

Complicaciones obstétricas y ginecológicas del síndrome de ovario poliquístico

Dra. Rita Pizzi

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Adjunto docente del Servicio de Endocrinología H.U.C. Coordinadora del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica H.U.C.

Complicaciones obstétricas

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), es una disfunción endocrino-metabólica heterogénea de alta prevalencia (5 % -10 %) (1). Históricamente se ha definido como un síndrome relacionado con infertilidad. Hoy en día, la atención se ha desplazado a problemas reproductivos, incluyendo también las complicaciones obstétricas. Por otra parte, el riesgo obstétrico puede ser exacerbado por las comorbilidades, como la obesidad y la resistencia insulínica (RI) típica del síndrome (2).

En el embarazo normal, se producen modificaciones del metabolismo lipídico y de los carbohidratos que tienen como objetivo asegurar una entrega continua de nutrientes al feto, independiente de la ingesta de alimentos por la madre.

Estudios longitudinales durante la gestación, muestran una mayor respuesta insulínica a los nutrientes a pesar de un mínimo deterioro en la tolerancia a la glucosa, lo que es consistente con un aumento progresivo de la resistencia insulínica (3). Simultáneamente, se presenta un aumento progresivo del colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y de los triglicéridos (4).

Desde un punto de vista patogénico, el aumento de la incidencia de complicaciones en el embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico puede ser el resultado de varios factores, como las características del SOP, los tratamientos de infertilidad, embarazos múltiples, obesidad, IR, disfunción metabólica, inflamación y alteraciones de la placenta (5).

Muchos estudios sugieren un aumento en el riesgo de patologías obstétricas: pérdida gestacional, hipertensión gestacional, diabetes gestacional (DG), prematuridad, bajo peso al nacer o macrosomía, incremento de cesáreas y complicaciones neonatales (6).

Pérdida gestacional

El incremento del riesgo de aborto en pacientes con SOP, todavía se debate. Se ha reportado entre 30 % hasta 50 %, representando una incidencia tres veces más alta que para las mujeres sanas (7). Ensayos prospectivos aleatorizados reportan que el aborto en pacientes con SOP ocurre solo en el 15 %-25 % de los casos, lo cual es un porcentaje comparable con la frecuencia de aborto en la población en general (8). En el consenso SOP 2012 (9), se sugiere que las tasas de aborto son comparables entre las mujeres con y sin síndrome de ovario poliquístico, aunque los datos muestran resultados contradictorios.

Algunos autores sugieren que existe una relación entre el aumento de la concentración de LH en el suero y el aborto recurrente. En pacientes con concentraciones normales de LH la frecuencia de aborto es 12 %, en mujeres con niveles elevados de LH la frecuencia es 65 %. La elevada concentración de LH en fase folicular puede conducir a un desarrollo prematuro del ovocito, mientras que la alta concentración de LH en la fase lútea puede causar anomalías en las funciones de endometrio durante la implantación (10).

También se han reportado alteraciones de los biomarcadores de receptividad endometrial a la implantación del embrión en las pacientes con SOP: la α β 3 integrinas y glicodelina, están disminuidos; la expresión del RE α persiste anormalmente en la ventana de la implantación en el endometrio (10). Alteraciones de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y la placentación anormal fue reportada por Glueck y col. (11).

Un meta-análisis de estudios (12) en mujeres con y sin síndrome de ovario poliquístico sometidas a FIV, demostró que no había diferencia en las tasas de aborto espontáneo, este resultado fue confirmado

en un reciente estudio de cohorte (13).

Hipertensión gestacional y preeclampsia

Diversos estudios han reportado que del 2 %-5 % de las mujeres sanas embarazadas son diagnosticadas con trastornos hipertensivos del embarazo. En un tercio de las mujeres en este grupo, el problema se convierte en forma más grave, la preeclampsia (14).

Sin duda, hay muchos factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión durante el embarazo, uno de estos factores es la coexistencia de síndrome de ovario poliquístico.

Se ha reportado que en las mujeres embarazadas con SOP, la presión sistólica, diastólica y media son estadísticamente más altas, y se ha observado un aumento de la rigidez arterial (15).

