



SOP

Síndrome dos ovários policísticos

Desde 1935, quando Stein e Leventhal descreveram o quadro dos “ovários policísticos”, muitos estudos foram desenvolvidos no sentido de aprimorar os conhecimentos sobre esse tema. Contínuas discussões relativas a fisiopatologia, associações clínicas, repercussões sobre a saúde reprodutiva e conduta terapêutica foram realizadas ao longo desse intervalo de tempo. Do ponto de vista clínico, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) tem se destacado como uma das desordens endócrinas mais comuns na idade reprodutiva, e sua prevalência varia de 6% a 10% em mulheres na menarca.

A sua etiologia ainda permanece uma incógnita, tendo em vista que vários fatores devem estar envolvidos na sua gênese. A sua relação com os desvios do metabolismo lipídico e glicídico tem sido alvo de muitos estudos, pois hoje a SOP é vista como uma doença metabólica, com todas as suas implicações. O foco deixou de ser exclusivamente o sistema reprodutor, mas sim o

organismo como um todo, o que tem gerado o interesse e a preocupação de outros profissionais da saúde sobre essas pacientes.

Nesta matéria de capa, são abordados todos os aspectos dessa intrigante doença, como a etiologia, a fisiopatologia, a terapia e, especialmente, os desequilíbrios metabólicos que elevam os riscos de doenças cardiovasculares e diabetes nessas pacientes, sobretudo nas obesas. Com tantos recursos científicos disponíveis nos dias de hoje, não é mais possível ao ginecologista, isoladamente, abordar com competência todos os passos dessa terapia complexa das pacientes com SOP. Há necessidade do apoio de outros profissionais da área da saúde, como psicólogo, nutricionista, educador físico, entre outros. Não há dúvidas de que os fenômenos biológicos, psicológicos, sociais e ambientais são todos interdependentes e de que a abordagem das pacientes com SOP deve ser holística e multiprofissional.

Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica

Ana Carolina Japur de Sã Rosa-e-Silva¹

CONCEITO E PREVALÊNCIA

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a uma das condições clínicas mais comuns entre as disfunções endócrinas que afetam mulheres em idade reprodutiva, tendo sua prevalência variando de 6% a 16% dependendo da população estudada e do critério diagnóstico empregado.⁽¹⁻⁸⁾ As principais características clínicas dessa síndrome são a presença de hiperandrogenismo, com diferentes graus de manifestação clínica, e a anovulação crônica.

A SOP foi inicialmente descrita por Stein-Leventhal, em 1935,⁽⁹⁾ referindo-se à associação entre amenorreia e a forma policística dos ovários. Desde então, muito vem sendo descoberto e publicado em referência a essa síndrome, com diferentes propostas para os critérios diagnósticos. O Consenso de Rotterdam foi publicado em conjunto pelas Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) em 2004⁽¹⁰⁾ e revisado em 2012,⁽⁷⁾ e é o mais amplamente usado na prática clínica, apresentando critérios mais flexíveis, incluindo inclusive mulheres sem manifestações claras de hiperandrogenismo. Mais recentemente, o grupo australiano *National Health and Medical Research Council of Australia* (NHMRC) coordenou, juntamente com essas mesmas sociedades, um novo consenso, que, em linhas gerais, manteve os critérios diagnósticos, com algumas mudanças clínicas e ultrassonográficas.⁽¹¹⁾

É importante ressaltar que, como será discutido a seguir, a etiopatogenia da SOP é multifatorial e não completamente conhecida, mas várias outras doenças que também cursam com a presença de hiperandrogenismo podem mimetizar o mesmo quadro clínico, tais como tumores produtores de androgênio e outras disfunções endócrinas. Considerando que a SOP é uma doença funcional, em que uma série de disfunções nos sistemas endócrino, metabólico e reprodutivo ocorre, o diagnóstico diferencial com doenças orgânicas que também cursam com hiperandrogenismo torna-se obrigatório, uma vez que a abordagem terapêutica nesses casos é distinta.

