

Ewolucja definicji zespołu policystycznych jajników

Evolution of polycystic ovary syndromes

© GinPolMedProject 4 (18) 2010

Artykuł poglądowy/Review article

DOROTA SZYDLARSKA, WIESŁAW GRZESIUK, EWA BAR-ANDZIAK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii,

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik: dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Dorota Szydlarska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

tel. +48 22 5992871, e-mail: dszydlarska@op.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1170/1362

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 34

Received: 13.07.2010

Accepted: 07.09.2010

Published: 08.12.2010

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome - PCOS) jest jedną z najczęstszych endokrynopatii, występujących u około 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym niezależnie od pochodzenia etnicznego [1]. Dotychczas nie ustalono jednoznacznej przyczyny rozwoju tej jednostki chorobowej. Głównymi objawami PCOS są zaburzenia miesiączkowania, będące przyczyną niepłodności oraz hiperandrogenizm. Objawy kliniczne u pacjentek są wyrażone w różnym stopniu, co powoduje różnorodność obrazu klinicznego. U części z kobiet współistnieją insulinooporność, cukrzyca typu 2 czy otyłość [2,3]. Za odkrywców tego zespołu uznaje się Steina i Leventhala. Definicja PCOS ewoluowała przez okres niespełna jednego wieku. Niestety, do tej pory mimo posiadania coraz lepszych narzędzi diagnostycznych są wątpliwości czy obowiązująca definicja jest do końca słuszna.

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników, niepłodność, hiperandrogenizm.

Summary

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders that affects approximately 10% of women in reproductive age and occurs among all races and nationalities [1]. So far pathogenesis of polycystic ovary syndrome is unknown. The principal features are lack of regular ovulation, which lead to infertility, and hyperandrogenism. The symptoms and severity of the syndrome vary greatly among women. In some women insulin resistance, diabetes type 2 and obesity coexist with PCOS [2,3]. The first definition was formed by Stein and Leventhal. During years the definition of polycystic ovary syndrome had been changing. Unfortunately, even these days, having much better diagnostic tools, we have doubts if definition is proper.

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, hyperandrogenism.

WSTĘP

Zespół policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) jest jedną z najczęstszych endokrynopatii, występującą u około 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Zespół policystycznych jajników nazywany bywa patologią XX wieku. Jest powodem nie tylko zaburzeń miesiączkowania, niepłodności, powikłań położniczych, hiperandrogenizmu, ale także stwarza ryzyko częstszego występowania chorób sercowo-naczyniowych oraz nowotworów narządu rodowego.

TERMINOLOGIA PCOS

W piśmiennictwie nadal spotykamy się z różnymi nazwami tego samego zespołu chorobowego, takimi jak:

- choroba jajników policystycznych,
- zespół wielotorbielowatych jajników,
- czynnościowy (lub funkcjonalny) androgenizm jajnikowy,
- chroniczny, hiperandrogeniczny brak owulacji,
- zespół policystycznych jajników,
- jajnikowy zespół dysmetaboliczny,
- zespół sklerotycznych jajników.

Jakkolwiek za odkrywców zespołu policystycznych jajników uznajemy Steina i Leventhala, włoski naukowiec Vallisneri opisał w 1721 roku u zamężnej kobiety nieposiadającej potomstwa obecność dużych, porównywanych do jajek gołębic, jajników z połyskliwą i białawą powierzchnią [4]. Kolejne doniesienie to opis z 1844 roku dotyczący zmian włóknisto-twardniejących w jajnikach o charakterze zwyrodnieniowym [5]. Dopiero na kongresie Central Association of Obstetricians and Gynecologists w 1935 roku Stein i Leventhal zaprezentowali grupę siedmiu kobiet, które łączyły wspólne cechy: brak miesiączek, hirsutyzm oraz powiększone jajniki z obecnością wielu małych pęcherzyków [6]. Byli oni także pierwszymi, którzy opisali zaburzenia miesiączkowania u kobiet z powiększoną objętością jajników oraz zastosowali resekcję klinową jajników. Po tej interwencji chirurgicznej u wszystkich siedmiu kobiet obserwowano powrót regularnych cykli miesiączkowych, a dwie spośród nich zaszły w ciążę. Po obustronnej resekcji klinowej jajników u prawie 90% pacjentek powróciły krwawienia miesięczne, a 65% z nich zaszło w ciążę [7]. Korzyści dla rozwoju nauki, jakie odniosły pokolenia z odkrycia Steina i Leventhala są niepodważalne. Na początku XX wieku celem wykazania nieprawidłowej budowy jajników u kobiet z zaburzeniami miesiączkowania i/lub hirsutyzmem wykonywano pneumorentgenografię bądź laparotomię [8].