Se ha de destacar que el riesgo de desarrollar preeclampsia es aún mayor por la coexistencia de riesgo adicional por factores asociados con el SOP, en particular la obesidad y la DG. También la donación de ovocitos y la inseminación con semen de donante son factores de riesgo independiente para preeclampsia (16,17). Por tanto, las pacientes afectadas por SOP y factores de riesgo adicionales deben estar bajo el control especial para evitar esta complicación.

Todos los meta-análisis sobre las complicaciones del embarazo han reportado un aumento del riesgo de hipertensión inducida por embarazo y preeclampsia en mujeres con SOP de al menos tres veces (5). Específicamente, el riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia es de 12,7 % y 8 %, respectivamente, significativamente más altas que las observadas en los controles sanos (5,3 % y 2 %, respectivamente) (17-19).

Diabetes gestacional

El embarazo es un estado fisiológico de resistencia insulínica (RI), siendo probable que en aquellas pacientes con SOP y RI, el embarazo constituya un factor agravante de la insulinoresistencia preexistente, pudiendo desencadenar una diabetes gestacional (20).

La diabetes gestacional (DG) es la complicación más comúnmente descrita mujeres con SOP y embarazo, reportado entre 6 % y un 15 %, significando un riesgo tres veces mayor que en la embarazada sana (5,17-19). Estudios prospectivos recientes reportan un aumento de la incidencia de la DG de 14,7 % - 22 % en mujeres con SOP (21,22).

El SOP ha sido descrito como un factor de riesgo para DG, por tanto es importante la realización de una consulta preconcepcional tres meses antes de la búsqueda del embarazo con la finalidad de las complicaciones metabólicas del embarazo y su producto (23).

En la primera valoración prenatal se debe determinar glucemia basal, hemoglobina A1c o una glucemia casual, para detectar tempranamente las diabéticas no reconocidas previamente, usando los criterios estándar de la *American Diabetes Association* (ADA) del 2015 (24). Si no se confirma una diabetes manifiesta, una glucemia basal igual o mayor de 92 mg/dL pero menor de 125 mg/dL, hace el diagnóstico de diabetes gestacional. Si la glucemia basal es menor de 92 mg/dL, se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de glucosa, entre las semanas 24 y 28 de gestación, los valores diagnósticos se muestran en el Cuadro 1 (24-26).

Cuadro 1

Criterios diagnósticos de diabetes gestacional con carga oral de 75 g de glucosa vía oral

Diagnóstico	Glucemia en ayunas	1 hora	2 horas
Diabetes gestacional	≥ 92 mg/dL	≥ 180 mg/dL	≥ 153 mg/dL
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dL	NO	≥ 200 mg/dL

La terapia nutricional en pacientes con DG, es la primera línea en el manejo de estas pacientes, consiste en suministrar una adecuada ingesta de calorías y nutrientes para una apropiada ganancia de peso gestacional, registrar cifras normales de glucemia con ausencia de cetosis (27). El ejercicio mejora la sensibilidad a la insulina, es especialmente importante durante el embarazo cuando está asociado a una ganancia excesiva de peso gestacional, principalmente durante el primer trimestre, y en obesidad (28).

Cuando los objetivos del control glucémico (24-26): glicemia pre-prandial ≤ 95 mg/dL, 1 hora pos-prandial ≤ 140 mg/dL y 2 horas pos-prandial ≤ 120 mg/dL, no se logran con 1-2 semanas de dieta y ejercicios, se recomienda el tratamiento farmacológico.

Diversos estudios han demostrado la seguridad de la metformina (29), se ha planteado mantener la metformina en las pacientes con SOP durante todo el embarazo para disminuir la tasa de abortos espontáneos, prevenir el desarrollo de diabetes gestacional, el síndrome hipertensivo del embarazo y la androgenización prenatal del hijo de madre con SOP (20).

Hasta el momento, no se ha descrito un efecto deletéreo de la metformina sobre el peso corporal, talla y cambios en el desarrollo psicomotor de los recién nacidos (30).

La metformina puede considerarse como el medicamento de primera elección para iniciar el tratamiento de la paciente con DM gestacional (31,32). El estudio de Sir Peterman y col. (20) incluyó 150 pacientes con SOP que deseaban embarazo, los resultados reportaron que las mujeres quienes recibieron metformina durante el embarazo, la prevalencia de diabetes gestacional disminuyó significativamente de 36 % a 14 %.

