMMARY

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is known as a common gynaecologic and endocrinology disease with multiple short and long-term consequences (1-4). It is one of the most common causes for hyperandrogenism and anovulation (therefore hirsutism, acne, menstrual dysfunction and infertility) (3); increases the risk for metabolic syndrome, type 2 diabetes and, still debated, cardiovascular disease (5); and represents a substantial psychological, social and economic burden for the women's reproductive life span (1).

It is known that metabolic dysfunction seen in PCOS not only impairs conception but also, contributes to adverse pregnancy outcomes and an increase risk in co-morbidities and delivery complications. Furthermore, the need for assisted reproductive techniques in this group of patients is per se, a risk factor for perinatal complications.

The purpose of this paper is to discuss current evidence in PCOS and correlated fertility and review most recent guidelines for its management.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Keywords. Polycystic ovary syndrome, PCOS, PCOS fertility, PCOS pregnancy, PCOS reproductive outcomes.

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es considerado la endocrinopatía más frecuente de mujeres en edad reproductiva (6) y su costo para el sistema de salud pública en los Estados Unidos de América (E.U.A.) se ha estimado en alrededor de 4 billones anuales (1). No hay datos similares disponibles en Europa pero los clínicos no subestiman su importancia y el impacto sobre la salud de la mujer (7).

El SOP se considera la causa más común para hiperandrogenismo y anovulación (3), lo que conlleva a la vez, a presentar determinadas características estéticas, metabólicas y reproductivas que incluyen hirsutismo, acné, alteraciones menstruales e infertilidad. Los pacientes con SOP se asocian a un riesgo elevado a desarrollar obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (5, 8).

La prevalencia del SOP varía desde un 4 % hasta un 29 % según diferentes autores, poblaciones de estudio y criterios diagnósticos (9-14). No obstante, un consenso internacional sugiere el uso de los criterios de Rotterdam (15, 16) para el diagnóstico de SOP (17, 18).

Se considera que el SOP tiene un origen multifactorial. No solo se observa una predisposición genética, sino una influencia del medio ambiente como lo es la dieta y el estilo de vida o la exposición a factores desencadenantes como la obesidad.

No hay duda que los factores más importantes que son las bases del síndrome son el hiperandrogenismo y la hiperinsulinemia. Prácticamente cada signo y/o síntoma se pueden justificar por estas dos alteraciones metabólicas.

Las implicaciones del hiperandrogenismo y la hiperinsulinemia, en la vida reproductiva de las mujeres con SOP, se

ha discutido en numerosos estudios (19, 20). No solo se observa afectada la ovulación, sino también el reclutamiento y desarrollo folicular y la fertilización. Además, hay un incremento en el riesgo a desarrollar co-morbilidad relacionada con el embarazo en pacientes con SOP (21-24).

El propósito de esta revisión es resumir la evidencia actual sobre el impacto del SOP en la fertilidad, así como revisar las guías y recomendaciones más recientes para su manejo.

2. ALTERACIONES METABÓLICAS EN SOP.

La patogénesis del SOP es desconocida. Sozen y Arici (25) concluyeron que sea cual sea el factor desencadenante, se establece un círculo vicioso donde la hiperinsulinemia actúa agravando el hiperandrogenismo y viceversa. La obesidad y la predisposición genética se muestran como factores independientes que pueden aumentar o contribuir al hiperinsulinismo, hiperandrogenismo o ambos simultáneamente.

2.1. Exceso de andrógenos y ciclo ovárico

Muchos grupos de estudio ven al exceso de andrógenos como el defecto central en SOP. Se ha dicho que las mujeres con SOP tienen altos ritmos de producción de androstenediona y testosterona, esto asociado con una baja tasa de aclaramiento metabólico por lo que se observan elevadas constantemente al compararse con controles (26-28). Otros hallazgos son una acelerada actividad funcional de enzimas del citocromo P450, 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa, y cinasas específicas de vías metabólicas relacionadas con la biosíntesis de andrógenos en las células de la teca ováricas en pacientes con SOP (29-32) que en consecuencia, afectan al ciclo ovárico.

Más aún, también se observa un papel directo del receptor de andrógenos dado que el tratamiento con el antagonista

androgénico flutamida, restaura el ciclo menstrual y la ovulación en algunos pacientes con SOP (33).

Se sugiere que existe una fuente endógena ovárica para el exceso de andrógenos (34). Se sabe que el ovario fetal humano es quiescente, en términos de producción de esteroides, pero es posible que en un ovario genéticamente pre-programado a desarrollar SOP, se secreten cantidades importantes de andrógeno in utero en respuesta a la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) (34). La hiperinsulinemia materna induce una secreción excesiva placentaria de hCG llevando una hiperplasia e hiperandrogenismo ováricos fetales (35). Los andrógenos adrenales pueden servir como substratos para la producción ovárica de andrógenos dado que los ovarios fetales son incapaces de convertir los precursores esteroideos a andrógenos ováricos funcionales (36, 37).

El hiperandrogenismo materno y fetal en los humanos nos provee de mecanismos plausibles para explicar un exceso en la producción fetal de andrógenos y a su vez, una programación fetal para desarrollar SOP. Dicho hiperandrogenismo puede estar genética o ambientalmente determinado y otros factores adicionales pueden interactuar reprogramando el exceso de andrógenos para darnos los diferentes fenotipos observados en mujeres con SOP (38).

