El ovario poliquístico e hiperinsulinismo

Recibido para publicación mayo 24 de 2009. Revisado y aceptado julio 30 de 2009

LEON SPEROFF*

Objetivos instruccionales

1. Revisar las relaciones hormonales asociadas con el ovario poliquístico.
2. Ser capaz de evaluar un paciente con ovarios poliquísticos, llegar a un diagnóstico correcto y aplicar un tratamiento.

Palabras clave: ovarios poliquísticos, hiperinsulinemia.

Instructional objectives:

1. Review the hormonal relation ships associated with polycystic ovaries.
2. Be able to evaluate a patient with polycystic ovaries arrive at the correct diagnosis and provide treatment.

Key words: polycystic ovarie, hiperinsulinemia.

El ovario poliquístico

La aceptación de este síndrome como una entidad clínica singular nos ha llevado a un enfoque mejor, y más rígido de este problema durante muchos años. Solo aquellas mujeres que tienen una historia de oligomenorreas, hirsutismo y obesidad, junto con la demostración de ovarios agrandados poliquísticos, se reconocen ahora ser característico de casos extremos. Es de más utilidad clínica evitar el uso de epónimos y aun el término de síndrome o enfermedad de ovarios poliquísticos. Es mejor considerar este problema como uno de cambio persistente con un espectro de etiologías y manifestaciones clínicas, que incluyen ahora resistencia a la insulina e hiperinsulinemia como también hiperandrogenismo. Claro está que se deben buscar y excluir diagnósticos como hiperplasia adrenal, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia y tumores productores de andrógenos.

La insistencia en un criterio endocrino o clínico de diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico resulta en la inclusión de una colección de pacientes que representan un segmento aislado de un amplio espectro clínico al cual esos pacientes realmente pertenecen. Esto se aplica especialmente al uso de ultrasonido para hacer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (la presencia de un número aumentado de folículos ováricos, a menudo en un patrón de collar de perlas, y un aumento en el volumen ovárico, principalmente debido a un aumento del estroma). Del 8% al 25% de las mujeres normales se les puede demostrar hallazgos ultrasonográficos típicos de poliquistosis ovárica.[1,4] Aun el 14% de mujeres en anticonceptivos orales se han encontrado con ese cuadro ecográfico.[2] El ultrasonido como un arma diagnóstica de esta condición es innecesario, y nosotros estamos muy en desacuerdo con su uso para este propósito. Los estudios de resonancia magnética confirman la inutilidad de los hallazgos imagenológicos que se presumen ser diagnósticos de esta entidad.[5]

Se argumenta que las mujeres ovulatorias normales con ovarios poliquísticos al ultrasonido tienen de base anormalidades metabólicas.[1,6] Sin embargo, la gran mayoría de mujeres ovulatorias con ovarios poliquísticos al ultrasonido son endocrinológicamente normales, y solamente ocasionalmente se encuentran niveles de andrógenos mínimamente elevados.[7] No estoy

* Professor of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health & Science, University Portland, Oregon.
Traducido del inglés: Gustago Gómez Tabares.

convencido que tales cambios sutiles sean de importancia clínica. Aun si este argumento fuera correcto se presenta un desorden básico, pero si los ajustes homeostáticos permitieran el mantenimiento de mecanismos fisiológicos normales y no hubiera consecuencias clínicas, es difícil justificar la intervención médica.

Los andrógenos elevados contribuyen a los efectos morfológicos en el ovario, previniendo el desarrollo folicular normal e induciendo a la atresia prematura. Indudablemente, en otro aspecto del círculo vicioso, el aumento de andrógenos locales es el mayor obstáculo que mantiene el estado persistente de anovulación. Cuando la concentración de andrógenos ováricos es alta, ellos pueden convertirse a metabolitos 5α reducidos que inhiben la actividad de la aromatasa y la producción de estrógenos.[8] Una reducción sostenida de los niveles de andrógenos después de una resección en cuña de ovario precede al retorno de los ciclos ovulatorios, indicando que el efecto de los andrógenos intraováricos es el factor principal en la prevención de la normalidad de los ciclos.[1,12] Esto se confirma posteriormente por los resultados del tratamiento con flutamida, un antiandrógeno a nivel de receptor. En ocho mujeres jóvenes anovulatorias, las mujeres hirsutas con ovarios poliquísticos, el tratamiento con flutamida restaura la ovulación en todos los sujetos.[13] Además la testosterona puede tener una acción inhibitoria directa sobre el hipotálamo y la pituitaria.[14]

