

## Trabajos Originales

# ANÁLISIS DE RESISTENCIA INSULÍNICA, TOLERANCIA A LA GLUCOSA Y TESTOSTERONA EN MUJERES JÓVENES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO AGRUPADAS POR ÍNDICE DE MASA CORPORAL

María José del Río V.<sup>1,a</sup>, Juan Pablo Ramírez M.<sup>1,a</sup>, Manuel E. Cortés C.<sup>2,b</sup>, Gerardo Martí O.<sup>3,c</sup>, Ana Godoy R.<sup>2,4,d</sup>, Pilar Vigil P. PhD<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>2</sup>Unidad de Reproducción y Desarrollo, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>3</sup>Escuela de Ingeniería, Facultad de Ingeniería, Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>4</sup>Fundación Médica San Cristóbal.

<sup>a</sup>Licenciados en Medicina. <sup>b</sup>Tesista de Ciencias Biológicas. <sup>c</sup>Licenciado en Ciencias de la Ingeniería. <sup>d</sup>Bioquímico.

## RESUMEN

**Antecedentes:** El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el desorden endocrino más común en las mujeres en edad reproductiva. Han sido asociadas al SOP resistencia a la insulina, obesidad y diabetes mellitus. **Objetivo:** Analizar en mujeres con SOP la relación entre testosterona, obesidad y problemas en el metabolismo de carbohidratos. **Pacientes y Métodos:** 60 pacientes, entre 14-32 años, fueron diagnosticadas según Consenso de Rotterdam. Se midió testosterona total ( $T_{total}$ ), se realizó un test de tolerancia oral a glucosa e insulina (TTOG-I) y se calculó índice de masa corporal (IMC) en todas las pacientes. La distribución de cada variable y la relación entre testosterona y las otras variables fueron analizadas. **Resultados:** La media de  $T_{total}$  en todas las pacientes fue 2,2 nmol/L; 71,7% de los sujetos presentan IMC normal, 21,7% presentan IMC sobrepeso y 6,6% presenta IMC obeso. La media de  $T_{total}$  para cada grupo según IMC fue 2,2 nmol/L para normal y sobrepeso, y 2,75 nmol/L para obeso. Para TTOG-I, 43,3% tiene respuesta normal, con media de  $T_{total} = 2,2$  nmol/L y media de IMC = 22,3 kg/m<sup>2</sup>, 56,7% tiene respuesta anormal, con media de  $T_{total} = 2,19$  nmol/L e IMC = 23,1 kg/m<sup>2</sup>. Las pacientes normales y sobrepeso muestran respuesta similar al TTOG-I. Todas las pacientes obesas tienen TTOG-I alterado. **Conclusiones:** La alta prevalencia de desórdenes metabólicos apoya el hecho que éstos deben ser estudiados en estas pacientes. La ausencia de correlación significativa entre  $T_{total}$  y las otras variables sugiere que en el SOP múltiples factores están involucrados y que éste incluye diferentes subpoblaciones de pacientes, que requieren un diagnóstico adecuado. La clasificación de las pacientes con SOP en subgrupos podría ser útil antes del inicio del tratamiento.

**PALABRAS CLAVES:** *Resistencia insulínica, índice de masa corporal, testosterona, síndrome de ovario poliquístico*

## SUMMARY

**Background:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder during a women's reproductive years. Insulin resistance, obesity and diabetes mellitus have been correlated to PCOS. **Objective:** To analyze in PCOS patients, the relationship between testosterone, obesity and carbohydrate metabolism disorders. **Patients and Methods:** Sixty patients, aged 14-32, were diagnosed

with PCOS following the Rotterdam Consensus. Total testosterone, 2-h oral glucose tolerance test (OGTT), and body mass index (BMI) were performed in all patients. The distribution of each variable and the relationship between testosterone and the other variables were analyzed. *Results:* The mean total testosterone concentration was 2.2 nmol/L. 71.7% of the subjects showed a normal BMI, 21.7% were overweight and 6.6% were obese. Total testosterone levels (mean) for each BMI were 2.20 nmol/L for both normal and overweight, and 2.75 nmol/L for obese. In respect to the OGTT, 43.3% had a normal response, with a mean total testosterone value of 2.2 nmol/L and a mean BMI of 22.3 kg/m<sup>2</sup>, while the remaining 56.7% had an abnormal response, with a mean total testosterone value of 2.19 nmol/L and a BMI of 23.1 kg/m<sup>2</sup>. While no correlation was observed with normal and overweight patients all obese subjects had an altered OGTT. *Conclusions:* The high prevalence of metabolic disorders reinforces the need for these parameters to be studied in PCOS patients. The absence of correlation between total testosterone and the other variables, suggests that in PCOS multiple factors are involved and that this syndrome includes different sub-populations of patients that require a revised diagnosis. Therefore, classification of PCOS patients into subgroups would be clinically advantageous before the initiation of treatment.

