

# Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico

*Dr. Franklin Ablan Candia*

*Endocrinólogo. Consultor Honorario y Docente del Posgrado de Endocrinología y Metabolismo. Servicio de Endocrinología, Hospital Vargas de Caracas. Ex Presidente de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (2004-2006; 2006-2008)*

La fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico (SOP) es heterogénea y compleja, refleja la interacción entre factores genéticos, metabólicos, fetales y ambientales. La importancia de estos factores puede variar en las mujeres afectadas.

Entre los principales factores implicados se describen: trastornos de la secreción de las gonadotropinas, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, disfunción ovárica y detención de la maduración folicular (1).

## 1. Función pituitaria anormal.

El aumento de la hormona luteinizante (LH) en relación con la hormona estimulante del folículo (FSH) fue la primera anomalía identificada en el SOP clásico. Esta alteración ocurre en aproximadamente la mitad de los paciente con SOP (2,3). La LH se piensa que tiene un rol en la patogénesis al aumentar la producción y secreción de andrógenos por las células de la teca (4). Al mismo tiempo hay un aumento en la frecuencia y amplitud de los pulsos secretorios. El incremento en la LH parece resultar de una retroalimentación anormal de los esteroides sexuales (estrógeno y testosterona) más que a causa del exceso de andrógenos. El incremento modesto de los andrógenos en las mujeres con SOP paradójicamente estimula la pulsatilidad de la LH (5). Esto es así porque las pacientes con SOP son menos sensibles a la supresión de LH por las hormonas de la fase lútea al compararse con un grupo control.

## 2. Esteroidogénesis anormal.

### 2.1 Categorización funcional-fisiopatológica

#### 2.1.1 Hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF)

Las evidencias de los estudios clínicos concuerdan

que el defecto fundamental en la mayoría del SOP es una disfunción intrínseca de los andrógenos producidos en el ovario. Este defecto se le ha designado como hiperandrogenismo primario funcional ovárico (HOF) (4,6,7). Una alta concentración de andrógenos intraováricos resulta en un excesivo crecimiento de pequeños folículos y al mismo tiempo se inhibe la maduración folicular y el desarrollo del folículo dominante. Además estimula la luteinización prematura en la teca, el estroma y la hiperplasia cortical. Esto conduce a anovulación y presencia de ovarios poliquísticos. La hipersecreción de andrógenos es dependiente de LH y por tanto es de carácter funcional, por lo que cualquier intervención que suprima el nivel de LH resulta en una supresión de andrógenos ováricos (8,9).

Los estudios muestran que el HOF subyace en la mayoría de los pacientes con SOP (2,7). Esta forma de hiperandrogenismo está caracterizada por una respuesta aumentada de 17 OH progesterona a la estimulación por las gonadotropinas, en ausencia de un evidente bloqueo de la esteroidogénesis.

Tanto las adolescentes como las mujeres adultas presentan las mismas características de disfunción ovárica (10-12); un tercio de mujeres no tienen esta alteración de la 17OH progesterona (2).

Estudios realizados en pre-adipocitos y adipocitos maduros provenientes de tejido adiposo subcutáneo abdominal en mujeres ovulatorias, con índice masa corporal (IMC) < 35 kg m<sup>2</sup> mostraron el potencial para la síntesis de andrógenos de novo y a partir de progesterona. Se encontraron diferentes sistemas enzimáticos necesarios para la producción de andrógenos, de mencionar en particular la 17 hidroxilasa, cuando estos elementos celulares son expuestos a dosis de insulina, los niveles de androstenediona *in vitro* se incrementaron. De

manera que esta observación tiene relevancia clínica por el impacto de la obesidad y la insulina en la esteroidogénesis en la mujer (13).

Una minoría de los pacientes con SOP sin HFO, tenían hiperandrogenismo funcional adrenal (HFA) y en la mayoría de ellas se atribuyó a un tejido adiposo excesivo (14).

#### 2.1.2 Hiperandrogenismo adrenal funcional HAF:

En pacientes con SOP, una disfunción adrenal caracterizada por una respuesta aumentada e hipersensibilidad a la estimulación con hormona corticotropa (ACTH) a dosis muy bajas en comparación con grupos controles, ha sido reportada (15).