Consideraciones genéticas

La familiar presencia de hiperandrogenemia, anovulación y ovarios poliquísticos sugieren algo genético de base. Al menos un grupo de pacientes con esta condición se ha descrito como un desorden hereditario, posiblemente por medio de una trasmisión dominante ligada al cromosoma X. Hay el doble de incidencia de hirsutismo y oligomenorrea con transmisión paterna pero con marcada variabilidad de expresión fenotípica.[15] Por otro lado, estudios de familias grandes sugieren herencia en una forma autosómica dominante, con calvicie prematura como el fenotipo en los hombres.[16,17] La fuerte relación entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo también sugiere que el efecto estimulante de la insulina en la producción de andrógenos por el ovario está influenciada por una predisposición o susceptibilidad genética.

Miembros de las familias de mujeres con anovulación, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos tienen un aumento de la incidencia de hiperinsulinemia en mujeres y calvicie prematura en hombres.[18] La búsqueda inicial de genes, que están asociados con susceptibilidad a anovulación y a poliquistosis ovárica han implicado un locus del gen de la insulina y el gen que codifica P450scc (CYP11a), pero no el gen que codifica P459c17α (CYP17).[19-23] No parece que un solo gen esté involucrado en la patofisiología asociada al ovario poliquístico. Múltiples genes parecen estar involucrados, contribuyendo al desorden metabólico; por ejemplo, puede ser un aumento en citoquinas inflamatorias afectadas por cambios en los genes reguladores como, por ejemplo, una variación en un gen responsable del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF).[24] Polimorfismos específicos en los genes que codifican proteínas relacionadas en las señales inducidas por el receptor de insulina han sido reportadas CXXX estar asociadas con anovulación y poliquistosis ovárica, y con diabetes mellitus tipo 2.[25-27]

Estos estudios implican un modo hereditario autosómico dominante, orientando al clínico a conserjería familiar de que el 50% de las madres y hermanas en una familia pueden manifestar este desorden. La expresión actual es menos (tal vez 20-40%) debido a modificaciones de factores genéticos y ambientales.[28]

Disregulación P450c17

Una hipótesis popular en 1990 explica este estado hiperandrogénico ovárico como una consecuencia de una disregulación enzimática específicamente de la P450c17, la actividad de la enzima responsable de la 17 hidroxilasa y la 17-20 liasa.[29] La hiperactividad anormal de esta enzima podría ser la causa de la esteroidogénesis alterada en ambos ovarios y las glándulas adrenales. Indudablemente la glándula adrenal está involucrada en este problema clínico. Niveles circulantes altos de DHEAS, un producto casi exclusivo de la suprarrenal, testifican la

participación suprarrenal. Es difícil, si no imposible, saber si la actividad enzimática viene primero o es el resultado de la disfunción anovulatoria. Sin embargo, en 92 mujeres con hirsutismo, la respuesta esteroidogénica a la estimulación con ACTH no fue consistente con un desorden inherente a P450c17.[30]

Al medir la respuesta ovárica y suprarrenal no se puede delinear una característica clara del desorden de P450c17.[31] El tamizaje genético de mujeres anovulatorias con ovarios poliquísticos no ha detectado variaciones secuenciales en las regiones promotoras o codificantes del gen de P450c17.[32] Para nosotros es mejor, y un concepto clínicamente manejable, considerar los cambios enzimáticos secundarios a un estado disfuncional.

Resistencia a la Insulina, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo

Resistencia a la insulina se define como una respuesta reducida de glucosa a una cantidad dada de insulina. Resistencia a insulina estimulada por una carga de glucosa es un fenómeno relativamente común, algunas veces referido como síndrome X, pero ahora denominado síndrome metabólico.[33] Además de la resistencia a la insulina y obesidad, el síndrome metabólico incluye tres o más de las siguientes características clínicas:[34]

Hipertensión 130/85 o mayor

Triglicéridos 150 mg/dl o mayor

HDL-C menor de 50 mg/dl

Obesidad abdominal-mayor de 35 pulgadas (88 cm) de circunferencia abdominal

Glucosa en ayunas 110 mg/dl o mayor

La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependientes tienen resistencia periférica a la insulina, pero no todas las mujeres que son insulina-resistentes son hiperandrogénicas. El estado de hiperinsulinemia crónica representa una respuesta compensatoria al tejido blanco problema. Esta interrelación incluye cambios en las concentraciones de ácidos grasos libres. Si los niveles de insulina necesarios para suprimir los niveles de ácidos grasos libres no se pueden alcanzar, entonces el aumento en los ácidos grasos libres lleva a un aumento de la producción hepática de glucógeno e hiperglicemia.