**KEY WORDS:** *Insulin resistance, body mass index, testosterone, polycystic ovary syndrome*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un desorden endocrino-metabólico definido como una disfunción ovulatoria causada por hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia. Es una alteración común en mujeres en edad fértil, con una prevalencia entre 5 y 10% (1-5). Aunque es considerada una patología propia de la edad reproductiva, se sabe que algunas manifestaciones también pueden surgir en etapas tempranas de la vida, incluso durante el período intrauterino (6-9).

En el SOP, la disfunción ovulatoria se manifiesta por ciclos irregulares o anovulatorios, aspecto poliquístico de los ovarios en su examen ecográfico, cambios en el estado emocional y disminución del potencial fértil (10,11). Debido a la hiperandrogenemia puede aparecer acné, aumento del vello o hirsutismo, cabello y piel grasa, tendencias compulsivas, cambios antropométricos y alopecia androgénica (12).

La presencia de problemas metabólicos en mujeres con hiperandrogenismo se conoce desde 1921, cuando Achard y Thiers realizaron la primera descripción de la relación entre excesos de andrógenos en mujeres y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos en su clásico estudio "diabetes de las mujeres barbudas" (13). A comienzos de la década del 80 Burghen y cols. (14) comunicaron una correlación significativa entre los niveles de andrógenos y los de insulina en pacientes con SOP, encontrándose algunos años más tarde resistencia a la insulina (RI) y SOP en mujeres tanto obesas como normales (15). Algunos estudios han demostrado que al menos 50% del

total de pacientes con SOP presenta obesidad (1,16,17), siendo ésta predominantemente de tipo andrógena o central, manifestándose por un índice cintura/cadera aumentado (>0,85). Este tipo de obesidad se ha asociado con hiperandrogenemia, RI, baja tolerancia a la glucosa (BTG) y dislipidemia (18-21). Además, se ha observado una fuerte asociación entre SOP y alteraciones metabólicas; ≈40% de las pacientes presenta BTG (15), 50% presentaría RI (2,22), y hasta un 10 a 15% presentará diabetes mellitus tipo II hacia la cuarta década de vida (23,24).

El objetivo del presente trabajo fue analizar en pacientes con SOP la relación existente entre testosterona, obesidad y alteraciones del metabolismo glucídico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudió una población de 60 pacientes que consultaron en la Fundación Médica San Cristóbal, a las cuales se les diagnosticó SOP según el Consenso de Rotterdam (25). Según éste, es diagnóstico de SOP dos de los tres siguientes criterios: 1) oligo o anovulación, 2) hiperandrogenismo con o sin hiperandrogenemia; y 3) aspecto de ovarios poliquísticos en el examen ultrasonográfico. Se excluyeron las pacientes que presentasen otras patologías que expliquen el cuadro clínico, como hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, síndrome de Cushing y tumores secretores de andrógenos (25), y a aquellas que en los últimos seis meses hayan ingerido fármacos que afectasen los niveles de hormonas sexuales o el metabolismo de carbohidratos.

En la primera consulta se les calculó el IMC (peso/talla<sup>2</sup>). Luego se les tomó una muestra de sangre, con la que se midió la concentración de testosterona total (nmol/L). El metabolismo glucídico se estudió mediante el test de tolerancia oral a la glucosa e insulina (TTOG-I), con una carga inicial de 75 g de glucosa, midiendo glicemia e insulina basal a los 30, 60, 90 y 120 min.

Se consideró una respuesta glicémica normal cuando la glicemia basal fue <100 mg/dL, a los 120 min <140 mg/dL y ningún valor >160 mg/dL (26). La respuesta insulínica se consideró normal con insulina basal <15  $\mu$ UI/mL, a los 120 min <60  $\mu$ UI/mL y ningún valor >100  $\mu$ UI/mL. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile y por el Comité de Ética de la Fundación Médica San Cristóbal.