El patrón de HAF coexiste con el HOF. La estimulación con ACTH se caracteriza por una hiper respuesta de los andrógenos débiles y sus precursores, en particular la dehidroepiandrosterona y la 17 didroxipregnenolona, pero sin evidencia de bloqueo enzimático. Se manifiesta por un incremento de sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) en la evaluación habitual de laboratorio. Esta alteración parece ser debida a una variante genética de 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa en las pacientes de peso normal con SOP (16).

Las niñas con pubarquia prematura se asocian con un hiperandrogenismo funcional adrenal (HAF) pero no ovárico (15).

2.2 Factores contribuyentes a la esteroidogénesis disregulada.

#### 2.2.1 Factores intrínsecos

La disregulación de la esteroidogénesis contribuye a las alteraciones de las secreciones de hormonas ováricas y adrenales.

El SOP, como entidad clínica tiene concentraciones de testosterona total, testosterona libre, androstenediona y DHEA-S que están elevadas significativamente comparadas con mujeres ovulatorias no hirsutas. Hay sin embargo importantes variaciones individuales, y algunas mujeres con SOP pueden tener concentraciones normales de andrógenos cuando son medidas en una sola toma de sangre (17).

En el SOP, la testosterona y la androstenediona son producidas principalmente por la glándula adrenal y los ovarios, pero también por conversión de andrógenos débiles en la periferia. En la mujer con SOP la testosterona y la androstenediona son secretadas principalmente por los ovarios y en menor grado por las adrenales; este patrón difiere de la mujer normal en premenopausia, quien tienen igual producción de testosterona y androstenediona ovárica y adrenal (17).

La concentración de testosterona está determinada por la cantidad de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) y a su vez esta concentración está regulada por andrógenos, estrógenos e insulina. Por tanto, la mujer con SOP tiende a tener niveles bajos de SHBG y esto enmascara la magnitud del exceso de testosterona cuando se mide la testosterona total. El IMC se correlaciona positivamente con el nivel de testosterona total e inversamente con las concentraciones de SHBG en todos los rangos etarios (18,19).

En el SOP, la LH estimula las células de la teca e incrementa la secreción de androstenediona, además de sensibilizarlas a la estimulación por la LH (20).

En la mujer con SOP la secreción de andrógenos puede estar aumentada por:

- Aumento del volumen de células de la teca
- Aumento de la estimulación de LH a las células de la teca
- Aumento de la sensibilidad de las células de la teca a la LH
- Potenciación de la acción de la LH por la hiperinsulinemia.
- Producción de sub-unidad beta de LH con diferente actividad biológica debido a un polimorfismo genético (21)
- Aumento de la actividad de enzimas ováricas, CYP11 A CYP 17 en las células foliculares en comparación con sujetos controles (20)

La DHEA y DHEA-S son marcadores de producción por las adrenales, los cuales tienen poca actividad androgénica intrínseca

Se han descrito factores intra-ováricos que tienen efecto modulador inhibitorio, entre ellos tenemos la insulina, e IGF1; otros factores involucrados son retinoides, citoquinas (TNF alfa, TGB beta), factores de crecimiento y diferenciación (22).

La disregulación adrenal tiene una base intrínseca similar a la de las células de la teca ovárica. Los factores involucrados en esta modulación, son la respuesta de los 17 cetosteroides a la ACTH, y la interleuquina- 6 la cual tiene una expresión muy importante en la zona reticular de la corteza adrenal y estimula selectivamente la secreción de DHEA (23).

#### 2.2.2 Factores extrínsecos

Los estudios clínicos muestran evidencias suficientes de la acción directa de la insulina sobre el ovario. La hiperandrogenemia y los trastornos ovulatorios se encuentran en los síndromes de resistencia a la insulina en mujeres pre-menopáusicas (24,25). La correlación positiva entre insulina

resistencia e hiperandrogenismo en el SOP señala tal asociación. Los estudios muestran una acción directa de la insulina y la vía de señalización sobre la esteroidogénesis en el ovario y el control de la ovulación (26). Los receptores de insulina están presentes en los ovarios de mujeres normales y con SOP. El receptor de IGF-I es una tirosina quinasa que comparte considerable homología estructural y funcional con el receptor de insulina. El receptor IGF-I también está presente en el ovario y su ligando IGF-I es sintetizado en el ovario (27-29).