W 1958 roku badacze McArthur, Ingersoll i Worcester po raz pierwszy opisali podwyższone stężenie hormonu luteotropowego (LH) w moczu u kobiet ze zmianami w obu jajnikach [9]. W latach 70. i 80. uważano podwyższone stężenie LH oraz testosteronu za kluczowe w diagnostyce zespołu wielotorbielowa-

INTRODUCTION

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most frequent endocrinopathies, occurring in approximately 10% of women at reproductive age. Polycystic Ovary Syndrome is called a pathology of the 20th century. Not only does it cause menstruation disorders, infertility, obstetric complications and hyperandrogenia, but it also increases the risk of more frequent occurrence of cardiovascular diseases and cancers of the reproductive system.

PCOS TERMINOLOGY

We may still encounter various names of the same disorder in the literature, such as:

- Polycystic ovaries disorder,
- A syndrome of polycystic ovaries,
- Functional ovary androgenism,
- Hyperandrogenic, chronic anovulation,
- polycystic ovarian syndrome,
- Ovarian dysmetabolic syndrome,
- Sclerotic polycystic ovary syndrome,

Although we regard Stein and Leventhal as the first investigators of PCOS, an Italian investigator Vallisneri described in 1721 in a married, childless woman the presence of big ovaries of the size of pigeon eggs with shiny and white surface [4]. Another report is a description from 1844 concerning fibrous and sclerotic lesions in ovaries of degenerative character [5]. Not until a congress of Central Association of Obstetricians and Gynecologists in 1935 did Stein and Leventhal present a group of seven women with common features: lack of menstruation, hirsutism and enlarged ovaries with the presence of many small follicles [6]. They were also the first to describe menstruation disorders in women with increased volume of ovaries and they used ovarian wedge resection. After this surgical intervention regular menstrual cycles returned in all seven women and two of them became pregnant. After a bilateral ovarian wedge resection menstruation returned in almost 90% of patients and, 65% of them became pregnant [7]. Benefits for science development obtained by generation due to the discovery by Stein and Leventhal cannot be questioned. At the beginning of the 20th century the aim of proving abnormal structure of ovaries in women with menstruation disorders and/or hirsutism was pneumoroentgenography or laparotomy [8].

In 1958 investigators McArthur, Ingersoll and Worcester described for the first time an increased level of Luteinizing Hormone (LH) in the urine of women with lesions in both ovaries [9]. In the 1970s and 1980s and increased LH level and testosterone level were regarded to be of key importance in the diagnostics of the syndrome of polycystic ovaries (which was the name of this disorder at that time) [10,11]. Since that time many researchers were looking for an answer to the following question: How do the symptoms of this

tych jajników (jak wtedy nazywano tę jednostkę chorobową) [10,11]. Od tego czasu wielu badaczy starało się odpowiedzieć na pytanie: w jaki sposób dochodzi do rozwoju objawów tej jednostki chorobowej? Jaka jest jej patogenеза? W jaki sposób można ją rozpoznać? Jakie podjąć leczenie?