FISIOPATOLOGIA

Vários fatores têm sido implicados na etiopatogenia da SOP, havendo componentes genéticos envolvidos,^(12,13) fatores metabólicos pré⁽¹⁴⁾ e pós-natais, distúrbios endócrinos hereditários, como a resistência à insulina e o *diabetes mellitus* tipo II (DMII), e fatores ambientais (dieta e atividade física).⁽¹⁵⁾ A figura 1 representa resumidamente os possíveis fatores envolvidos na gênese dessa síndrome.

Fatores endócrinos

Entre os mecanismos endócrinos envolvidos na etiopatogênese da SOP, está o padrão de secreção de gonadotrofinas, com hipersecreção característica

Descritores

Síndrome dos ovários policísticos/diagnóstico; Síndrome dos ovários policísticos/epidemiologia; Síndrome dos ovários policísticos/fisiopatologia.

Como citar?

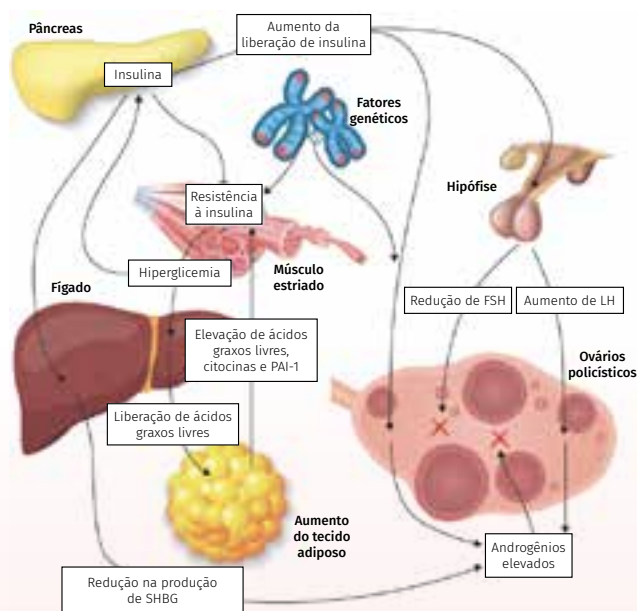
Rosa-e-Silva AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. Cap. 1. p. 1-15. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo, nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

de hormônio luteinizante (*luteinizing hormone* – LH), evento patognomônico dessa síndrome, com aumento na amplitude dos pulsos⁽¹⁶⁾ e consequente produção aumentada de androgênios, predominantemente testosterona.

Tem sido demonstrado que mulheres portadoras de SOP têm menor sensibilidade hipotalâmica ao retrocontrole feito pelos estrogênios e progesterona de origem ovariana.^(17,18) O recrutamento e a ativação folicular ocorrem de maneira bastante intensa, porém com menor atresia dos folículos em estágios iniciais,⁽¹⁹⁾ o que confere ao ovário a morfologia policística.

Parece haver um papel significativo da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) na produção anômala de androgênios nessas mulheres. Portadoras de SOP apresentam mais frequentemente resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória independentemente da presença ou não de obesidade,⁽²⁰⁾ sendo a resistência tanto para a ação da insulina no músculo estriado quanto no tecido adiposo.⁽²¹⁾ O aumento da insulina circulante tem efeito direto na produção de androgênios ovarianos, uma vez que esta possui ação sinérgica ao LH nas células da teca, estimulando a produção de androgênios.⁽²²⁻²⁴⁾ Além disso, a insulina também está envolvida na redução da produção da proteína carreadora de androgênios (*sex hormone-binding globulin* – SHBG) pelo fígado;⁽²⁵⁾ esses dois efeitos somados aumentam a concentração de testosterona livre, ou seja, da fração ativa do hormônio.