La resistencia a la insulina asociada a la obesidad en el SOP está estrechamente relacionada; la prevalencia de obesidad en mujeres con SOP es mayor que en mujeres sanas. La obesidad per se, no es necesariamente un defecto intrínseco en el SOP. El grado de resistencia a la insulina en el SOP es mayor, y no es totalmente dependiente del IMC. El grado de adiposidad visceral por sí solo tampoco explica las diferencias en la sensibilidad a la insulina entre las mujeres con SOP y aquellas que no lo presentan (30).

El tejido adiposo es muy activo, secreta aproximadamente 100 factores que regulan diversas funciones metabólicas, que inducen complejas interacciones paracrinas, disregulación de la producción adipocinas (por ejemplo adiponectina), citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa) los cuales favorecen la insulino resistencia (30).

2.2.3. Disfunción de las células de la granulosa y foliculogénesis alterada.

La histología del ovario poliquístico muestra folículos pre-antrales en crecimiento con apariencia similar a los ovarios normales; también la formación del folículo antral puede parecer normal. Sin embargo, el desarrollo más allá del estadio del antro no se observa y este exhibe cambios de detención del crecimiento y degeneración. Hay una progresiva acumulación de líquido folicular y expansión del antro. En la medida que el folículo aumenta de tamaño, en la capa de células de la granulosa ocurre apoptosis y atresia (31).

2.2.3.1 Aumento de los folículos:

De forma característica el ovario poliquístico (OP) presenta un número aumentado de folículos por lo que la población de folículos preantrales y antrales exceden 2 a 3 veces lo observado en el ovario normal (ON) (32,33). Esto podría ser la consecuencia de: 1. Aumento de la activación de folículos aumentados, 2. Enlentecimiento del desarrollo del folículo antral, 3. Aumento de la sobrevida y/o a atresia disminuida o bien a una combinación de estos factores (34).

2.2.3.2 Población de folículos pre-antrales:

El número de folículos primordiales en el OP y en los ON son similares, pero hay un predominio de folículos pre-antrales en el OP (34).

2.2.3.3 Folículos con sobrevida prolongada:

Los estudios demuestran que el desarrollo de los folículos está enlentecido en el estadio primario, y junto a un patrón de sobrevida prolongada conduce a la acumulación de folículos preantrales, por tanto mayor número de folículos en crecimiento (33,34).

2.2.3.4 Rol de factor de crecimiento y diferenciación FCD -9:

El enlentecimiento del estadio primario a secundario fue descrito por Webber (33). El estudio de Texeira – Philo (35) reportó que la expresión del factor de crecimiento y diferenciación 9 (FCD-9), un miembro de la familia de factores de transformación y crecimiento beta (FTC  $\beta$ ), el cual es específico para los oocitos juega un papel crítico en la foliculogénesis. La expresión de este factor está significativamente disminuida en los folículos primarios de OP comparados con ovarios normales, por tanto la detención de la maduración ocurre en estadios tempranamente.

2.2.3.5. Hormona anti-mülleriana (HAM):

Este es un producto de la células granulosa ubicadas en los folículos en crecimiento y parece regular el crecimiento y desarrollo, al ejercer una retroalimentación negativa de tipo paracrina en el reclutamiento de los folículos primordiales. En el OP el nivel sérico de HAM está elevado por el aumento del número de folículos en crecimiento, sin embargo, la HAM en los folículos en fases iniciales de desarrollo puede estar disminuida, y los valores séricos aumentados pudiesen expresar una resistencia al efecto inhibitorio de este factor en el reclutamiento folicular (36-39).

2.2.3.6. Andrógenos:

Entre los factores locales que podrían acelerar el crecimiento folicular se ha descrito el aumento de los andrógenos, lo cual también se puede apreciar en otras patologías que cursan con hiperandrogenismo (40) Vendola y col. (41) reportaron que los andrógenos inducen un aumento del receptor de FSH en las células de la granulosa.

2.2.3.7 Detención del desarrollo folicular:

Es reconocido que en SOP el desarrollo folicular falla en proseguir más allá del estadio antral medio, esto corresponde a diámetro de 5 a 8 mm. La causa de este fenómeno no se conoce. Se sugiere que existe una diferenciación prematura de los folículos

e insuficiente producción de FSH (31).