2.2. Resistencia a la insulina y disfunción ovárica

La resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico se asocian con SOP entre un 50 y 80 % de los casos dependiendo de la definición y población estudiada (39, 40). Evidencia robusta sugiere que existe una relación entre la RI y la disfunción ovárica dado que todas las variantes monogénicas severas conocidas de la RI, se presentan con esta última (41).

Hay una teoría aceptada donde la RI en el SOP se caracteriza por ser tejido-selectiva, donde algunos órganos o tejidos muestran una gran resistencia (hígado, músculo esquelético) y otros son sensibles (suprarrenales y ovario) por lo que responden a altos niveles circulantes de insulina mientras se observan los defectos selectivos en la actividad metabólica de esta hormona en el resto del cuerpo (42, 43). En los tejidos afectados, las vías metabólicas son generalmente resistentes a la estimulación por la insulina, pero las vías mitógenas o esteroideas no lo son (44).

La RI puede contribuir al hiperandrogenismo y las alteraciones en las gonadotropinas a través de varios mecanismos. En el ovario, la insulina estimula directamente a las células de la teca para producir grandes cantidades de andrógenos, mientras que en el hígado, las altas concentraciones de insulina reducen los niveles circulantes de la proteína fijadora de hormonas sexuales (SHGB) incrementando por lo tanto,

la biodisponibilidad de la testosterona (45-47). La insulina puede actuar como un co-factor para estimular la biosíntesis adrenal de andrógenos que aunados a la aumentada producción ovárica, contribuyen a las concentraciones anómalas de gonadotropinas (48, 49). La insulina también actúa directamente en el hipotálamo e hipófisis para regular la liberación de gonadotropinas (50).

Otros efectos de la hiperinsulinemia pueden observarse también en el ovario: arresto folicular asociado a una estimulación excesiva de las células foliculares por la insulina, LH o ambas, además del ambiente hiperandrogénico que coexiste (51). La insulina también estimula la respuesta de las células de la granulosa hacia la LH y, en los ovarios de mujeres con SOP que presentan hiperinsulinemia, los folículos detenidos muestran signos de luteinización prematura (52). Las células de la granulosa de mujeres con SOP también se muestran selectivamente resistentes a la insulina, por lo que se sugiere que la deficiente movilización de energía dentro del folículo contribuye a la anovulación (53).

2.3. Obesidad y función ovárica

El tejido adiposo visceral no es considerado solamente como un depósito de energía, sino como un órgano endocrino metabólicamente activo (54). La acumulación de grasa visceral lleva a resistencia a la insulina, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensión y estados protrombóticos y proinflamatorios (54). El sobrepeso y la obesidad pueden observarse en hasta un 70 % de los pacientes con SOP (3) con una característica distribución de grasa abdominal (55, 56).

Como sea, a pesar de la evidencia, los estudios no soportan la teoría que los pacientes con SOP tienen una mayor cantidad total de grasa visceral o abdominal al compararse con controles pareados por peso (57-59). En un estudio por Carmina et al. (55), cuando la determinación por DXA de cantidad y distribución de grasa se utilizó en 110 pacientes con SOP y 112 controles, encontraron que la grasa central abdominal estaba mucho más aumentada en mujeres con SOP. Confirmaron que la grasa abdominal se correlaciona directamente con la RI y la hiperinsulinemia observada en SOP a pesar de mostrar una cantidad similar de tejido adiposo abdominal en controles con sobrepeso (55).

El tejido adiposo ejerce su influencia a través de efectos endocrinos y paracrinicos mediados por un aumento o disminución de la secreción de moléculas como la leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), interleucina 6 (IL-6) y factor activador de plasminógeno-1 (54), todos los cuales se han encontrado alterado en mujeres con SOP (32, 60).

Las moléculas secretadas por el tejido adiposo pueden afectar la función adrenal y ovárica e incluso la del tejido adi-

poso mismo interviniendo directamente en el metabolismo de hormonas esteroideas (61). Los niveles de leptina característicos de obesidad, pueden contribuir a la disfunción ovulatoria de pacientes con SOP como se ha demostrado en modelos animales experimentales (62, 63).

2.4. Factor común para pacientes con SOP

Las concentraciones excesivas de insulina en el ovario facilitan el hiperandrogenismo local que a su vez contribuye al arresto folicular de pacientes con SOP (64). Por lo tanto, cualquier situación clínica en donde las concentraciones de insulina sean elevadas, puede desencadenar el desarrollo de SOP en mujeres predispuestas (61). De hecho, la prevalencia de SOP se ha demostrado más alta en aquellas enfermedades que incluyen: (61): condiciones que se acompañan de resistencia a la insulina como obesidad (65), diabetes mellitus gestacional y tipo 2 (66, 67), mutaciones en el gen del receptor de insulina (68), autoanticuerpos e insulinomas (69, 70).

Escobar-Morreale et al. (61) sugiere que la grasa abdominal y la obesidad contribuyen al hiperandrogenismo ovárico y adrenal por mecanismos independientes de la resistencia a la insulina como son un grado bajo de inflamación crónica, secreción de adipocinas (leptina) (71) y el metabolismo local de esteroides sexuales y cortisol en la grasa visceral (56). Esto tiene como base el desarrollo frecuente de SOP en mujeres que tienen una ganancia importante de peso (56) y la mejora del SOP en mujeres con obesidad mórbida que se someten a una pérdida sustancial de peso (cirugía bariátrica) (72).