Fonte: Modificada de Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358(1):47-54.⁽¹⁵⁾

Figura 1. Fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos

Fatores genéticos

Além das disfunções endócrinas descritas, há evidências na literatura médica da existência de um componente genético na SOP.⁽²⁶⁾ Embora inicialmente se acreditasse num padrão de herança monossômica dominante, hoje já há evidências de um padrão mais complexo de hereditariedade envolvendo múltiplos genes.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Estudos empregando técnicas de amplo estudo genômico (*genome-wide association studies* – GWAS) têm possibilitado a identificação de alterações em múltiplos *loci* associados à SOP,⁽²⁸⁾ o que faz crer tratar-se de doença oligo ou poligênica. A existência de penetrância gênica incompleta, modificações epigenéticas e a influência de fatores ambientais tornam bastante complicadas a elucidação e a identificação do padrão de hereditariedade envolvido nessa doença.⁽³⁰⁾ Parece haver um papel importante dos androgênios nessas expressões diferenciais. O estudo de tecido ovariano de homens transgênero submetidos à androgenioterapia por longo período apresentou padrões de expressão gênica semelhantes aos de mulheres com SOP.⁽³¹⁾

Os diferentes genes envolvidos na gênese da SOP propiciam ampla variedade de possíveis genótipos, o que explica os diferentes fenótipos encontrados na síndrome e a dificuldade em estabelecer um consenso em relação aos critérios diagnósticos.

DIAGNÓSTICO

O protocolo atualmente mais utilizado para o diagnóstico da SOP é o consenso proposto por Teede *et al.*, publicado em agosto de 2018,⁽¹¹⁾ no qual a presença de ao menos dois dos três critérios diagnósticos – oligoamenorreia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ultrassonográfica de policistose ovariana – determina o diagnóstico, desde que sejam excluídas outras doenças que também cursam com hiperandrogenismo, que é o que caracteriza a doença.⁽³²⁻³⁴⁾

Vale ressaltar que, para adolescentes, os critérios são mais estritos, não sendo a morfologia ovariana considerada, e o hiperandrogenismo implica necessariamente a presença de hirsutismo ou hiperandrogenemia. Além disso, mesmo que preencha esses critérios, o diagnóstico feito na adolescência deve ser revisto após oito anos da menarca.⁽¹¹⁾

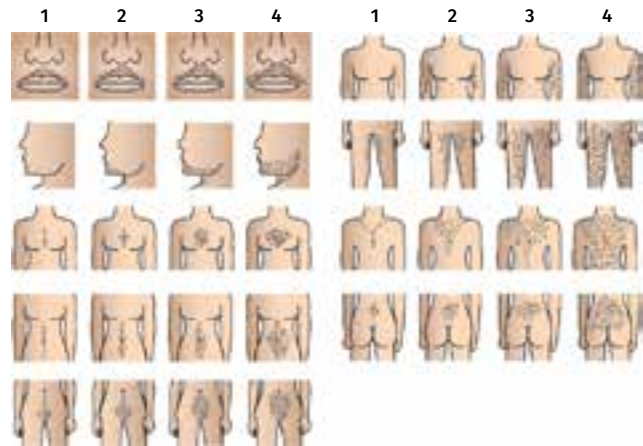
Como anteriormente descrito, o hiperandrogenismo está implicado em alterações na programação da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano.^(17,18) Dessa maneira, ocorre secreção atípica de GnRH, que determina a secreção de pulsos anárquicos de gonadotrofinas, caracterizada pela hipersecreção de LH. A anovulação secundária a esse processo gera atraso menstrual com

ciclos longos, porém normoestrogênicos, já que o crescimento folicular ocorre parcialmente, por isso há oligoamenorreia e infertilidade. O histórico menstrual de oligoamenorreia será caracterizado como a ausência de menstruação por 90 dias ou mais ou a ocorrência de menos de nove ciclos menstruais em um ano,⁽³⁵⁾ sendo, portanto, um critério bastante objetivo.