#### 2.2.3.8 Luteinización prematura:

Los folículos en el SOP adquieren receptores de LH en estadio temprano del desarrollo, por lo cual la secreción de progesterona estimulada por LH en estos pequeños folículos (4 mm), es mayor que la producción de progesterona por folículos de mayor tamaño procedentes de ovarios normales (20). La insulina promueve la acción de LH en las células de la granulosa y contribuye a la atresia folicular (42).

#### 2.2.3.9 Inadecuada secreción de FSH:

Se ha descrito que la supresión relativa de la secreción de FSH, como el incremento de la LH puede ser consecuencia de un aumento de la actividad del generador de pulsos a nivel hipotalámico (43).

#### 2.2.3.10. Esteroidogénesis en células granulosa:

La integridad funcional de las células granulosa en los folículos del SOP se mantiene y en gran parte su capacidad de respuesta es aún mayor que lo encontrado aquellas provenientes de ovarios normales.

Las mujeres con SOP estimuladas con FSH en forma aguda, tuvieron una respuesta aumentada 6 a 10 veces de lo que se ven en mujeres con ovarios normales. Sin embargo, al estimularlas en forma creciente con FSH, la respuesta incrementaba progresivamente pero en el tiempo no se sostenía, en cambio en las pacientes con ovarios normales la respuesta se mantuvo hasta 24 horas de estimulación. Los factores relacionados con esta característica son hiperandrogenismo, los estrógenos y la insulina (44).

#### 2.2.3.11. Defecto primario de las células de la teca:

La evidencia de los estudios clínicos, soporta el concepto de disregulación de la CYP17 en las células tecales del OP, que conduce a una producción aumentada de andrógenos en respuesta a la estimulación de gonadotropinas sobre el ovario (45). Se ha reportado una mayor actividad de la vía 5 - delta de la esteroidogénesis de las células de la teca (46).

#### 2.2.3.12 Interacciones de factores intracrinós intrafoliculares:

La estimulación mediante FSH sobre las células tecales muestra una respuesta aumentada, la cual señala la posibilidad de factores paracrinós derivados de las células de la granulosa que estimulan la producción de andrógenos por las células de la teca. Entre los factores paracrinós tenemos la inhibina, la proteína ósea morfogenética y los factores insulino similares IGF-1 (46).

### 3. Anormalidades metabólicas

#### 3.1 Resistencia insulínica e hiperinsulinemia.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria son elementos característicos del SOP y por esa razón las mujeres con SOP presentan un riesgo aumentado de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Los estudios en general han demostrado que entre 30 % a 40 % de las mujeres con SOP tiene intolerancia a la glucosa (ITG) y hasta un 10% desarrollan DM a la edad de 40 años. Es de hacer notar que podría haber diferencias étnicas en el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa (47-51).

La obesidad incrementa la resistencia a la insulina, las mujeres delgadas con SOP tienen el mismo nivel de sensibilidad a la insulina que los controles con obesidad (52-54), o en algunos casos con los controles delgados (55,56). La razón para no detectar diferencias en la sensibilidad a la insulina en mujeres delgadas con SOP podría ser explicada por diferencias raciales o étnicas (57,58).

De manera importante, la insulina tiene un rol directo e indirecto en la patogénesis del exceso de andrógenos, estimulando la producción de andrógenos ováricos y reduciendo la síntesis hepática de la globulina transportadora de esteroides sexuales, teniendo como resultado niveles aumentados de andrógenos biodisponibles (59,60); la insulina además actúa de manera sinérgica con la LH aumentando la producción de andrógenos por la células de la teca (61).

#### 3.2 Vitamina D y SOP

Se ha descrito una posible relación entre la deficiencia de vitamina D y el fenotipo SOP (62). En primer lugar, varios estudios han demostrado que la deficiencia de vitamina D es más común en mujeres con SOP comparadas con las mujeres de grupos control (63).

En segundo lugar, la deficiencia de vitamina D puede ser un factor que contribuye a RI, obesidad y síndrome metabólico, todos los cuales son observados comúnmente en SOP (63).