La eficacia y seguridad de la insulina ha hecho que sea considerada el tratamiento estándar de la diabetes en el embarazo (33). El tratamiento con insulina puede ser inconveniente por la necesidad de múltiples dosis, costo, dolor por las inyecciones, auto monitoreo, refrigeración, condiciones que dificultan la adherencia al tratamiento. Estas consideraciones han llevado a buscar alternativas a la insulina en el tratamiento de la DM gestacional, como son los hipoglucemiantes orales (34).

Peso fetal

Entre los eventos deletéreos que se producen durante la vida intrauterina en mujeres con SOP, cabe mencionar la restricción del crecimiento intrauterino que dará origen a niños pequeños para la edad gestacional (PEG). La causa principal del bajo peso al nacer es la resistencia a la insulina y trastorno del crecimiento dependiente de la insulina (20,35). Ibañez y col. (36) en 1998 y Benitez y col. (37) en 2001, documentaron la correlación anterior, así como el aumento de aparición riesgo de síndrome de ovario poliquístico en las mujeres que nacen con bajo peso al nacer.

Por otra parte, los estudios de Laitinen y col. (38) en 2003 no han demostrado ninguna correlación entre SOP y PEG.

La situación contraria, la macrosomía fetal, es

insignificante en pacientes con SOP (6).

Se debe enfatizar que todos los tres grupos de complicaciones, es decir, la DG, los trastornos hipertensivos del embarazo y los trastornos del crecimiento del feto, tienen un fondo etiológico común. Se cree que el mecanismo que subyace a estos trastornos puede ser la obesidad, la alteración de glucosa y el trastorno del flujo sanguíneo uterino (39).

Complicaciones en el parto

Los datos sobre las complicaciones del parto, así como aquellos en el riesgo de resultados adversos en el feto, en las mujeres con SOP son controversiales.

El riesgo de parto prematuro se duplica en pacientes con SOP con OR: 2,20 (IC del 95 %: 1,59 a 3,04) (5). Los recién nacidos tenían el doble de riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales y su mortalidad se incrementó el triple (8).

El riesgo de cesárea ha sido reportado en metaanálisis (40) OR: 1,41 (IC del 95 %: 0,96-2,07), sin embargo, otros autores no reportan contraindicación al parto vaginal instrumental en pacientes con SOP (6).

Conclusiones

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen un riesgo mayor de eventos adversos durante el embarazo y complicaciones neonatales. Esta información puede ser vital en la práctica clínica para el manejo del embarazo en estas pacientes, deben tener una vigilancia más intensa y se les debe realizar la detección temprana de estas complicaciones y proporcionar la atención adecuada durante el embarazo y el parto.

En la mujer con SOP es fundamental el despistaje de DG y control de la glicemia, siendo las modificaciones del estilo de vida fundamentales y la terapia farmacológica cuando esté indicada.

Complicaciones ginecológicas

El SOP es considerado como una entidad multisistémica, de múltiples facetas y que persiste a lo largo de toda la vida. Las alteraciones reproductivas y metabólicas que caracterizan el síndrome pueden también estar asociados con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer, como el de endometrio, ovario, y mama, que tiene mecanismos patogénicos hormonales y / o metabólicas.

Cáncer de endometrio

Las mujeres con SOP tienen múltiples factores de riesgo de cáncer endometrio que incluyen la obesidad, alteraciones metabólicas (como la diabetes y la hipertensión), y una historia de oligomenorrea con la exposición prolongada a estrógenos sin la oposición de progesterona.

Los primeros documentos que presentaron una asociación entre el síndrome de ovario poliquístico y cáncer endometrial datan de los años cuarenta y cincuenta, pero, hasta la fecha, aún faltan pruebas de la relación causa – efecto, entre el síndrome y tumores malignos ginecológicos (41).

Los estudios recientes han reportado un incremento de 2,7 veces riesgo de desarrollar cáncer de endometrio comparado con la población en general (42,43). El metanálisis de Barry y col. (44) en 2014 reportó que mujeres con SOP tenían un aumento significativo del riesgo de cáncer de endometrio (OR: 2,79; 95 % intervalo de confianza 1,31-5,95, P = 0,008), el cual se incrementa con la edad (OR: 4,05; IC del 95 %, 2,42-6,76, P: 0,00001).