Yen stał na stanowisku, że warunkiem rozpoznania PCOS jest nieprawidłowe wydzielanie gonadotropin i androgenów [12]. Uznawano, że nie tylko podwyższone stężenie LH jest typowe dla PCOS, ale także nieprawidłowy stosunek LH:FSH. Początkowo sądzono, że PCOS cechuje stosunek gonadotropin 2:1, następnie 3:1 [13-16]. Ostatecznie warunek nieprawidłowych stężeń gonadotropin w celu rozpoznania PCOS został odrzucony [17,18]. Ograniczenia badań laboratoryjnych polegają na możliwości oceny za pomocą testów immunoenzymatycznych oceniających tylko puli całkowitych hormonów androgenowych [19-21]. Sekrecja hormonów wydzielane przez przysadkę mózgową i gonady odbywa się w sposób pulsacyjny, ich maksymalne oraz minimalne stężenia mogą się znacznie różnić w ciągu doby, a zatem jednorazowe ich oznaczenie może być bardzo mylące [22,23]. Stąd wiele kobiet spełniało kliniczne kryteria PCOS, jednakże nie uzyskiwano potwierdzenia zaburzeń w sekrecji hormonów w laboratoryjnych badaniach dodatkowych. Poszukiwano takiego narzędzia diagnostycznego, które zastąpiłoby rentgenografię czy zwiadowczą laparotomię. Wprowadzono do praktyki klinicznej badanie ultrasonograficzne narządu rodnego. Od razu doceniano korzyści tego sposobu badawczego, jakimi są nieinwazyjność, prostota w użyciu, przy jednoczesnej dokładnej ocenie zrębu jajnika i pęcherzyków jajnikowych. Swanson był pierwszym, który opisał budowę jajników u kobiet z PCOS w ultrasonografii [24].

W 1990 roku miała miejsce konferencja NIH/NIHCD podczas, której ustalono, że u kobiet można rozpoznać PCOS, jeśli spełnione są następujące kryteria:

1. objawy nadmiaru androgenów (kliniczne lub biochemiczne),
2. rzadkie owulacje,
3. wykluczenie innych jednostek chorobowych przebiegających z podobnym obrazem klinicznym [25].

W świetle toczących się wielu badań naukowych widziano potrzebę modyfikacji definicji. Od 2004 roku obowiązują kryteria ustanowione przez grupę ekspertów podczas konferencji w Rotterdamie (*The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsorem PCOS Consensus Workshop Group 2003*). Według nich o rozpoznaniu PCOS decyduje obecność 2 spośród 3 kryteriów:

1. rzadkie owulacje lub ich brak,
2. nadmierna aktywność androgenów potwierdzona w badaniu klinicznym lub laboratoryjnym,
3. cechy policystycznych jajników w obrazie ultrasonograficznym po wykluczeniu innych patologii cechujących się hiperandrogenizmem [26].

disorder develop? What is its pathogenesis? How can it be diagnosed? How should it be treated?

Yen was of the opinion that the condition of PCOS diagnosis is abnormal release of gonadotropins and androgens [12]. It was assumed that not only an increased level of LH is typical of PCOS, but also abnormal LH:FSH relation. At the beginning it was thought that PCOS is characterized by a relation of gonadotropins of 2:1, and then 3:1 [13-16]. Finally the condition of abnormal concentrations of gonadotropins for the diagnosis of PCOS was rejected [17,18]. Limitations of laboratory tests are based on the possibility of assessment using immunoenzymatic tests evaluating only total androgenic hormones [19-21]. Secretion of hormones released by the pituitary gland and gonads takes place on a pulsation basis, and their maximal and minimal concentrations may differ significantly during the day, therefore a single determination may be very misleading [22,23]. Therefore many women met the clinical criteria of PCOS, but no confirmation of hormones secretion disorders was obtained in additional laboratory tests. Researchers were looking for such a diagnostic tool which would replace roentgenography or reconnaissance laparotomy. Ultrasound examination of the reproductive system was introduced into the clinical practice. Benefits of this research method, including non-invasive character, simplicity in use and precise assessment of the ovary stroma and ovary follicles were immediately appreciated. Swanson was the first to describe a structure of ovaries in women with PCOS using ultrasound [24].

In 1990 a conference of NIH/NIHCD took place, during which it was established that PCOS can be diagnosed in women if the following criteria are met:

1. symptoms of excess of androgens (clinical or biochemical),
2. rare ovulations,
3. exclusion of other disorders with similar clinical symptoms [25].