Se ha relacionado el déficit de vitamina D con disfunción ovulatoria, la suplementación de dicha vitamina puede mejorar la irregularidad menstrual, el desarrollo folicular y la tasa de embarazo en mujeres con SOP (62,64).

Los productos finales de glicación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés) son los productos de la modificación no enzimática de proteínas, lípidos, y los ácidos nucleicos por la glucosa; los AGE son

moléculas proinflamatorias que pueden desempeñar un papel en el desarrollo folicular anormal (65).

Los AGE se ha demostrado están involucrados en la patogénesis del SOP, y sus niveles séricos son elevados en mujeres con el síndrome; ellos se acumulan en las capas de la teca y de la granulosa del ovario y detienen el crecimiento folicular (66). Curiosamente, un estudio reciente realizado por Irani y col. (67) demostró en 16 mujeres deficientes en vitamina D con SOP, quienes fueron tratadas con 1,25-dihidroxit vitamina D3, un aumento significativo del ligando de AGER, generalmente beneficioso porque disminuye AGE circulante e inhibe el efecto inflamatorio perjudicial.

También se ha reportado que la vitamina D altera las vías intracelulares implicadas en la regulación tanto del receptor de hormona antimülleriana (AMHR) como del receptor de FSH (62).

**4. Programación fetal del síndrome de ovario poliquístico (68)**

El SOP es un trastorno muy complejo y heterogéneo que se ve influenciado significativamente por factores genéticos y ambientales.

Los factores ambientales pueden desempeñar un papel en las primeras etapas del desarrollo humano, ayudando a convertir una predisposición genética en la expresión fenotípica del síndrome de ovario poliquístico, conllevando a diversas manifestaciones clínicas, así como complicaciones a lo largo de toda la vida de la mujer (Figura 1).

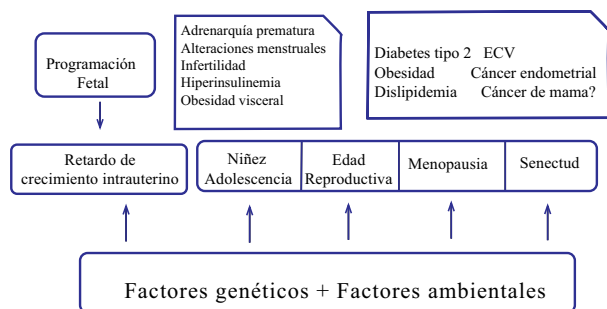


Figura 1. Etiología multifactorial del SOP.

Estudios en animales de experimentación sugieren que el hiperandrogenismo materno, en una etapa crítica del desarrollo fetal, puede causar cambios permanentes en la fisiología fetal que pueden desencadenar SOP en la vida adulta. En los seres humanos, no es posible llevar a cabo estudios para observar las consecuencias de los andrógenos maternos en el feto; sin embargo, se han realizado observaciones en seres humanos para apoyar la validez de esta hipótesis.

Además del incremento de los niveles de andrógenos durante el embarazo, también un insuficiente ambiente nutricional intrauterino puede afectar el metabolismo celular en los tejidos diana o causar alteraciones epigenéticas de genes específicos que conlleven al desarrollo del SOP en la edad adulta.

Los mecanismos de activación del SOP pudieran eliminarse al mejorar el ambiente hormonal materno y el ambiente nutricional intrauterino.

Son necesarios estudios futuros para determinar si el tratamiento sensibilizante a la insulina durante el embarazo en mujeres con SOP lo evitará en su descendencia.

**5. Conclusiones**

La Figura 2 (69) muestra la fisiopatología tan compleja del SOP:

- El aumento de la frecuencia de la liberación pulsátil de GnRH aumenta selectivamente la secreción de LH, la cual estimula la producción de testosterona

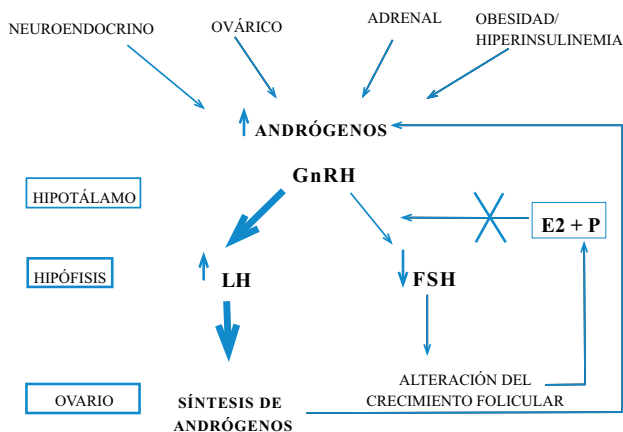


Figura 2. Fisiopatología del SOP.