Hay varios mecanismos del estado de resistencia a la insulina del tejido periférico, disminución de la depuración hepática o aumento de la sensibilidad pancreática.[35] La técnica del clamp-hipoglicémico establece un estado constante de hiperinsulinemia con niveles normales de glucosa al punto que la tasa de infusión de glucosa iguala a la de utilización de glucosa. Agregando insulina se va a medir la tasa de captación de glucosa (más insulina requerida, mayor la resistencia periférica, también referida como una medida de la sensibilidad de insulina).

Estudios con esta técnica indican que muchas mujeres hiperandrogénicas con hiperinsulinemia tienen resistencia periférica a la insulina y además, una reducción en la tasa de depuración de insulina debido a la disminución de la extracción de insulina hepática.[35,36]

La hiperinsulinemia lleva a hipertensión y a un aumento del riesgo de enfermedad cardiaca coronaria; existe una relación directa entre los niveles plasmáticos de insulina y la presión sanguínea.[37] La resistencia a la insulina es además asociada con aumento de los triglicéridos y disminución de los niveles de HDL-C, una potente mala combinación que promueve la enfermedad cardiaca coronaria, ECC.[38] Aunque los efectos adversos de los lípidos están presentes en las mujeres anovulatorias con ovarios poliquísticos, la hipertensión no se encuentra en estas mujeres hasta tarde en la vida, y no en sus años reproductivos.[39-41]

Hay evidencia experimental que indica que en mujeres con ovarios poliquísticos, la resistencia periférica a la insulina es debida a defectos más allá de la activación del receptor kinasa, específicamente llevando a una reducción de la autofosforilación del receptor de insulina.[42,43] La fosforilación de los residuos de serina y treonina en el receptor de insulina reduce la trasmisión de la señal, y una fosforilación excesiva de serina (por un mecanismo extrínseco del receptor de insulina) ha sido demostrado como un posible defecto post receptor en estos pacientes, cambiando la transmisión de la señal.[43] Se ha sugerido que la fosforilación de la serina de la cadena beta del receptor de insulina y al

mismo tiempo de la enzima P450c17 adrenal y ovárica (el origen o causa de la fosforilación de serina es incierto, pero presumiblemente podría tener una base genética) podría explicar la hiperinsulinemia y hiperandrogenismo (la fosforilación de serina aumenta y la desfosforilación disminuye la actividad de la liasa[17,20] y la producción de andrógenos).[44] Diciéndolo simplemente, la fosforilación de serina en lugar de tirosina es un mecanismo de bloqueo de transporte de glucosa, pero un mecanismo iniciador de la actividad de la enzima P450c17.

Hay una impresionante correlación entre el grado de hiperinsulinemia e hiperandrogenismo.[45-47] A altas concentraciones la insulina se une a los receptores de IGF tipo I (que son similares en estructura a los receptores de insulina; y ambos receptores de IGF e insulina trasmiten sus señales iniciando la autofosforilación de los residuos de tirosina). Así, cuando los receptores de insulina están bloqueados o deficientes en número, no se espera que la insulina pueda unirse a los receptores de IGF tipo I.[48] En vista de las acciones conocidas de IGF-I en aumentar los andrógenos tecales a la acción de la LH, la activación de receptores IGF-I por la insulina, lleva a un aumento de la producción de andrógenos en las células de la teca.[49]

Debe anotarse que la evidencia indica que la insulina similar al factor de crecimiento en el folículo ovárico humano es IGF-II en las células de la granulosa y la teca.[50] Los estudios indicando la actividad de la IGF-I con tejido ovárico humano pueden ser explicados por el hecho de que las actividades de IGF-I e IGF-II pueden ser mediadas por el receptor IGF tipo I, el cual es estructuralmente similar al receptor de insulina.

Debido a que no siempre el aumento de insulina es extremo, se ha propuesto que la insulina activa un sistema de señalización separado del de trasporte de glucosa, específicamente, la insulina que opera vía inositol fosfoglicano para estimular la esteroidogénesis.[51] Esta vía podría operar por medio de la unión de la insulina con su propio receptor, no el receptor de IGF, una vía determinada por estudios in vitro de células de la teca y la granulosa.[52-54]

Independientemente cualquier efecto de esteroides sexuales, la insulina aumentada va a inhibir la síntesis hepática de globulina trasportadora de hormonas sexuales.[55] Estudios in vitro indican que insulina e IGF-I inhiben directamente la secreción de SHBG por células de hepatomas.[56,57] Se sabe ahora ser el mecanismo de la relación inversa entre el peso corporal y los niveles circulantes de SHBG.