Também o efeito direto dos androgênios sobre os folículos pilosos e sebáceos leva aos sinais e sintomas clínicos do hiperandrogenismo, como hirsutismo, acne, pele oleosa, queda de cabelo e, nos casos mais graves, sinais de virilização com clitoromegalia e alopecia androgênica (Figura 2). O diagnóstico de hirsutismo pode ser feito pelo índice de Ferriman-Galleway⁽³⁶⁾ (Figura 3); trata-se de uma escala para quantificação de pelos em áreas androgênio-dependentes, com nove áreas avaliadas, e cada localização pode somar de 0 a 4 pontos, em que 0 corresponde à ausência completa de pelos e 4, ao crescimento acentuado de pelos terminais. Segundo a nova recomendação conjunta entre ASRM e ESHRE, novos valores de corte para esse índice foram estabelecidos, variando de acordo com a etnia da paciente, sendo considerados hirsutismo escores com valores de 4 (para orientais) ou 6 (para outras etnias).⁽¹¹⁾

Além do hirsutismo, o aumento da oleosidade da pele, presença de acne, queda de cabelos e, em alguns casos mais graves, sinais de virilização com clitoromegalia e alopecia hiperandrogênica compõem as manifestações clínicas do hiperandrogenismo.

Nos casos em que as manifestações clínicas não forem tão exuberantes, deve-se avaliar a característica morfológica dos ovários. A maneira mais simples e de baixo custo para essa avaliação é a ultrassonografia pélvica bidimensional, preferencialmente transvagi-



Fonte: Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(5):294-300.⁽³⁶⁾

Figura 3. Índice de Ferriman-Galleway para avaliação de hirsutismo

nal. O critério ultrassonográfico padronizado, segundo as novas recomendações da ASRM/ESHRE de 2018, é: a presença de 20 ou mais folículos com diâmetro médio de 2 a 9 mm e/ou volume ovariano total maior ou igual 10 cm³ (exceto se houver cisto funcional; nesse caso deve-se repetir o exame no ciclo seguinte), em um ou ambos os ovários.⁽¹¹⁾ Também nos casos em que o fenótipo não é claramente hiperandrogênico, deve-se realizar o diagnóstico diferencial com outras causas de anovulação crônica, sendo as principais a hiperprolactinemia, as anovulações de origem hipotalâmica e a insuficiência ovariana prematura.⁽³⁵⁾ Para isso, a solicitação de dosagens hormonais de prolactina e hormônio folículo-estimulante (FSH) são suficientes, havendo casos em que a dosagem de hormônio tireoestimulante (*thyroid-stimulating hormone* – TSH) poderá também ser útil nessa avaliação.

Na SOP, espera-se que os valores de prolactina estejam normais, entretanto em cerca de 10% dos casos a prolactina se encontra elevada.⁽³⁷⁾ Os mecanismos pelos quais isso ocorre ainda não são muito claros, mas parece haver maior sensibilidade ao estímulo do hormônio liberador de tireotrofina (*thyrotropin-releasing hormone* – TRH) à produção de prolactina, especialmente nas portadoras de SOP com níveis elevados de LH.^(38,39) Já os valores de FSH nas pacientes com SOP estarão provavelmente próximos ao limite inferior da normalidade, em resposta à alta produção de inibina pela população de folículos antrais em crescimento, característicos da doença.⁽³⁵⁾ Apesar de a característica hormonal da SOP estar centrada na hipersecreção de LH, não há necessidade de dosar esse hormônio, uma vez que esse exame tem baixo valor preditivo, com menos de 50% das mulheres portadoras de SOP apresentando níveis elevados