No obstante, casi la mitad de las mujeres con obesidad mórbida no desarrollarán SOP aún en presencia de una marcada RI (72). Debido a esto, este grupo propuso una hipótesis que explica al SOP como el resultado de un defecto primario en la esteroidogénesis que conlleva a un exceso de andrógenos y cuya severidad es variable: en mujeres delgadas (no grasa visceral o RI), si el defecto es importante, desarrollarán SOP. Por el contrario, si el defecto no es tan severo, el SOP se presentará solo a través de desencadenantes como la obesidad, grasa abdominal y resistencia a la insulina (61).

Ellos afirman que el factor común en toda paciente con SOP es el defecto en la secreción de andrógenos y por consiguiente, reafirman el papel central del mismo en la patogénesis del síndrome (61).

A apoyando esta teoría del hiperandrogenismo como un factor contribuyente a la obesidad y a la resistencia a la insulina, la administración prolongada de testosterona en mujeres transexuales induce ambas alteraciones (73); esto significa que es posible que el exceso crónico de andrógenos favorezca la resistencia a la insulina determinando una

distribución de grasa predominantemente abdominal en mujeres afectas.

2.5. Anovulación

Se ha discutido que el arresto del desarrollo de folículos antrales y la anovulación son la consecuencia de desarreglo folicular temprano (19, 20).

Algunos estudios mostraron que las células de la granulosa cultivadas de folículos obtenidos de mujeres anovulatorias con SOP son hiperrespondedoras a la hormona estimulante de folículos (FSH) en términos de producción de estradiol (74, 75). Además, también observaron que en determinadas circunstancias, estas células responden a LH aún cuando los folículos aspirados fueran de 3-4 mm (52). La respuesta inapropiada en folículos pequeños hacia la LH puede llevar a una diferenciación terminal de las células de la granulosa y al arresto prematuro de folículos en crecimiento (20).

Estudios genéticos se han mostrado incapaces de diferenciar entre pacientes ovulatorios y anovulatorios con SOP (76). De manera importante, la mayor parte de las mujeres anovulatorias con SOP se vuelven ovulatorias cuando pierden peso y a la inversa, un incremento en el peso corporal puede transformar a una mujer ovulatoria con SOP en una paciente con anovulación (19). No está claro si esto fuera posible si solo dependiera de una alteración heredada en el desarrollo folicular temprano (19).

Las mujeres anovulatorias con SOP presentan una característica endocrina particular que puede ser revertida al perder peso: resistencia a la insulina (77-79). La ovulación puede ocurrir después de la administración de fármacos insulinosensibilizantes como la metformina y las tiazilenedionas (80-82).

Los estudios *in vitro* muestran que un incremento en los niveles de insulina (asociado a RI), puede afectar la esteroidogénesis ovárica y determina arresto folicular (53, 83). A pesar de que la obesidad reduce la fertilidad por diversos mecanismos, la mayoría de las mujeres obesas tienen ciclos ovulatorios y esto sugiere que la hiperinsulinemia afecta a los folículos en desarrollo solo en la presencia de previos desarreglos del desarrollo folicular (19).

Se ha sugerido que los niveles elevados de la hormona antimülleriana (AMH) pueden jugar un papel en el arresto folicular al inhibir el reclutamiento de folículos primordiales y disminuir la respuesta de los folículos reclutados a la FSH, alterando así la selección del folículo dominante (84). Es posible que en algunos pacientes, una alteración severa de la foliculogénesis resulte en niveles elevados de AMH que impidan la selección del folículo dominante (19). Como sea, en la mayoría de los pacientes con SOP, la AMH elevada

no parece jugar un papel principal en bloquear la selección y crecimiento del folículo dominante y la ovulación (85).

3. SOP Y RESULTADOS REPRODUCTIVOS

Previos metaanálisis sobre embarazo y complicaciones obstétricas, mostraron un riesgo elevado de aborto, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, preeclampsia y nacimiento por cesárea en mujeres con SOP (21-24). Diversos factores pueden contribuir a este aumento en la tasa de complicaciones perinatales como lo son la obesidad, resistencia a la insulina, aumento del estrés oxidativo y la etnicidad, entre otros (86). Se sabe también que la inducción a la ovulación y la fecundación in vitro (utilizadas en un gran número de casos) son un factor independiente para resultados perinatales adversos (21-24).

Un metaanálisis reciente por Bahri Khomami et al (86), incluyó 63 estudios y mostró los siguientes resultados:

- i. Aborto.** Veintiún estudios reportaron abortos en 3.196 y 21.934 mujeres con y sin SOP, respectivamente. El aborto fue definido como la pérdida de embarazo antes de la semana 20 de gestación y a partir de una gestación de 6-8 semanas confirmada por ecografía. Las mujeres con SOP tienen una mayor prevalencia de aborto (OR: 1.59, 95 % IC 1.11-2.28).
- ii. Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).** Treintaiún estudios evaluaron la DMG en 11.565 mujeres con SOP y 177.296 mujeres sin SOP. La definición de DMG no era consistente entre los estudios. No obstante, las mujeres con SOP mostraron una mayor prevalencia de DMG (OR: 2.89, 95% IC: 2.37-3.54).
- iii. Hipertensión Gestacional (HG).** Veintiún estudios reportaron HG en 2.698 mujeres con SOP y 14.856 sin la enfermedad. La definición de HG varió entre los estudios y algunos de ellos ni siquiera informaron como se definió GHTN. Las mujeres con SOP fueron más propensas a presentar HG al compararse con controles (OR: 2.58, 95 % IC: 1.95-3.41).
- iv. Pre-eclampsia (PE).** Veintiséis estudios evaluaron la PE en 5.896 mujeres con SOP y 65.669 controles. La definición varió entre los estudios donde 9 de ellos no mostraron esta información. La prevalencia de PE fue significativamente más alta en mujeres con SOP (OR: 1.87, 95 % IC: 1.55-2.25).
- v. Inducción de parto.** Cinco estudios reportaron la inducción del parto en 769 mujeres con SOP y 6.875 controles. La tasa de inducción del parto fue significativamente mayor en mujeres con SOP (OR: 2.55, 95 % IC: 1.23-5.30).