Debido a que la SHBG es regulada por la insulina, la disminución de los niveles de SHBG en mujeres representa un factor de riesgo independiente para diabetes no insulina-dependiente, sin importar el peso corporal y la distribución de grasa.[58] Por supuesto, una disminución de la SHBG permite que más andrógenos y estrógenos sean biodisponibles.

¿Puede el hiperandrogenismo ser tratado con drogas para la diabetes?

La metformina, una biguanida que mejora la sensibilidad de la insulina. El efecto primario es una disminución significante en gluconeogénesis, disminuyendo así la producción hepática de glucosa, pero la metformina también aumenta la sensibilidad de los órganos blancos a la insulina. El tratamiento con metformina (500 mg dos veces al día) reduce la hiperinsulinemia y los niveles basales y estimulados de LH, concentraciones de testosterona libre, niveles de PAI-1 y endotelio-1 en mujeres con ovario poliquístico y sobrepeso.[59-62] Un número significante de estas mujeres anovulatorias ovulan y alcanzan embarazo.[61,63,64] En un grupo de mujeres obesas con ovarios poliquísticos, 90% de las mujeres tratadas con metformina y 50 mg de clomifeno ovularon, comparadas con 8% en el grupo de mujeres tratadas con placebo y clomifeno.[65] La mayoría de los estudios clínicos randomizados han indicado que el tratamiento con metformina aumenta las tasas de ovulación, especialmente en mujeres resistentes al clomifeno,[66-68] aunque esta no es una experiencia uniforme. La explicación para la diferencia en los resultados no esta claro pero la etnicidad y la selección de los pacientes son posibles explicaciones.

El efecto de la metformina ha sido controversial, con sugerencias que la respuesta ovulatoria es el resultado de la pérdida de peso

que a menudo acompaña su uso. En un estudio diseñado para controlar el efecto del peso corporal, la administración de metformina no tuvo efecto en la resistencia a la insulina en mujeres con sobrepeso extremo y con ovarios poliquísticos.[69] En otro estudio bien diseñado, la metformina, de nuevo, no tuvo efecto en la resistencia a la insulina cuando el peso mantiene inalterado, y en este estudio los pesos basales y la hiperinsulinemia estaban modestamente incrementados.[70] En mujeres delgadas anovulatorias con hieperinsulinemia, el tratamiento con metformina reduce la hiperandrogenemia aunque no hubo cambios en el peso corporal; sin embargo, una disminución en la relación cintura cadera acompaña una reducción de la hiperinsulinemia.[71,72] Esto indica que tanto las obesas como las no obesas con hiperinsulinemia responden al tratamiento con metformina. Las razones para las diferencias entre los estudios no son aparentes. La respuesta es rápida; cualquier pérdida de peso es muy modesta, indicando que el efecto saludable es la reducción de la hiperinsulinemia.

Las mujeres con hiperinsulinemia durante el embarazo tienen más riesgo de pérdidas tempranas y diabetes gestacional.[73,74] El riesgo de pérdidas tempranas en estas mujeres está relacionado con aumento de los niveles de PAI-1 que acompaña la hiperinsulinemia, sugiriendo la posibilidad de trombosis placentaria que induce a la pérdida. El tratamiento con metformina mantenido a través del embarazo ha sido reportado con menos tasas de pérdidas y una profunda reducción en diabetes gestacional.[75-77]

Las sulfonilureas no se han recomendado en el embrazo por su potencial de producir hipoglicemia en el feto y la posibilidad de teratogenicidad. El gliburide, sin embargo, pasa la placenta en cantidades insignificantes y ha sido demostrado en un estudio clínico que el tratamiento con gliburide durante el embarazo es comparable con la insulina.[78]

La metformina ha sido usada durante el embarazo por décadas en Suráfrica sin evidencia de teratogenicidad ni hipoglicemia neonatal.[79,80]