La testosterona total fue medida mediante el método inmunoenzimático (BioMerieux®). La glicemia fue medida a través del método de glucosa oxidasa-peroxidasa (Wiener®) y la insulina con el método de quimioluminiscencia (DPC, Immulite 2000®).

Se analizaron las siguientes variables: distribución de la edad, distribución del IMC, relación entre IMC y niveles plasmáticos de testosterona total, relación entre los niveles de testosterona total y respuesta al TTOG-I, y relación entre IMC y respuesta al TTOG-I.

Se caracterizó cada una de las variables a estudiar a través de las distintas medidas para variables numéricas. Luego se realizó un análisis bivariado entre testosterona total y cada una de las otras variables (IMC, glicemia basal e insulina basal). Para esto se realizó un ANDEVA y se obtuvo el coeficiente de correlación (*r*) entre las variables. El análisis se efectuó con un intervalo de confianza del 95%.

## RESULTADOS

La media ( $\pm$  DE) de edad de la población fue 20 años  $\pm$  4,11 (rango: 14 a 32 años). La media ( $\pm$  DE) de testosterona total fue 2,2 nmol/L  $\pm$  0,82.

*Distribución del IMC y relación de éste con niveles de testosterona:* 71,7% (*n*= 43) de las pacientes presentó peso normal (IMC <25 kg/m<sup>2</sup>), 21,7% (*n*= 13) presentó sobrepeso (25 kg/m<sup>2</sup>  $\geq$  IMC  $\leq$ 29,9 kg/m<sup>2</sup>) y 6,6% (*n*= 4) eran obesas (IMC  $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>) (Figura 1). Las medias de testosterona total para los distintos grupos fueron 2,20 nmol/L para IMC normal, 2,20 nmol/L para IMC sobrepeso y 2,75 nmol/L para IMC obeso, existiendo entre ellos diferencia no significativa, *p*= 0,56 (Figura 2).

*Respuesta al TTOG-I y su relación con los niveles de testosterona:* En cuanto al TTOG-I, un 43,3% tuvo una respuesta glicémica e insulínica normal (media de testosterona =2,2 nmol/L), 30% presentó RI (media de testosterona =2,19 nmol/L), 11,7% mostró BTG (media de testosterona = 2,36

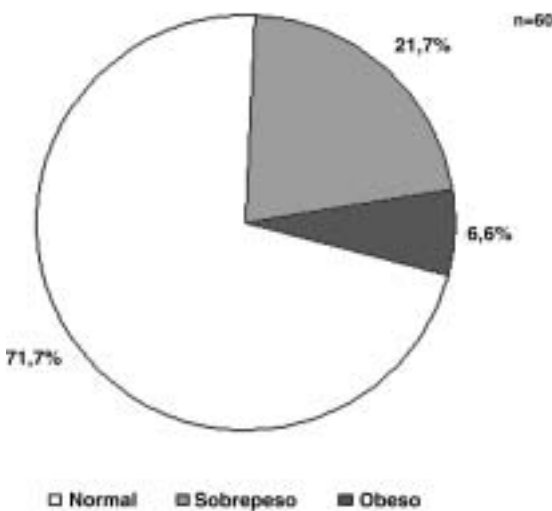


Figura 1. Distribución de la población estudiada según índice de masa corporal.

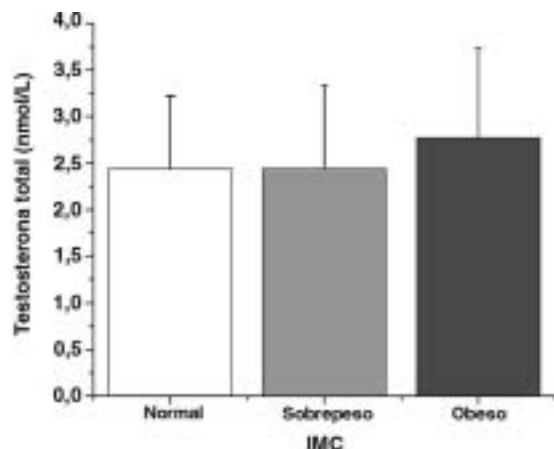
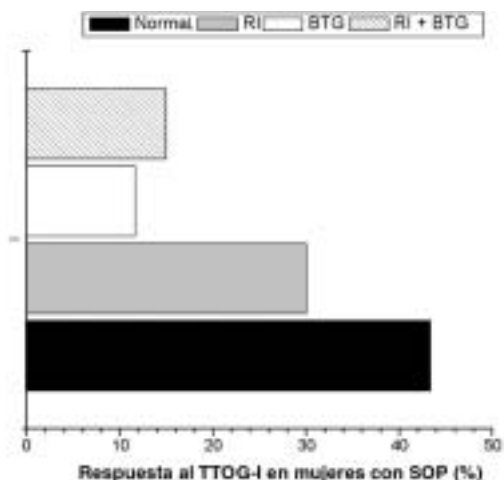


Figura 2. Niveles de testosterona total en los diferentes grupos según índice de masa corporal.