La obesidad es un factor de riesgo reconocido para el cáncer de endometrio y la mayoría de los autores considera que el aumento del riesgo de este cáncer podría atribuirse, al menos en parte, al aumento de la prevalencia de la obesidad en mujeres con SOP. El mismo problema se aplica a la diabetes tipo 2, otro posible factor de confusión que es el más representativo en las mujeres con SOP y se asocia con un mayor riesgo de cáncer de endometrio, posiblemente secundaria a la hiperinsulinemia, hiperglucemia e inflamación. Por tanto, existe incertidumbre en cuanto a si el aumento de riesgo de cáncer de endometrio se debe a diferentes factores de riesgo metabólico o síndrome de ovario poliquístico en sí, que se caracteriza por muchas complicaciones metabólicas y reproductivas que podrían ser responsables de un aumento del riesgo oncológico (2).

No obstante, en general se acepta que mujeres con SOP en amenorrea están en mayor riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer; por tanto, el grupo de consenso de ESHRE / ASRM (9) ha recomendado realizar la vigilancia del endometrio con ultrasonido y/o biopsia para evaluar el engrosamiento del endometrio en estas pacientes, así como la descamación endometrial con progestágenos periódica, al menos cuatro episodios por año.

Los agentes que inducen la ovulación posiblemente disminuyen el riesgo de hiperplasia endometrial y

cáncer (2).

La metformina, ha demostrado que ejerce un efecto quimioprotector y antiproliferativo en numerosos tipos de cáncer, y se ha sugerido que tienen un efecto antitumoral en cáncer endometrial, sin embargo, los datos son escasos para apoyar el uso de metformina en mujeres con SOP para la prevención del cáncer de endometrio en la práctica clínica (45,46).

Cáncer de ovario

Los estudios de SOP y riesgo de cáncer de ovario son contradictorios. Un estudio a largo plazo de mujeres diagnosticadas en base a los registros de los hospitales no reportó incremento de la mortalidad de cáncer de ovario comparadas con la población general (47). Por el contrario, un estudio de casos y controles de mujeres con cáncer de ovario epitelial confirmado histológicamente mostró un aumento, ajustado por edad, de 2,5 veces en mujeres con SOP (48). En el estudio de Barry y col. (44) el riesgo de cánceres de ovario no se incrementó significativamente (OR: 1,41; IC del 95 %, 0,93-2,15, P: 0,11), sin embargo, cuando se incluyeron mujeres mayores de 54 años si reportaron incremento del riesgo (OR: 2,52; IC del 95 %, 1,08-5,89, P: 0,03).

La evidencia es limitada y contradictoria con respecto al riesgo de cáncer de ovario y SOP, por tanto grupo de consenso ESHRE / ASRM no recomienda estrategias de vigilancia de rutina para detectar el cáncer de ovario en mujeres con el síndrome (9).

Cáncer de Mama

No existe ninguna asociación aparente del síndrome de ovario poliquístico con cáncer de mama. El metanálisis de Barry y col. (44), no reportó incremento del riesgo en ningún grupo etario (OR: 0,95; IC del 95 %, 0,64-1,39, P = 0,78)

Otras neoplasias

La evidencia es insuficiente para evaluar la asociación de SOP con leiomiomatosis uterina, neoplasias de vulva, vagina y cáncer cervical (9,42).

Conclusiones

- Las mujeres con SOP tienen un riesgo incrementado de desarrollar hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio, por tanto se recomienda realizar la

vigilancia del endometrio con ultrasonido y / o biopsia y la descamación periódica endometrial con progestágenos.

- La relación de SOP y cáncer de ovario es controversial. En mujeres mayores de 54 años se ha reportado un incremento del riesgo.
- No hay evidencia suficiente en relación con el riesgo de otras neoplasias ginecológicas y SOP.