In the light of many research studies in progress, modification of the definition seemed necessary. Since 2004 criteria established by a group of experts during a conference in Rotterdam are obligatory (*The Rotterdam ESHRE/ASRM – a Sponsor of PCOS Consensus Workshop Group 2003*). According to them the presence of 2 out of 3 following criteria decides on the PCOS diagnosis:

1. rare ovulations or lack of ovulations,
2. excessive activity of androgens confirmed by a clinical or laboratory examination,
3. features of polycystic ovaries in ultrasound after the exclusion of other pathologies characterized by hyperandrogenia [26].

Definicja rotterdamaska jest znacznie szersza, włączając większą liczbę pacjentek, szczególnie tych bez udokumentowanego nadmiaru androgenów, podczas gdy w definicji NIH/NICHD biochemiczny hiperandrogenizm był warunkiem koniecznym do rozpoznania PCOS. Na podstawie konsensusu rotterdamaskiego możemy wyróżnić cztery różne fenotypy pacjentek z PCOS:

1. zaburzenia miesiączkowania, hiperandrogenizm, prawidłowy obraz jajników w ultrasonografii,
2. zaburzenia miesiączkowania, bez cech hiperandrogenizmu, z typowym obrazem policystycznych jajników w ultrasonografii,
3. bez zaburzeń miesiączkowania (nie koniecznie cykle muszą być owulacyjne!), hiperandrogenizmu, z typowym obrazem policystycznych jajników w ultrasonografii,
4. zaburzenia miesiączkowania, hiperandrogenizm, z typowym obrazem policystycznych jajników w ultrasonografii.

Krytycy tej definicji stoją na stanowisku, że wyniki uzyskane na podstawie badań pacjentek z nadmiarem androgenów niekoniecznie mogą być ekstrapolowane na pacjentki normoandrogenizmem. Co więcej, zadają pytanie, czy u pacjentek bez zaburzeń miesiączkowania (fenotyp 3) i bez objawów hiperandrogenizmu (fenotyp 2) można rozpoznawać PCOS? Za rzadkie miesiączkowanie uznajemy cykle miesiączkowe dłuższe niż 35 dni lub <8 krwawień miesiączkowych w roku. O pierwotnym braku miesiączki mówimy kiedy u pacjentki nigdy nie występowały miesiączki, o wtórnym braku miesiączki, gdy przez 6 miesięcy nie ma krwawień miesięcznych po wykluczeniu ciąży. Kliniczne cechy hiperandrogenizmu to hirsutyzm oceniany według skali Ferrimana-Gallweya (przypisując wartości punktowe według podanego wzoru) lub Barona (w zależności od okolic ciała), trądzik, łojotok, łysienie androgenowe oraz objawy wirylizacji pod postacią przerostu lechtaczki czy obniżonego tonu głosu. W ocenie hiperandrogenizmu przydatna jest analiza stężenia testosteronu, 17-OHprogesteronu, kortyzolu, SHBG, albumin oraz hormonów uwalnianych z przysadki mózgowej. Kryterium ultrasonograficzne jest diagnostyczne, gdy w obrazie ultrasonograficznym przezpochwowym wykonywanym podczas fazy folikularnej zostanie uwidocznionych więcej niż 12 pęcherzyków o średnicy <10 mm. Zmiany te nie muszą być obecne obustronnie. Za powiększoną objętość jajnika uznajemy wartość >10 ml. W przypadku wykonywania badania przez powłoki brzuszne oceniana jest tylko objętość jajników [27]. Badanie Foxa z 1991 roku mające na celu porównanie zastosowania ultrasonografii przy użyciu sondy przezpochwowej i przezbrzuszej dowiodło występowanie wyników fałszywie ujemnych w przypadku badania przez powłoki brzuszne w przypadku aż 30% badanych kobiet [28]. Postęp w diagnostyce ultrasonograficznej umożliwia weryfikację kryterium ultrasonograficznego

The Rotterdam definition is much wider and includes more patients, in particular those without excess of androgens documented by laboratory tests, while the NIH/NICHD definition biochemical hyperandrogenia was a necessary condition for the PCOS diagnosis. Based on the Rotterdam consensus we can distinguish four phenotypes of patients with PCOS:

1. menstruation disorders, hyperandrogenia, normal ovaries in ultrasound,
2. menstruation disorders, without features of hyperandrogenia, normal polycystic ovaries in ultrasound,
3. without menstruation disorders (ovulation does not have to occur in the cycles), without features of hyperandrogenia, normal polycystic ovaries in ultrasound,
4. menstruation disorders, hyperandrogenia, normal polycystic ovaries in ultrasound.