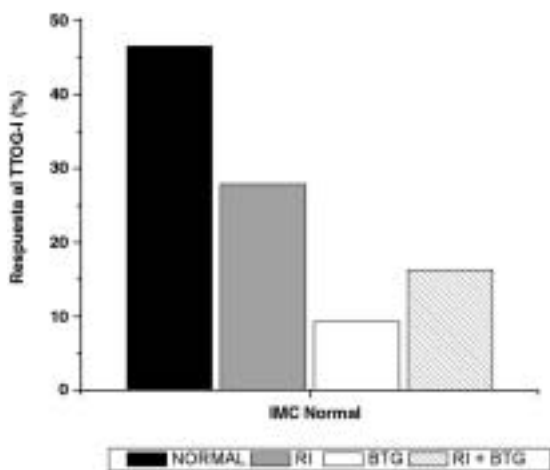


TTOG-I= test de tolerancia oral a la glucosa e insulina; RI= resistencia a la insulina; BTG= baja tolerancia a la glucosa; SOP= síndrome de ovario poliquístico.

Figura 3. Distribución de la población estudiada según respuesta al TTOG-I.

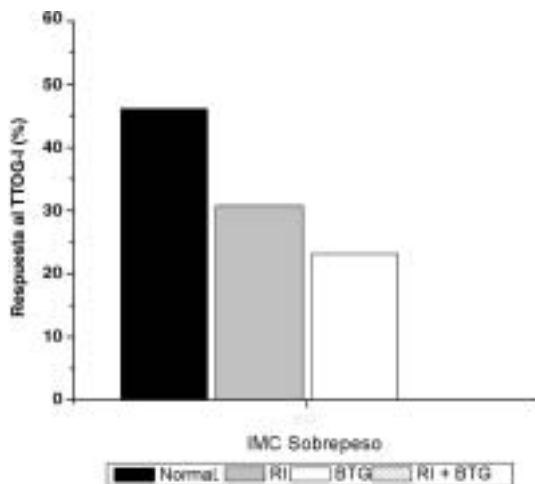
nmol/L) y un 15% presentó ambas alteraciones (media de testosterona =2,08 nmol/L) (Figura 3). En total, 56,7% mostró una respuesta alterada al TTOG-I (media de testosterona =2,2 nmol/L).

**Relación entre IMC y respuesta al TTOG-I:** La media de IMC para el grupo con un TTOG-I de respuesta normal fue 22,3 kg/m<sup>2</sup> y para el grupo con respuesta alterada fue 23,1 kg/m<sup>2</sup>, diferencias no significativas, p= 0,17.



TTOG-I= test de tolerancia oral a la glucosa e insulina; IMC= índice de masa corporal; RI= resistencia a la insulina; BTG= baja tolerancia a la glucosa.

Figura 4. Respuesta al TTOG-I para índice de masa corporal normal.

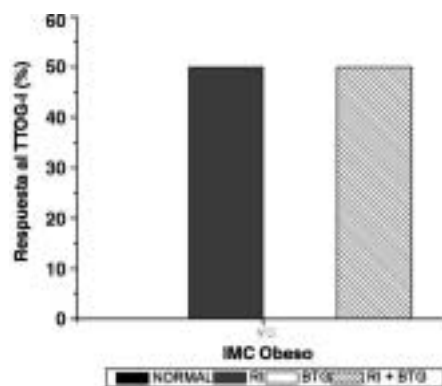


TTOG-I= test de tolerancia oral a la glucosa e insulina; IMC= índice de masa corporal; RI= resistencia a la insulina; BTG= baja tolerancia a la glucosa.

Figura 5. Respuesta al TTOG-I para índice de masa corporal sobrepeso.