vi. Cesárea. Veinticinco estudios reportaron cesárea en 6227 mujeres con SOP y 67.856 sin la enfermedad. La tasa de cesárea fue significativamente mayor en mujeres con SOP que aquellas sin la enfermedad (OR: 1.39, 95 % IC: 1.23-1.57).

vii. Depresión. No hubo estudios que evaluaran la depresión perinatal en mujeres con y sin SOP.

Los autores concluyeron que las mujeres con SOP eran más propensas a presentar aborto, DMG, HG, PE, inducción del parto y cesárea. No obstante, la prevalencia de estos resultados fue similar en mujeres con y sin SOP pero con un índice de masa corporal (IMC) >30 Kg/m², destacando por lo tanto, la obesidad como factor clave de riesgo (86).

4. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD

En el año 2018, el Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome (CREPCOS) en colaboración con la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y la American Society of Reproductive Medicine (ASRM), además de la colaboración de sociedades profesionales y grupos dedicados internacionales, desarrollaron una guía basada en la evidencia para proveer de recomendaciones que mejoren la atención médica, la salud y la calidad de vida de mujeres con SOP (87, 88).

Las recomendaciones se definen como sigue,

- **EBR.** Evidencia suficiente para informar una recomendación basada en la evidencia (EBR)
- **CCR.** En ausencia de evidencia adecuada en SOP, se hace una recomendación de consenso clínico (CCR)
- **CPP.** No hay evidencia. Se lleva a cabo un punto de práctica clínica (CPP) cuando surgen a discusión, problemas derivados de recomendaciones basadas en la evidencia o de consenso clínico

Resumimos algunos de los puntos más interesantes sobre el manejo de la fertilidad en pacientes con SOP, para una lectura completa, favor de consultar la bibliografía (87, 88).

4.1. Evaluación de factores que pueden afectar la fertilidad, la respuesta al tratamiento o los resultados obstétricos

- CPP. Aquellos factores como los niveles de glucosa en sangre, peso, tensión arterial, hábito de consumo de tabaco, alcohol, dieta, ejercicio, sueño y salud mental, sexual y emocional, deben ser evaluados en toda paciente con SOP para mejorar los resultados reproductivos y obstétricos alineados con las recomendaciones para la población general.

- CPP. El control frecuente durante el embarazo es importante en mujeres con SOP dado su elevada tasa de complicaciones materno-fetales.

4.2. Evaluación de permeabilidad tubaria

- CCR. En mujeres con SOP e infertilidad debido a factor anovulatorio y con un análisis normal de semen, los riesgos, beneficio y costo de las pruebas de permeabilidad tubaria deben individualizarse.
- CCR. Las pruebas de permeabilidad tubaria deben considerarse previa a toda inducción de la ovulación en mujeres con SOP donde se sospeche infertilidad tubaria.

4.3. Principios de inducción de la ovulación

- CPP. El uso de agentes inductores de la ovulación como el letrozol, metformina y el citrato de clomifeno, no está permitido en todos los países. En aquellos donde estén disponibles, los profesionales de la salud deben informar los pacientes sobre la evidencia, riesgos y posibles efectos adversos de dichos medicamentos.
- CPP. Debe excluirse el embarazo antes de cualquier tratamiento.
- CPP. Debe evitarse el uso prolongado de estos agentes dado las pobres tasas de éxito.

4.4. Letrozol

- EBR. Letrozol debe considerarse como tratamiento farmacológico de primera línea en mujeres con SOP e infertilidad por anovulación y sin ningún otro factor acompañante para mejorar las tasas de ovulación, embarazo y nacido vivo.
- CPP. En aquellos países donde no se disponga de letrozol, o no esté permitido su uso, se pueden utilizar otros agentes inductores de ovulación.
- CPP. Debe discutirse el riesgo de embarazo múltiple en la inducción a la ovulación aunque éste parece menor con el uso de letrozol.

4.5. Citrato de clomifeno y/o metformina

- EBR. El citrato de clomifeno puede como monoterapia en mujeres con SOP e infertilidad anovulatoria y sin ningún otro factor acompañante para mejorar las tasas de ovulación y embarazo.
- EBR. La metformina puede utilizarse como monoterapia en mujeres con SOP con infertilidad anovulatoria y sin ningún otro factor acompañante para mejorar las tasas de ovulación, embarazo y nacido vivo, aunque debe

explicarse que existen otros agentes inductores de ovulación mucho más efectivos.