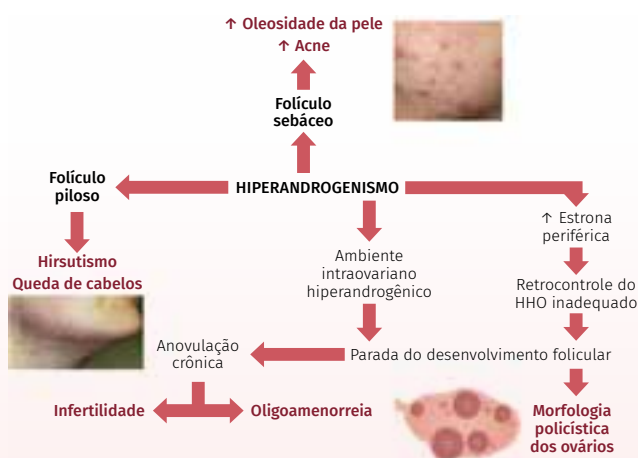


Figura 2. Fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos

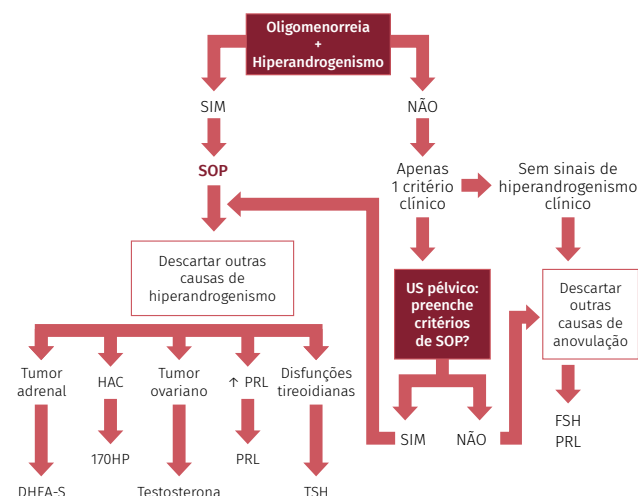
em uma dosagem isolada.⁽⁴⁰⁾ A dosagem de TSH pode ser complementar na avaliação das pacientes com SOP, pois 14% a 20% delas apresentam valores aumentados desse hormônio e parece que essa alteração está relacionada a pior perfil metabólico nessas pacientes.^(41,42) Além desses diagnósticos diferenciais acima citados, estão listados no quadro 1 outros diagnósticos diferenciais de hiperandrogenismo e seus respectivos marcadores laboratoriais.

Caso sejam descartadas outras doenças de base que justifiquem o hiperandrogenismo, confirma-se a SOP. O resumo da propedêutica para o diagnóstico da síndrome encontra-se no fluxograma da figura 4.

Além dos fatores metabólicos já imputados à própria síndrome, como a resistência insulínica e o risco de diabetes tipo 2, há outra associação, já bem documentada na literatura médica, entre a SOP e a obesidade. Sendo assim, faz parte da propedêutica diagnóstica dessa síndrome a investigação metabólica e bioquímica, na busca de fatores de risco para doença cardiovascular, tais como avaliação do metabolismo glicídico e lipídico. Essa propedêutica é mais relevante em pacientes com SOP com sobrepeso e obesas, porém pacientes com SOP com peso adequado também devem ser avaliadas, uma vez que a própria síndrome predispõe a várias dessas alterações, principalmente aquelas com fenótipo hiperandrogênico proeminente.

Quadro 1. Diagnósticos diferenciais dos quadros de hiperandrogenismo

Diagnósticos diferenciais	Propedêutica complementar
Hiperprolactinemia	Dosagem de prolactina – se elevada, repetir em nova amostra.
Disfunções tireoidianas	Dosagem de TSH – se alterada, repetir a dosagem em nova amostra, juntamente com T4 livre.
Tumor ovariano produtor de androgênio	Dosagem de testosterona total ou livre (preferencialmente realizada por técnica de espectrometria de massa).
Tumor adrenal	Dosagem de deidroepiandrosterona sulfatada (DHEA-S).
Hiperplasia adrenal congênita (HAC)	Dosagem de 17-alfa-hidroxiprogesterona (17OHP), na fase folicular do ciclo. Em casos suspeitos, confirma-se o diagnóstico por meio do teste da cortosina.