Según IMC, la distribución de respuesta para el TTOG-I fue similar para el grupo IMC normal (46,5% normal, 27,9% con RI, 9,3% con BTG, 16,3% para ambas alteraciones) (Figura 4) e IMC sobrepeso (46,1% normal, 30,8% con RI, 23,1% con BTG, 0% para ambas alteraciones) (Figura 5), contra el grupo IMC obesas, en que el 100% presentó alguna alteración metabólica (50% con RI, 50% con ambas alteraciones) (Figura 6).

En cuanto a la correlación entre testosterona y las distintas variables, los resultados fueron los



TTOG-I= test de tolerancia oral a la glucosa e insulina; IMC= índice de masa corporal; RI= resistencia a la insulina; BTG= baja tolerancia a la glucosa.

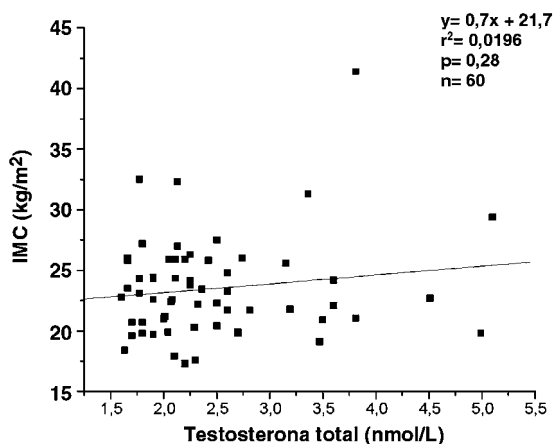
Figura 6. Respuesta al TTOG-I para índice de masa corporal obeso.

siguientes: para testosterona e IMC,  $r = 0,14$ ,  $p = 0,28$  (Figura 7); para testosterona y glicemia basal,  $r = 0,24$ ,  $p = 0,07$  (Figura 8); para testosterona y glicemia a 120 min,  $r = 0,22$ ,  $p = 0,10$ ; para testosterona e insulina basal,  $r = 0,10$ ,  $p = 0,41$  (Figura 9); y para testosterona e insulina a 120 min,  $r = 0,16$ ,  $p = 0,23$ . Según los valores para  $r$  y el valor  $p$  tras ANDEVA, éstas serían consideradas variables sin correlación entre sí (Figuras 7, 8 y 9).

## DISCUSIÓN

El presente trabajo demostró que la mayoría (71,7%) de las mujeres en estudio se encontraban en su peso normal, siendo un 6,6% obesas. El porcentaje de pacientes obesas es menor al visto en otros estudios donde la obesidad fluctúa entre 38,4 a 87,5% (16,27,28). Esto se podría explicar por ser una población de mujeres jóvenes, de nivel socioeconómico (NSE) medio-alto, las cuales tendrían acceso u optarían más por una alimentación equilibrada y una mayor actividad física (16). Se debe considerar que al ser un NSE determinado, podría existir un sesgo étnico (18,21). Otro factor podría ser el menor tiempo de exposición a los trastornos endocrino-metabólicos asociados al SOP, es decir, menor tiempo de RI, hiperandrogenismo y alteración en el perfil lipídico, al ser ésta una población joven.

Las alteraciones en la respuesta a la insulina están presentes en un 56,7% de las pacientes (RI y/o RI + BTG), concordante con el 50% descrito en otras series (2,22), a pesar de ser una población joven, con un bajo porcentaje de obesidad.



IMC= Índice de masa corporal.

Figura 7. Relación entre testosterona total e índice de masa corporal.

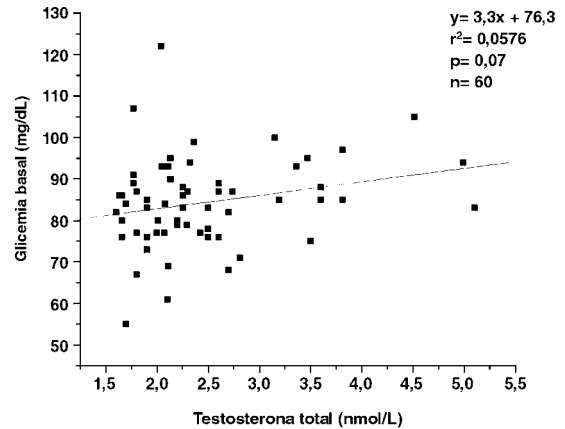


Figura 8. Relación entre testosterona total y glicemia basal.