- EBR. El citrato de clomifeno es preferido a la metformina como agente inductor de la ovulación en mujeres con SOP y obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) donde existe factor anovulatorio sin ningún otro presente.
- EBR. Si la metformina se utiliza para la inducción de la ovulación en mujeres con SOP y obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) con infertilidad anovulatoria y sin ningún otro factor acompañante, se puede combinar con citrato de clomifeno para mejorar las tasas de ovulación, embarazo y nacido vivo.
- EBR. El citrato de clomifeno combinado con metformina puede utilizarse en aquellos casos donde se observa resistencia al clomifeno en mujeres con infertilidad anovulatoria y sin ningún otro factor acompañante para mejorar las tasas de ovulación y embarazo.
- CPP. El riesgo de embarazo múltiple está aumentado con el uso de citrato de clomifeno y por lo tanto, es importante un monitoreo continuo.

4.6. Gonadotropinas

- EBR. Las gonadotropinas pueden utilizarse como agentes farmacológicos de segunda línea en mujeres con SOP y donde los agentes orales de primera línea han fallado, tienen infertilidad anovulatoria sin ningún otro factor acompañante.
- EBR. Las gonadotropinas pueden considerarse como tratamiento de primera línea en la presencia de controles ecográficos frecuentes, asesoramiento sobre el costo y los riesgos de embarazo múltiple, en mujeres con SOP y factor anovulatorio y ausencia de otros acompañantes.
- EBR. Las gonadotropinas pueden utilizarse por sobre el citrato de clomifeno combinado con metformina para la inducción de la ovulación en mujeres con factor anovulatorio, resistencia al clomifeno y sin ningún otro factor acompañante para mejorar las tasas de ovulación, embarazo y nacido vivo.
- EBR. Las gonadotropinas pueden utilizarse en conjunto con metformina, en mujeres con SOP y factor anovulatorio, resistencia al clomifeno y sin ningún otro factor acompañante para mejorar las tasas de ovulación, embarazo y nacido vivo.
- EBR. Tanto las gonadotropinas como la cirugía laparoscópica pueden utilizarse en mujeres con SOP y factor anovulatorio, resistencia al clomifeno y sin ningún otro factor acompañante después de un asesoramiento sobre los beneficios y riesgos de cada tratamiento.

- CPP. Cuando se prescriban gonadotropinas se debe considerar:

- Costo y disponibilidad
- Experiencia del especialista para su uso en inducción de la ovulación
- Frecuencia del control folicular por ecografía requerido
- No hay diferencias clínicas entre las distintas preparaciones existentes en el mercado
- Los protocolos de bajas dosis optimizan el desarrollo monofolicular
- Los riesgos y las implicaciones del embarazo múltiple

- CPP. La ovulación inducida por gonadotropinas solo se indica cuando hay menos de tres folículos maduros y debe cancelarse en caso contrario explicando al paciente el evitar relaciones sexuales sin protección.

4.7. Agentes anti-obesidad

- CCR. Los agentes farmacológicos anti-obesidad deben considerarse una terapia experimental en mujeres con SOP con el propósito de mejorar la fertilidad, debido a que la proporción riesgo/beneficio es aún incierta.

4.8. Cirugía laparoscópica ovárica

- EBR. La cirugía laparoscópica ovárica puede considerarse tratamiento de segunda línea en mujeres con SOP que son resistentes al clomifeno y presentan infertilidad anovulatorio sin otro factor acompañante.

- CCR. La cirugía laparoscópica ovárica puede ofrecerse como primera línea si la cirugía está indicada por algún otro factor en mujeres con SOP, infertilidad anovulatoria y sin ningún otro factor de infertilidad.

- CPP. Los riesgos deben ser explicados a todas las mujeres con SOP al considerar cirugía laparoscópica ovárica.

- CPP. Cuando la cirugía laparoscópica ovárica se recomienda, debe considerarse:

- Coste comparativo.
- Experiencia del especialista.
- Riesgos intra y post operatorios sobre todo en mujeres con sobrepeso y obesidad
- Hay un riesgo bajo asociado a la disminución de la reserva o pérdida de la función ovárica.
- La formación de adherencias perianexales puede ser un riesgo asociado.

4.9. Cirugía bariátrica

- CCR. La cirugía bariátrica debe considerarse un tratamiento experimental en mujeres con SOP con la finalidad de lograr un nacido vivo sano, dado que los riesgos/beneficios son inciertos para recomendarla como tratamiento de fertilidad.

- CPP. Si la cirugía bariátrica está indicada, debe considerarse:

- Costo comparativo.
- La necesidad de estructurar un adecuado programa de manejo de peso que incluya dieta, actividad física, intervenciones para mejorar la salud psicológica, musculoesquelética y salud cardiovascular en el postoperatorio.
- Los riesgos perinatales como bajo peso al nacer, prematurez, una posible mortalidad infantil elevada.
- Beneficios potenciales como la reducción de fetos grandes para edad gestacional y diabetes gestacional.
- Se recomienda evitar el embarazo durante los periodos de rápida pérdida de peso y por al menos 12 meses post cirugía.

Si el embarazo ocurre, es necesario considerar:

- Manejo preventivo de las deficiencias nutricionales en el pre y postoperatorio idealmente por un equipo interdisciplinario.
- Monitoreo del crecimiento fetal durante todo el embarazo.

4.10. Fecundación in vitro

- CCR. En la ausencia de una indicación absoluta para FIV ± ICSI, las mujeres con SOP e infertilidad anovulatoria, se les puede ofrecer FIV como tercera línea de tratamiento cuando la primera y segunda han fallado.