HAC: hiperplasia adrenal congênita; PRL: prolactina;
DHEA-S: deidroepiandrosterona sulfatada;
17OHP: 17-alfa-hidroxiprogesterona; TSH: hormônio estimulante da tireoide;
FSH: hormônio foliculo-estimulante.

Figura 4. Fluxograma diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos

REFERÊNCIAS

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3078-82.
2. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):4006-11.
3. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51(6):779-86.
4. Asunción M, Calvo RM, San Millán 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2434-8.
5. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-9.
6. Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-E-Silva AC, Silva AA, Cardoso VC, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod.* 2010;25(8):2124-31.
7. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28-38.e25.
8. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841-55.
9. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):181-91.
10. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.

11. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018 Jul 19. doi: 10.1093/humrep/dey256
12. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Crisosto N, Pérez V, et al. Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4637-42.
13. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburú B, Maliqueo M, Ladrón de Guevara A, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):1923-30.
14. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1660-6.
15. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358(1):47-54.
16. Kazer RR, Kessel B, Yen SS. Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(2):233-6.
17. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloï JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):582-90.
18. Daniels TL, Berga SL. Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-induced suppression in hyperandrogenic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4179-83.
19. Webber LJ, Stubbs SA, Stark J, Margara RA, Trew GH, Lavery SA, et al. Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1975-8.
20. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38(9):1165-74.
21. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2015;36(5):487-525
22. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod*. 1997;12 Suppl 1:53-62.
23. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*. 1999;20(4):535-82.
24. Diamanti-Kandarakis E, Argyrakopoulou G, Economou F, Kandaraki E, Koutsilieris M. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109(3-5):242-6.
25. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):83-9.
26. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(25):14956-60.
27. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update*. 2001;7(1):3-7.
28. Legro RS, Strauss JF 3rd. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;78(3):569-76.
29. Li L, Baek KH. Molecular genetics of polycystic ovary syndrome: an update. *Curr Mol Med*. 2015;15(4):331-42.
30. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF 3rd. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(3):118-24.
31. Jansen E, Laven JS, Dommerholt HB, Polman J, van Rijt C, van den Hurk C, et al. Abnormal gene expression profiles in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients. *Mol Endocrinol*. 2004;18(12):3050-63.
32. Lucis OJ, Hobkirk R, Hollenberg CH, MacDonald SA, Blahey P. Polycystic ovaries associated with congenital adrenal hyperplasia. *Can Med Assoc J*. 1966;94(1):1-7.
33. Spinder T, Spijkstra JJ, van den Tweel JG, Burger CW, van Kessel H, Hompes PG, et al. The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69(1):151-7.
34. Hague WM, Adams J, Rodda C, Brook CG, de Bruyn R, Grant DB, et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol*. 1990;33(4):501-10.
35. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S219-25.
36. Yildiz BO. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(5):294-300.
37. Kyritsi EM, Dimitriadis GK, Angelousi A, Mehta H, Shad A, Mytilinaoui M, et al. The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(7):e12961.
38. Corenblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be a distinct entity. *Fertil Steril*. 1982;38(5):549-52.
39. Falaschi P, del Pozo E, Rocco A, Toscano V, Petrangeli E, Pompei P, et al. Prolactin release in polycystic ovary. *Obstet Gynecol*. 1980;55(5):579-82.
40. Fauser BC, Pache TD, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. The significance of a single serum LH measurement in women with cycle disturbances: discrepancies between immunoreactive and bioactive hormone estimates. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37(5):445-52.
41. Huang R, Zheng J, Li S, Tao T, Liu W. Subclinical hypothyroidism in patients with polycystic ovary syndrome: distribution and its association with lipid profiles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:52-6.
42. Trummer C, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Impact of elevated thyroid-stimulating hormone levels in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(10):819-23.