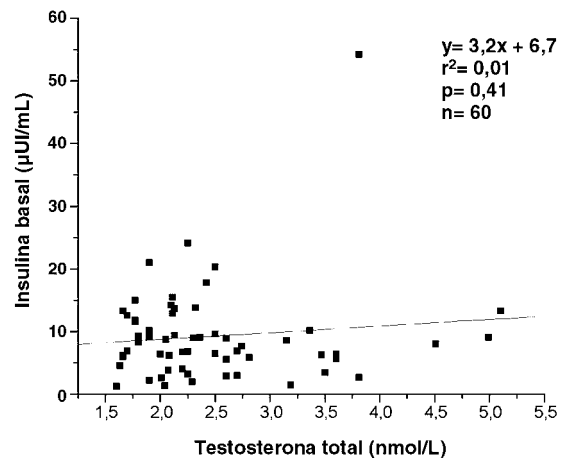


Figura 9. Relación entre testosterona total e insulina basal.

Lo anterior refuerza el hecho que esta alteración junto a una BTG, deben ser consideradas en estas pacientes, siendo ambas predisponentes a diabetes mellitus tipo II (24). Es importante destacar que la proporción de alteraciones metabólicas no se diferencian en los grupos con IMC normal y sobrepeso. A partir de lo anterior, proponemos que las alteraciones metabólicas son propias del SOP, sin ser totalmente determinadas por el IMC.

Sin embargo, en las pacientes con SOP obesas existiría una acción sinérgica, donde todas presentaron alteraciones en RI y/o BTG, por lo que estas pacientes constituyen un grupo de alto riesgo para desarrollar trastornos cardiovasculares (23,27), diabetes mellitus tipo II (24,29), enfermedad coronaria y dislipidemia (17,30). En este grupo

po de pacientes existe una tendencia a presentar niveles de testosterona total más altos, lo cual podría contribuir en la génesis de la obesidad encontrada en estas pacientes. Se debe destacar el hecho que la hiperandrogenemia aumenta la grasa abdominal (tejido adiposo central), la cual tiene una alta actividad lipolítica (31,32), aumentando los ácidos grasos libres en la circulación (33). Lo anterior, asociado a un mal manejo nutricional y sedentarismo, predispondría a la obesidad. También podría ser la obesidad el origen de una mayor producción de testosterona total.

Está descrito que el aumento en la fosforilación de los residuos de serina tanto en el citocromo P450c17 como en el receptor de insulina podría explicar, mediante un mismo mecanismo, el hiperandrogenismo y la RI observada en el SOP (34). Si bien, la diferencia en los niveles de testosterona en los distintos grupos no resultó ser estadísticamente significativa, esto podría explicarse por el bajo tamaño muestral de los grupos y, en particular, de las obesas. Cabe destacar que los mayores niveles de testosterona total no son completamente atribuibles a la mayor proporción de RI y BTG, dado que en el análisis por separado de RI y BTG con testosterona total no se encontró una correlación importante.

El análisis realizado en este estudio sugiere la existencia de distintas poblaciones para SOP; una con alteraciones endocrino-metabólicas y otra sin éstas. El ahondar en este hecho podría contribuir en el enfoque terapéutico de este síndrome, aún controversial entre los médicos (35).

## CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se demostró que un 56,7% de las pacientes con SOP evaluadas presentan una alteración en la respuesta a la insulina (RI y RI + BTG), de las cuales un 6,6% se consideraron obesas según IMC. Nuestros resultados también demuestran que las determinaciones de testosterona total e insulinemia basal son variables independientes en las pacientes con SOP.

Un 71,7% de las pacientes se encontraban en su peso normal, lo cual nos hace sospechar la presencia de alteraciones metabólicas en pacientes con SOP independientes de su IMC. Debe destacarse también que no se encontró correlación importante entre testosterona total e IMC, lo cual sugiere que la obesidad, en estas pacientes, no es consecuencia directa del hiperandrogenismo y, por lo tanto, un adecuado manejo del estilo de

vida para prevenir la asociación futura entre obesidad y SOP será de vital importancia y debe ser promovido (10,16).

Finalmente en el grupo de pacientes con SOP y obesas de acuerdo a su IMC se encontró una alteración metabólica paralela a la hiperandrogenemia en todos los casos, lo cual refuerza conocimientos anteriores de cómo estas dos condiciones se potenciarían entre sí (10,36).