- CPP. En mujeres con SOP anovulatorio, el uso de FIV es eficaz y la transferencia electiva de embrión único puede minimizar el embarazo múltiple.

- CPP. Las mujeres con SOP que están bajo tratamiento de FIV ± ICSI deben ser asesoradas antes de comenzar los protocolos considerando lo siguiente:

- Disponibilidad, costo y conveniencia.
- Riesgo aumentado a síndrome de hiperestimulación ovárica.
- Opciones para reducir el riesgo a hiperestimulación ovárica.

4.11. Protocolos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

- EBR. Un protocolo de antagonista de la GnRH es preferido en mujeres con SOP cuando se someten a FIV por sobre los protocolos con agonista para reducir la duración de la estimulación, dosis total de gonadotropinas y la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).
- CPP. El uso de gonadotropina coriónica humana para inducir la maduración final de las mujeres con SOP que se someten a FIV, se recomienda a baja dosis para reducir la incidencia de OHSS.
- CPP. La maduración final con agonistas de la GnRH y vitrificar todos los embriones sanos, puede considerarse en aquellos casos de mujeres con SOP que se someten a un protocolo FIV con antagonista y tienen un riesgo elevado de desarrollar OHSS o donde la transferencia en fresco no se contempló.
- CPP. En ciclos FIV ± ICSI de mujeres con SOP, se debe considerar la vitrificación electiva de todos los embriones.

4.12. Elección de FSH y LH exógenas

- CCR. Las preparaciones de hormona folículo estimulante urinarias o recombinantes, pueden ser utilizadas en mujeres con SOP que llevan una estimulación ovárica controlada para FIV ± ICSI, y no hay evidencia suficiente para recomendar una preparación específica.
- CCR. El uso de hormona luteinizante exógena no debe ser utilizada de manera rutinaria en combinación con la terapia con FSH en mujeres con SOP que se someten a un tratamiento FIV ± ICSI.

4.13. Metformina como adyuvante

- EBR. La terapia adyuvante con metformina puede ser utilizada antes y/o durante la estimulación ovárica en mujeres con SOP que se someten a un tratamiento FIV ± ICSI con un protocolo de agonista de la GnRH para mejorar la tasa de embarazo clínico y reducir el riesgo a OHSS.
- CCR. En un protocolo de agonista de la GnRH con terapia adyuvante de metformina en mujeres con SOP y bajo tratamiento FIV ± ICSI, se debe considerar lo siguiente:
 - Comenzar la metformina al inicio del tratamiento con agonista de la GnRH.
 - Utilizar una dosis de metformina entre 1000mg a 2550mg diarios.

- Detener la administración de metformina al momento de la prueba de embarazo o la menstruación (a menos que la terapia esté indicada por alguna otra causa).

- Efectos secundarios de la metformina.

- CPP. En ciclos FIV ± ICSI, las mujeres con SOP deben ser orientadas acerca de los beneficios potenciales de la metformina como coadyuvante y un protocolo con antagonista de la GnRH para reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.

4.14. Maduración in-vitro

- CPP. El término maduración in vitro (MIV) se define como “la maduración invitro de ovocitos inmaduros recolectados de folículos antrales” (esto incluye ciclos estimulados como no estimulados pero sin el uso de un trigger de maduración).
- CCR. En unidades con suficiente experiencia, la MIV puede ofrecerse para lograr un embarazo y tasas de nacido vivo similares a aquellas de un tratamiento estándar de FIV ± ICSI sin el riesgo de un OHSS en mujeres con SOP donde un embrión es generado, vitrificado, descongelado y transferido en un ciclo subsecuente.

5. DISCUSIÓN

Los ovarios poliquísticos presentan una capa engrosada de células de la teca, y las células de la teca derivadas de estos ovarios secretan cantidades excesivas de andrógenos in vitro bajo condiciones basales o en respuesta a la estimulación con LH (89). Más aún, la expresión y la actividad de muchas de las enzimas esteroidogénicas está aumentada en las células de la teca de pacientes con esta enfermedad, y esta hiperactividad puede causar una alteración en las vías de señalización intracelular que no se implicaban anteriormente en la patogénesis de SOP (30).

Existen dos a seis veces más folículos primarios, secundarios y antrales en la morfología de SOP que en ovarios sanos (90-92). El mecanismo que determina el exceso de folículos es desconocido, pero se cree que es el resultado de una señalización anormal de andrógenos. La administración de dihidrotestosterona en monos Rhesus, induce la morfología de SOP incluyendo el volumen y el aumento de folículos antrales sugiriendo una acción directa de los andrógenos sobre las células ováricas (93). Adicionalmente, un polimorfismo en el receptor de andrógenos afecta la potencia de su actividad y se ha implicado en la alteración (94, 95).

A pesar de que el incremento del número de folículos en la morfología SOP puede deberse a un efecto trófico de los an-

drógenos (93), puede ser también debido a que los folículos de SOP crecen muy lentamente creando un efecto acumulativo. Este crecimiento lento puede ser mediado por deficiencias en las señales de crecimiento del ovocito (92) o por efecto inhibitorio de un exceso de hormona antimülleriana (AMH) (64).

Por último, se ha observado que hay un incremento en el estrés oxidativo del líquido folicular y una reducción en la calidad ovocitaria en mujeres con SOP que llevan diferentes protocolos de estimulación ovárica (96).