REFERENCIAS

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kashsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;71:3078-3082.
2. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: Current perspectives. *Int J Women's Health.* 2015;746-763.
3. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1667-1672.
4. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1256S-1261S.
5. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser CJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: New clinical and pathophysiological insights. *Hum Reprod Update.* 2015;21:572-592.
6. Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Genazzani A, Meczekalski B. Pregnancy complications in polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31:87-91.
7. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:281-292.
8. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2008;1:72-84.
9. 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;97:28-38.
10. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:235-244.
11. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: An independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1999;48:1589-159.
12. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:13-21.
13. Liu L, Tong X, Jiang L, Li TC, Zhou F, Zhang S. A comparison of the miscarriage rate between women with and without polycystic ovarian syndrome undergoing IVF treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176:178-182.
14. ACOG. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2011;98:159-167.
15. Hu S, Leonard A, Seifalian A, Hardiman P. Vascular dysfunction during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22:1532-1539.
16. de Vries MI, Dekker GA, Schoemaker J. Higher risk of preeclampsia in the polycystic ovary syndrome. A case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;76:91-95.
17. Kashyap S, Claman P. Polycystic ovary disease and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Reprod Med.* 2009;45:991-994.
18. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:558.e1-558.e6.
19. 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;26:11-56.
20. Sir-Petermann T, Ladrón de Guevara A, Villarreal AC, Preisler J, Echiburú B, Recabarren S. Polycystic ovary syndrome and pregnancy. *Rev Med Chil.* 2012;140:919-925.
21. de Wilde MA, Veltman-Verhulst SM, Goverde AJ, Lambalk CB, Laven JS, Franx A, et al. Preconception predictors of gestational diabetes: A multicentre prospective cohort study on the predominant complication of pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2014;29:1327-1236.
22. Sawada M, Masuyama H, Hayata K, Kamada Y, Nakamura K, Hiramatsu Y. Pregnancy complications and glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2015;62:1017-1023.
23. Febres F, Palacios A, Colán J, Arias E. Nueva pesquisa de consenso de la diabetes gestacional, en función del futuro inmediato y a largo plazo del recién nacido. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2014;74:138-142.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:S1-S93.
25. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovič L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4227-4249.
26. National Collaborating Centre for Women's and

- Children's Health (UK). Diabetes in Pregnancy: Management of diabetes and its complications from NICE Guidelines 2015. Preconception to the postnatal period. nice.org.uk/guidance/ng
27. Reader D, Splett P, Gunderson P. Impact of Gestational Diabetes Mellitus Nutrition Practice Guidelines Implemented by Registered Dietitians on Pregnancy Outcomes. *J Am Diet Assoc.* 2006;106:1426-1433.
 28. Artal R, O'Toole M. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *Br J Sports Med.* 2003;37:6-12.
 29. Cassina M, Dona M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20:656-669.
 30. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod.* 2004;19:1323-1330.
 31. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces de development of Gestational Diabetes in women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Fertil Steril.* 2002;77(34):255-274.
 32. Bertoldo M, Faure M, Dupont J, Froment P. Impact of metformin on reproductive tissues: An overview from gametogenesis to gestation. *Ann Transl Med.* 2014;2:55-68.
 33. Sapienza A, Vieira R, Coutheux T, Zubaib M. Factors predicting the need for insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;88:81-86.
 34. Reece EA, Homko C, Miodovnik M, Langer O. A consensus report of the diabetes in pregnancy study group of North America Conference. Little Rock, Arkansas. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12:362-364.
 35. Sir-Petermann T, Hitchensfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echeburú B, Gacitúa R, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20:2122-2126.
 36. Ibanez L, Potau N, Francois L, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: Relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;83:3558-3562.
 37. Benítez R, Sir-Petermann T, Palomino A, Angel B, Maliqueo M, Pérez F, et al. Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary syndrome. *Rev Med Chil.* 2011;129:707-712.
 38. Laitinen J, Taponen S, Martikainen H, Pouta A, Millwood I, Hartikainen AL, et al. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:710-715.
 39. Palomba S, Falbo A, Russo T, Battista L, Tolino A, Orio F, et al. Uterine blood flow in pregnant patients with polycystic ovary syndrome: Relationships with clinical outcomes. *BJOG* 2010;117:711-721.
 40. Qin J, Pang L, Li M, Fan X, Huang R, Chen H. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:56-70.
 41. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003;361:1810-1812.
 42. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: A systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2009;19:398-405.
 43. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27:1327-1331.
 44. Barry J, Azizia M, Hardiman P. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20:748-758.
 45. Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *MBC Med.* 2011;9:33.
 46. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, Kunselman AR, Gnatuk CL, Williams NI, et al. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:402.
 47. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:581-586.
 48. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1996;88:554-559