- por las células de la teca del ovario.
- Debido a la deficiencia relativa de FSH, la testosterona es aromatizada de forma incompleta por las células de la granulosa.
  - El aumento en la actividad de enzimas esteroidogénicas y los factores locales que modulan la esteroidogénesis en el SOP contribuyen al aumento de la producción de andrógenos.
  - El aumento de la producción de andrógenos suprarrenales también puede estar presente en el SOP.
  - El desarrollo anormal del folículo es la característica cardinal de la mujer con SOP, sin embargo, los mecanismos responsables de esta alteración aún no están completamente dilucidados.

### REFERENCIAS

1. Dumesic D, Oberfield S, Steiner-Victorin E, Marshal J. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Diagnosis in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2015;36:487-525.
2. Mortensen M, Ehrmann D, Littlejohn E, Rosenfield R. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally distinct but heterogeneous population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;9:1579-1586.
3. Taylor A, McCourt B, Martin K, Anderson E, Adams J, SD, Schoenfeld DA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2248.
4. Rosenfield R. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:265-293.
5. Rosenfield R, Bordini B. Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. *Brain Research*. 2010;1364:186-197.
6. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Human Reprod Update*. 2004;10:107-117.
7. Ehrmann D, Barnes R, Rosenfield R. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev*. 1995;16:322-353.
8. Futterweit W, Deligdisch L. Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:16-21.
9. Pache T, Chadha S, Gooren L, Hop W, Jaarsma K, Dommerholt H, et al. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology*. 1991;19:445-452.
10. Rosenfield R. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3572-3583.
11. Legro R, Arslanian S, Ehrmann D. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4565-4592.
12. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: Comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:1285-1289.
13. Cadagan R, Khan R, SA. Female adipocyte androgens synthesis and effects of insulin. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2014;1:254-263.
14. Rosenfield R. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab North Am*. 1999;28:265-293.
15. Mathew R, Najjar J, Lorenz R, Mayes D, Russell W. Premature pubarche in girls is associated with functional adrenal but not ovarian hyperandrogenism. *Pediatrics*. 2002;141:91-98.
16. Gambineri A, Vicennati V, Genghini S. Genetic variation in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 predicts adrenal hyperandrogenism among lean women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2295-2302.
17. De Vane G, Czekala N, Judd H, Yen S. Circulating gonadotropins, estrogens and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;121:496-500.
18. Nestler J, Jakubowics D. Decreases in ovarian cytochrome P450c 17 alpha activity and free testosterone after reduction on finsulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1996;335:617-623.
19. Nestler J, Powers L, Matt D. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone -binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1516-1522.
20. Jakimiu A. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in theca and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1318-1323.
21. Taipanen J, A new contributing factor for polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:1711-5.
22. Wickenheisser J, Nelson-DeGrave V, Hendricks K, Legro R, Strauss J, McAllister J, et al. Retinoids and retinol differentially regulate steroid biosynthesis in ovarian theca cells isolated from normal cycling women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4858-4865.
23. Ehrhart-Bornstein M, Hinson J, Bornstein S.

- Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev.* 1998;19:101-143.
24. Semple R, Savage D, Cochran E, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endoc Rev.* 2011;32:498-532.
  25. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
  26. Burghen GGJ, Kitabchi A. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-116.
  27. Poretsky L, Smith D, Seibe I, Pazianos A, Moses A, Flier J. Specific insulin binding sites in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:809-811.
  28. el-Roeiy A, Chen M, Roberts V, LeRoith D, Roberts C, Yen S. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II, and insulin receptor gene products in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1411-1418.
  29. el-Roeiy A, Chen X, Roberts V, Shimasakai S, Ling N, LD, et al. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors (IGF-I and II), the IGF and insulin receptors, and IGF-binding proteins-1-6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1994;78: 1488-1496.
  30. Goodarzi M, Chazembalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:219-231.
  31. Chang R, Cook-Andersen H. Disordered follicle development. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;373:51-60.
  32. Webber L, Stubb S, Strak J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet.* 2003;362:1017-1021.
  33. Maciel G, Baracat E, Benda J, Markham S, Hensinger K, Chang R, et al. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5321-5327.
  34. Webber L, Stubbs S, Stark J, Margara R, Trew G, et al. Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1975-1978.
  35. Teixeira-Filho F, Baracat E, Lee T, Suh C, Matsui M, Chang RJ, et al. Aberrant expression of growth differentiation factor -9 in oocytes with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Met.* 2002;87:1337-1344.
  36. Weenen C, Laven J, Von Bergh A, Cranfield M, Groome N, Visser JA, et al. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: Potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod.* 2004;10:77-83.
  37. Stubbs S, Hardy K, Da Silva-Buttkus P, Webber L, Flanagan AM, Themmen AP, et al. Anti-mullerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5536-5543.
  38. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:240-245.
  39. Rosenfield R, Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Fertility and Sterility.* 2012;98:242.
  40. Dunaif A. The effects of continuous androgen secretion on the hypothalamic-pituitary axis in women: Evidence from a luteinized thecoma of ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:389-393.
  41. Vendola K, Zhou J, Adesanya O, Weil S, Bondy C. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest.* 1998;101:2622-2629.
  42. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008;14:376-378.
  43. Kaiser U, Sabbagh E, Katzenellenbogen R, Conn P, Chin W. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:12280-12284.
  44. Coffler M, Patel K, Dahan M, Malcom P, Kawashima T, Deutsch RC. Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle stimulating hormone FSH in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1742-1747.
  45. Nelson V, Legro R, Strauss J, McAllister J. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999;13:946-957.
  46. Wachs D, Coffler M, Malcom P, Chang R. Comparison of follicle-stimulating-hormone stimulated inhibin and estradiol responses as indicators of granulosa cell function in polycystic ovary syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2920-2925.
  47. Ehrman D, Barnes R, Rosenfield R, Cavaghan M, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1999;22:141-146.
  48. Legro R, Kunselman A, Dodson W, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165-169.
  49. Moran L, Misso M, Wild R, Norman R. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update.* 2010;16:347-363.
  50. Chang R, Nakamura R, Judd H, Kaplan S. Insulin

- resistance in non-obese patientes with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:356-359.
51. Gambineri A, Patton L, Altieri P. Polydystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: Results from a long -term prospective study. *Diabetes.* 2012;61:2369-2374.
  52. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobriansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38:1164-1174.
  53. Good C, TM, Mauger D, Demers L, Legro R. Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999;72:21-25.
  54. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycemic hiperinsulinemic clamp. *Human Reprod.* 2013;28:777-784.
  55. Holte J, Bergh T, Berne C, Berglund L, Lithell H. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1052-1058.
  56. Gennarell G, Rovei V, Novi R. Preserved insulin sensitivity and beta cell activity, but decreased glucose effectiveness in normal -weight women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3381-3386.
  57. Owen P, Mollwe J, Ingersley H. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1636-1640.
  58. Vrbiková J, Cibula D, Dvoráková K. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2942-2945.
  59. Baillargeon J, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2007;88:886-893.
  60. Nestler J, Powers L, Matt D. A direct effect of hyperinsulinemia on serum hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83-89.
  61. Duleba A, Spaczynski R, Olive D. Insulin and insulin-like growth factor I stimulate the proliferation of ovarian theca -interstitial cells. *Fertility Steril.* 1998;69:335-340.
  62. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertil Steril.* 2014;102:460-468.
  63. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2011;60:1475-1481.
  64. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: A pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2011;4:757-763.
  65. Merhi Z. Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction. *Hum Reprod.* 2013;29:135-145.
  66. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Kandaraki E, Piouka A, Papavassiliou AG, et al. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:634-641.
  67. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E886-90.
  68. Bahar E, Karadeniz M, Turan G. Fetal programming of polycystic ovary syndrome. *World J Diabetes.* 2015;6:936-942.
  69. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocrine Reviews,* December. 2012;33:981-1030