Critics of this definition are of the opinion that results obtained on the basis of examinations in patients with an excess of androgens not necessarily can be extrapolated to normoandrogenic patients. Moreover, they ask if PCOS can be diagnosed in patients without menstruation disorders (phenotype 3) and without hyperandrogenia (phenotype 2)? Rare menstruation means menstrual cycles longer than 35 days or <8 menstruations in a year. Primary lack of menstruation occurs in a patient who has never menstruated, while secondary lack of menstruation means that menstruation does not occur for 6 months, after excluding pregnancy. Clinical features of hyperandrogenia are: hirsutism assessed according to Ferriman-Gallwey score (giving points according to the scheme) or Baron score (depending on the body region), acne, seborrhea, androgenic balding and symptoms of virilization in the form of clitoris hypertrophy or lowered tone of voice. An analysis of concentrations of testosterone, 17-OHprogesterone, cortisol, SHBG, albumins and hormones released from the pituitary gland is useful in the assessment of hyperandrogenia. Ultrasound criterion is diagnostic if in transvaginal ultrasound performed during follicular phase more than 12 follicles of the diameter of <10 mm are visible. These lesions do not have to be visible bilaterally. An increased ovary volume is a value >10 ml. In case of an examination through the abdominal lining, only ovaries' volume is evaluated [27]. A study performed by Fox in 1991 aimed at comparing the use of ultrasound using a transvaginal and transabdominal proven the presence of falsely negative results in the case of examination through the abdominal lining in case of as many as 30% examined women [28]. Progress in the ultrasound diagnostic enables verification of the ultrasound criterion [29,30]. It seems that the ovarian stromal area/total area ratio- S/A ratio is the best condition of a PCOS diagnosis [31]. Three-dimensional ultrasound, currently increasingly common, is a relatively new tool in clinical practice. Major advantages of this method are: large memory capacity, recon-

[29,30]. Wydaje się, że stosunek powierzchni zrębu do powierzchni jajnika (ovarian stromal area/total area ratio- S/A ratio) jest najlepszym czynnikiem warunkującym rozpoznanie PCOS [31]. Ultrasonografia trójwymiarowa, obecnie coraz powszechniej stosowana, jest stosunkowo nowym narzędziem w praktyce klinicznej. Głównymi zaletami tej metody są: znaczna pojemność pamięci, rekonstrukcja obrazów objętości oraz jednocześnie oglądanie wszystkich trzech prostopadłych płaszczyzn przekroju [32,33]. Udowodniono, że obraz jajników w badaniu ultrasonograficznym ma znaczenie w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie stymulacji owulacji [31,34].

W diagnostyce różnicowej zespołów hiperandrogenizacji należy uwzględnić: hiperkortyzolemię ACTH-zależną lub ACTH-niezależną, hiperprolaktynemię, zaburzenia czynności tarczycy, postać klasyczną i nieklasyczną wrodzonego przerostu nadnerczy, guzy nadnerczy czy guzy jajników produkujące androgeny oraz wpływ przyjmowanych leków.

PODSUMOWANIE

W 2006 roku naukowcy (*Androgen Excess Society AES*) wydali oświadczenie, którego zapis jest jednoznaczny – w celu potwierdzenia podejrzenia PCOS należy stwierdzić u pacjentki cechy hiperandrogenizacji [29]. Innymi słowy u pacjentek bez cech nadmiaru androgenów, z zaburzeniami miesiączkowania i typowym obrazem ultrasonograficznym nie należy rozpoznawać PCOS. Podkreślali także, z czym nie można się nie zgodzić, że dalsze prace nad definicją PCOS są konieczne dla prawidłowego rozwoju medycyny, prowadzenia badań naukowych, diagnostyki i leczenia pacjentek.

struction of volume images and simultaneous view of all three perpendicular section surfaces [32,33]. It was proven that the image of ovaries in ultrasound is significant for predicting the answer to ovulation stimulation [31,34].