Como se puede observar, hay diversos mecanismos por los cuales se ve afectado el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, así como el desarrollo folicular y en consecuencia, la función reproductiva. Es necesario identificar y comprender la patogénesis del SOP para no solo dilucidar su origen, sino también para llevar a cabo un diagnóstico preciso y establecer opciones terapéuticas específicas desde una edad temprana que contribuirá a prevenir pobres resultados obstétrico y comorbilidad durante el embarazo.

Evaluar la fertilidad en pacientes con SOP no solo se trata de retomar la ovulación, sino de ofrecer las mejores condiciones prenatales para un embarazo saludable y un nacido vivo sano.

6. CONCLUSIÓN

El SOP es la enfermedad endocrinoginecológica más frecuente en mujeres en edad reproductiva y sus repercusiones no solo se observan en alteraciones hormonales y metabólicas, sino en resultados perinatales y en la descendencia.

Las guías actuales concuerdan que la primera línea de tratamiento siempre será la dieta y modificar el estilo de vida. Esto incluye ejercicio y mantener un índice de masa corporal adecuado para reducir las comorbilidades durante el embarazo y mejorar los resultados reproductivos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. **Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P.** Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2005;90(8):4650-8.
2. **Carmina E, Lobo RA.** Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1999;84(6):1897-9.
3. **Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA.** Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006;91(1):2-6.
4. **Essah PA, Nestler JE.** The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation.* 2006;29(3):270-80.
5. **Amsterdam EA-SrPCWG.** Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction.* 2012;27(1):14-24.
6. **Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al.** Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98(12):4565-92.
7. **Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al.** The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):P1-29.
8. **Kazemi M, Pierson RA, Lujan ME, Chilibeck PD, McBreaity LE, Gordon JJ, et al.** Comprehensive Evaluation of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease Risk Profiles in Reproductive-Age Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Large Canadian Cohort. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019.
9. **Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R.** Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1998;83(9):3078-82.
10. **Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF.** A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2000;85(7):2434-8.
11. **Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO.** The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004;89(6):2745-9.
12. **Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al.** The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Human reproduction.* 2014.
13. **Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP.** Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clinical endocrinology.* 1999;51(6):779-86.
14. **Carmona-Ruiz IO, Saucedo-de la Lleta E, Moraga-Sanchez MR, Romeu-Sarro A.** [Polycystic ovary syndrome: is there a rise in the prevalence?]. *Ginecol Obstet Mex.* 2015;83(12):750-9.
15. **Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.** *Fertility and sterility.* 2004;81(1):19-25.
16. **Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).** *Human reproduction.* 2004;19(1):41-7.
17. **Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome** December 3-5, 2012/2012 01/03/2014. Available from: http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/PCOS_Final_Statement.pdf.
18. **Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E.** American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 1. *Endocr Pract.* 2015;21(11):1291-300.
19. **Carmina E.** Reproductive System Outcome Among Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(4):787-97.
20. **Franks S, Stark J, Hardy K.** Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008;14(4):367-78.
21. **Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser**

- BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(6):673-83.
22. Kjerulf LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):558 e1-6.
 23. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:56.
 24. Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(51):e4863.
 25. Sozen I, Arici A. Hyperinsulinism and its interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55(5):321-8.
 26. Bardin CW, Lipsett MB. Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. *J Clin Invest*. 1967;46(5):891-902.
 27. Keefe CC, Goldman MM, Zhang K, Clarke N, Reitz RE, Welt CK. Simultaneous measurement of thirteen steroid hormones in women with polycystic ovary syndrome and control women using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *PLoS One*. 2014;9(4):e93805.
 28. Palomba S, Falbo A, Chiossi G, Muscogiuri G, Fornaciari E, Orio F, et al. Lipid profile in nonobese pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study. *Steroids*. 2014;88:36-43.
 29. Wood JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M, et al. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem*. 2003;278(29):26380-90.
 30. Wood JR, Ho CK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM, Strauss JF, 3rd. The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling. *Journal of reproductive immunology*. 2004;63(1):51-60.
 31. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T, Fujishiro M, Legro RS, et al. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol*. 2005;19(2):379-90.
 32. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2005;26(2):251-82.
 33. Paradisi R, Fabbri R, Battaglia C, Venturoli S. Ovulatory effects of flutamide in the polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013;29(4):391-5.
 34. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(2):263-72.
 35. Barbieri RL, Saltzman DH, Torday JS, Randall RW, Frigoletto FD, Ryan KJ. Elevated concentrations of the beta-subunit of human chorionic gonadotropin and testosterone in the amniotic fluid of gestations of diabetic mothers. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1986;154(5):1039-43.
 36. Payne AH, Jaffe RB. Androgen formation from pregnenolone sulfate by the human fetal ovary. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1974;39(2):300-4.
 37. Bonser J, Walker J, Purohit A, Reed MJ, Potter BV, Willis DS, et al. Human granulosa cells are a site of sulphatase activity and are able to utilize dehydroepiandrosterone sulphate as a precursor for oestradiol production. *J Endocrinol*. 2000;167(3):465-71.
 38. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update*. 2005; 11(4):357-74.
 39. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2014;43(1):123-47.
 40. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(4):219-31.
 41. Semple RK. EJE PRIZE 2015: How does insulin resistance arise, and how does it cause disease? Human genetic lessons. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):R209-23.
 42. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370(9588):685-97.
 43. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18(6):774-800.
 44. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends in molecular medicine*. 2006;12(7):324-32.
 45. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;72(1):83-9.
 46. Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, Nicolas MH, Garoscio-Cholet M, Lejeune H, et al. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1991;40(4-6):841-9.
 47. Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(13):1896-903.
 48. Azziz R, Ehrmann DA, Legro RS, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN, et al. Troglitazone decreases adrenal androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2003;79(4):932-7.
 49. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*. 1996;335(9):617-23.
 50. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology*. 1981;108(4):1441-9.
 51. Franks S, Mason H, White D, Willis D. Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 1998;63(5-6):306-7.
 52. Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(11):3984-91.
 53. Rice S, Christoforidis N, Gadd C, Nikolaou D, Seyani L, Donaldson A, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2005;20(2):373-81.
 54. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.
 55. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, Del Puente A, Mansueto P, Orio F, et al. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(7):2500-5.
 56. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):883-96.
 57. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2003;79(6):1358-64.
 58. Yucel A, Noyan V, Sagsöz N. The association of serum androgens and

- insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2006;126(1):81-6.
59. **Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Muller B.** Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(11):6014-21.
 60. **Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sanchon R, Luque-Ramirez M, et al.** Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod*. 2006;21(9):2257-65.
 61. **Escobar-Morreale HF, San Millan JL.** Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(7):266-72.
 62. **Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, et al.** The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology*. 2000;141(6):1971-6.
 63. **Yan X, Yuan C, Zhao N, Cui Y, Liu J.** Prenatal androgen excess enhances stimulation of the GnRH pulse in pubertal female rats. *J Endocrinol*. 2014;222(1):73-85.
 64. **Jonard S, Dewailly D.** The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):107-17.
 65. **Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF.** Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2081-6.
 66. **Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, Yang J, Crites YM, Ferrara A.** Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1915-7.
 67. **Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS.** The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clinical endocrinology*. 2000;52(1):81-6.
 68. **Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, et al.** Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(4):209-22.
 69. **Taylor SI, Dons RF, Hernandez E, Roth J, Gorden P.** Insulin resistance associated with androgen excess in women with autoantibodies to the insulin receptor. *Ann Intern Med*. 1982;97(6):851-5.
 70. **Murray RD, Davison RM, Russell RC, Conway GS.** Clinical presentation of PCOS following development of an insulinoma: case report. *Human reproduction*. 2000;15(1):86-8.
 71. **Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK.** The role of leptin in fertility. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2003;106(2):118-24.
 72. **Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millan JL.** The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(12):6364-9.
 73. **Elbers JM, Giltay EJ, Teerlink T, Scheffer PG, Asscheman H, Seidell JC, et al.** Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(5):562-71.
 74. **Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, Cheung AP, Chang RJ.** Granulosa cells of polycystic ovaries: are they normal or abnormal? *Hum Reprod*. 1992;7(3):293-9.
 75. **Mason HD, Willis DS, Beard RW, Winston RM, Margara R, Franks S.** Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(5):1355-60.
 76. **Cui L, Zhao H, Zhang B, Qu Z, Liu J, Liang X, et al.** Genotype-phenotype correlations of PCOS susceptibility SNPs identified by GWAS in a large cohort of Han Chinese women. *Hum Reprod*. 2013;28(2):538-44.
 77. **Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al.** Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4842-8.
 78. **Carmina E.** The spectrum of androgen excess disorders. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1582-5.
 79. **Guastella E, Longo RA, Carmina E.** Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2197-201.
 80. **Baillargeon JP, Iuorno MJ, Nestler JE.** Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2003;46(2):325-40.
 81. **Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Baraldi E, Casarosa E, Jassonni VM.** Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2007;23(3):146-52.
 82. **Pasquali R, Gambineri A.** Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006;154(6):763-75.
 83. **Ciaraldi TP, Aroda V, Mudaliar S, Chang RJ, Henry RR.** Polycystic ovary syndrome is associated with tissue-specific differences in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):157-63.
 84. **Pierre A, Peigne M, Grynberg M, Arouche N, Taieb J, Hesters L, et al.** Loss of LH-induced down-regulation of anti-Mullerian hormone receptor expression may contribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2013;28(3):762-9.
 85. **Li J, Li R, Yu H, Zhao S, Yu Y, Qiao J.** The relationship between serum anti-Mullerian hormone levels and the follicular arrest for women with polycystic ovary syndrome. *Syst Biol Reprod Med*. 2015;61(2):103-9.
 86. **Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagy M, Arora C, et al.** Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev*. 2019.
 87. **Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.** Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602-18.
 88. **Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.** Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-79.
 89. **Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S.** Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;79(4):1158-65.
 90. **Hughesdon PE.** Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstetrical & gynecological survey*. 1982;37(2):59-77.
 91. **Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al.** Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet*. 2003;362(9389):1017-21.
 92. **Maciel GA, Baracat EC, Benda JA, Markham SM, Hensinger K, Chang RJ, et al.** Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(11):5321-7.

-
- 93. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA.** Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *The Journal of clinical investigation.* 1998;101(12):2622-9.
- 94. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL.** Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2000;85(9):3484-8.
- 95. Hickey T, Chandy A, Norman RJ.** The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2002;87(1):161-5.
- 96. Piomboni P, Focarelli R, Capaldo A, Stendardi A, Cappelli V, Cianci A, et al.** Protein modification as oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin. *Journal of assisted reproduction and genetics.* 2014;31(10):1269-76.