El seguimiento futuro de estas pacientes permitirá determinar si el subgrupo con SOP, con peso normal y sin alteraciones metabólicas, desarrolla RI y cuál será su riesgo de presentar diabetes mellitus tipo II. La heterogeneidad del grupo de pacientes que actualmente son diagnosticadas con SOP hace necesario estudios posteriores para dilucidar diferentes subgrupos cuyo pronóstico y tratamiento probablemente serán diferentes. Un diagnóstico temprano del SOP puede ser obtenido mediante el autorreconocimiento de la fertilidad por parte de la mujer (11), el cual no sólo puede ayudar a mejorar los problemas de fertilidad, sino que también puede ayudar en el diagnóstico y tratamiento de otras patologías tales como trastornos endocrino-metabólicos (11,37). El ahondar en el conocimiento de esta alteración tan frecuente en la mujer joven permitirá dar a estas pacientes una calidad de vida adecuada.

**AGRADECIMIENTOS.** Agradecemos al Prof. Dr. Gareth I. Owen del Departamento de Ciencias Fisiológicas PUC, por la revisión de la versión en inglés; y al Dr. Jorge L. Alvarado del Departamento de Ecología PUC, por sus comentarios sobre el manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333(13): 853-61.
2. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18(6):774-800.
3. Morin-Papunen L. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Oulu, Finlandia: Acta Universitatis Ouluensis D Medica 605, 2000; 89 págs. Hallado en: <http://herkules.oulu.fi/isbn95142>. Acceso el 2 de junio de 2006.
4. Benítez R, Sir T, Palomino A, Ángel B, Maliqueo M, Pérez F, *et al.* Prevalencia familiar de patologías metabólicas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Méd Chile* 2001;129(7): 707-12.
5. Biro FM. Body morphology and its impacts on adolescent and pediatric gynecology, with a special



- emphasis on polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15(15):347-51.
6. Ibáñez L, Potau N, Francois I, De Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girl: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3558-62.
  7. Ibáñez L, Potau N, de Zegher F. Ovarian hyporesponsiveness to follicle stimulating hormone in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2624-6.
  8. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia* 2002;45(3):342-8.
  9. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, De Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12):5702-5.
  10. Vigil P, Steinberger E, del Río MJ, Cortés ME. Síndrome de Ovario Poliquistico. En: Guzmán E, (ed). Selección de Temas en Ginecoobstetricia. Santiago de Chile: Editorial Publimpacto, 2005.
  11. Vigil P. La Fertilidad de la Pareja Humana. 3ª ed. Santiago de Chile: Ediciones Universidad Católica de Chile, 2004; 100-4.
  12. Vigil P, Rodríguez-Rigau LJ, Palacios X, Kauk S, Morales P. Diagnosis of menstrual disorders in adolescence. En: Frajese G, Steinberger E, Rodríguez-Rigau LJ, (eds). *Reproductive Medicine*. New York: Raven Press, 1993; 149-54.
  13. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileaire et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femme á barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921;86:51-83.
  14. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50(1):113-6.
  15. 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.
  16. Hoeger K. Obesity and weight loss in Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):85-97.
  17. Cattrall FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):803-12.
  18. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, *et al*. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4): 1626-32.
  19. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31(1):87-120.
  20. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30(4):459-70.
  21. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003;18(11):2289-93.
  22. Cataldo NA, Abbasi F, McLaughlin TL, Basina M, Fechner PY, Giudice LC, *et al*. Metabolic and ovarian effects of rosiglitazone treatment for 12 weeks in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21(1):109-20.
  23. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, *et al*. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956-1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57(3):505-13.
  24. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22(1):141-6.
  25. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
  26. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006;29:S4-S42.
  27. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, *et al*. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10(8):2107-11.
  28. Legro RS. The genetics of obesity. Lessons for polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:193-202.
  29. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):165-9.
  30. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, *et al*. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(7):821-6.
  31. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4(1):20-34.
  32. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993;14(1):72-93.
-

33. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. *Metabolism* 1984;33(1):68-75.
  34. Zhang LH, Rodríguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 92(23):10619-23.
  35. Guttmann-Bauman I. Approach to adolescent polycystic ovary syndrome (PCOS) in the pediatric endocrine community in the USA. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(5):499-506.
  36. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001;52:401-19.
  37. Vigil P, Ceric F, Cortés ME, Klaus H. Usefulness of monitoring fertility from menarche. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19(3):173-9.
-