Differential diagnostics of hyperandrogenia syndromes should consider: ACTH-dependent or independent hypercortisolemia, thyroid gland disorders, a classical and non-classical form of congenital adrenal glands hypertrophy, tumors of adrenal glands or ovary tumors producing androgens, as well as the influence of received medication.

SUMMARY

In 2006 *Androgen Excess Society AES* issued a statement of clear statement – in order to confirm the diagnosis of PCOS features of hyperandrogenia should be found in a patient [29]. In other words in patients without excessive amount of androgens, with menstruation disorders and a typical ultrasound image PCOS should not be diagnosed. They also emphasized, which cannot be doubted, that further works on the PCOS definition are necessary for appropriate development of medicine, conducting research studies and treating patients.

Piśmiennictwo / References:

1. **Ciaraldi TP, Aroda V, Mudaliar S et al.** Polycystic ovary syndrome is associated with tissue-specific differences in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:157-163.
2. **Salley KE, Wickham EP, Cheang K I et al.** Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome-a position statement of the Androgen Excess Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2007;92:4546-4556.
3. **Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP et al.** A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:470-476.
4. **Vallisneri A.** 1721. Cited in Insler and Lufkin. *Gynecol Endocrinol* 1990;4:51-69.
5. **Chereau A.** Memoire pur Servir a l'Etude des Maladies des Ovaries. 1844. Paris, Fortin, Masson.
6. **Stein IF, Leventhal ML.** Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
7. **Stein IF, Cohen MR, Elson RE.** Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. *Am J Obstet Gynecol* 1948;58:267-273.
8. **Goldzieher JW, Green JA.** The polycystic ovary. I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1962;22:325-328.
9. **McArthur JW, Ingersoll FW, Worcester J.** The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with disease of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:1202-1215.
10. **Yen S SC, Vela P, Rankin J.** Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:435-442.
11. **Rebar R, Judd HL, Yen S CC et al.** Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 57:1320-1329.

12. Yen S SC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:177-207.
13. Yen S SC. Clinical application of gonadotropin releasing hormone analogues. *Fertil Steril* 1983;39:257.
14. Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U et al. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotrophin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:156-158.
15. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:588-592.
16. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
17. Holte J, Bergh T, Gennarelli G et al. The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:473-481.
18. Robinson S, Rodin DA, Deacon A et al. Which hormone tests for the diagnosis of polycystic ovary syndrome? *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:232-238.
19. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW et al. Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:811-817.
20. Fauser BC, Pache TD, Hop WC et al. The significance of a single serum LH measurement in women with cycle disturbance: discrepancies between immunoreactive and bioactive hormone estimates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:445-452.
21. Adams J, Franks S, Polson DW et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*. 1985;2:1375-1379.
22. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:127-131.
23. Santon RJ, Bardin CW. Episodic LH secretion in man: pulse analysis, clinical interpretation, physiologic mechanism. *J Clin Invest* 1973;52:2617-2628.
24. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981;9:219-222.
25. Stephen Franks. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: in defence of Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;3:786-789.
26. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
27. Kozak-Pawulska B, Sudol-Szopińska B, Dębski R et al. Zespół policystycznych jajników i znaczenie ultrasonografii. *Gin Prakt* 2007;2:15-22.
28. Fox R, Corrigan E, Thomas PA et al. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:127-131.
29. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245.
30. Lam PM, Raine-Fenning N. The role of three-dimensional ultrasonography in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21(9):2209-2215.
31. Nardo LG, Gelbaya TA. Evidence-based approach for the use of ultrasound in the management of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2008;60(1):83-89.
32. Nardo LG, Buckett WM, Orio F Jr. Ultrasonography in polycystic ovary syndrome: an update. *J Reprod Med* 2007;52(5):390-396.
33. Porter MB. Polycystic ovary syndrome: the controversy of diagnosis by ultrasound. *Semin Reprod Med* 2008;26(3):241-251.
34. Sikka P, Gainer S, Dhaliwal LK et al. Ultrasonography of the ovaries and its correlation with clinical and endocrine parameters in infertile women with PCOS. *Int J Fertil Womens Med* 2007;52(1):41-47.