La tiazolidindiona aumenta marcadamente la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina, mejorando la utilización periférica de glucosa. La toglitazona reduce la hiperinsulinemia, y produce mejoría en las anormalidades metabólicas (disminuye los andrógenos, aumenta la SHBG, disminuye el PAI-1) consistente con la mejoría de la capacidad fibrinolítica y disminución de LH y restablece la ovulación.[81-83] Sin embargo, la troglitazone fue retirada del mercado por su toxicidad hepática. La tioglitazona y rosiglitazona han sido reportadas estar libres de toxicidad hepática; sin embargo, se recomienda monitorizar la función hepática cada dos meses, un requerimiento que ha limitado el uso de estos agentes para el propósito de tratar mujeres anovulatorias e infértiles. Sin embargo, hay estudios clínicos que indican que rosiglitazone, 4 mg dos veces al día, es similar a la metformina en la inducción de ovulación y mejora la resistencia a la insulina.[84,85] D-chiro-inositol es un componente de un mediador de la acción de la insulina en los tejidos blanco. La administración de D-chiro-inositol aumenta la sensibilidad a la insulina, y en un pequeño estudio, el tratamiento oral aumenta la tasa de ovulación en mujeres anovulatorias y con ovario poliquístico y mejoró los parámetros metabólicos en una forma similar a la metformina.[86] Esta droga no está disponible comercialmente.

Hay pocas dudas de que estas drogas pueden producir mejorías significantes y benéficas de esta condición, con la meta importante a largo plazo de reducir el riesgo de consecuencia adversa para la salud. Por esta razón creo que los clínicos tienen la obligación de revisar con los pacientes las ventajas y desventajas del tratamiento con esta droga. ¿Es su uso a largo plazo como preventivo de salud costo efectivo y compatible con una buena confianza en la droga? La pérdida de peso es ciertamente la opción menos costosa. Sin embargo, nuestra experiencia sugiere que el éxito a largo plazo con la pérdida de peso y el compromiso con el tratamiento a largo plazo con la droga son desilusionantes.

Las consecuencias clínicas de la anovulación persistente

1. Infertilidad.
2. Problemas de sangrados menstruales, desde amenorrea a sangrado uterino disfuncional.
3. Hirsutismo, alopecia, acné.

4. Aumento del riesgo de cáncer endometrial y tal vez cáncer de mama.
5. Aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.
6. Aumento del riesgo de diabetes mellitus en pacientes con resistencia a la insulina.

Recomiendo que las mujeres anovulatorias sean evaluadas con los siguientes exámenes de laboratorio:

1. Hormona estimulante del tiroides (TSH).
2. Prolactina.
3. Perfil lipídico y lipoproteínas.
4. Tamizaje para enfermedad de Cushing si apropiado.
5. Considerar la biopsia endometrial, en la presencia de signos clínicos de exceso de estimulación de andrógenos:
   a. Testosterona total.
   b. 17 hidroxiprogesterona, por la mañana y en ayunas.
   c. Considerar la medición de hiperinsulinemia y tolerancia a la glucosa como se discute más adelante.

Hay potenciales consecuencias clínicas severas del estado permanente de secreción hormonal. Junto a los problemas de sangrado, amenorrea, hirsutismo e infertilidad, el efecto de estrógenos ininterrumpido es una oposición que coloca a la paciente en riesgo considerable de cáncer del endometrio, y tal vez, cáncer de mama.[87-90] El riesgo de cáncer endometrial se aumenta tres veces, mientras la anovulación crónica durante los años reproductivos se ha reportado están asociados con aumento de tres a cuatro veces el riesgo de cáncer de mama que aparece en los años posmenopáusicos. Sin embargo, el poder estadístico de estos estudios observacionales sobre cáncer de mama fue limitado por su pequeño número (todos menos de 15 casos). Otros han fallado en hallar una relación entre anovulación y el riesgo de cáncer de mama.[91-93] Las mujeres con los ciclos más irregulares (y por lo tanto presumiblemente anovulatorios) en el estudio Nurse's Health Study parecen tener un riesgo reducido de cáncer de mama.[94]

Si las dejamos sin atención, las pacientes con anovulación persistente desarrollan problemas clínicos, y, por lo tanto, el manejo terapéutico adecuado es esencial para todas las pacientes anovulatorias. En un seguimiento a largo plazo de mujeres con ovario poliquístico se observó que los problemas de obesidad androgénica e hiperinsulinemia persisten hasta los años posmenopáusicos.[39] Aunque aún no se ha documentado por estudios epidemiológicos adecuados, es lógico esperar mujeres posmenopáusicas quienes previamente han sido anovulatorias, hiperandrogénicas e hiperinsulinémicas que tengan una reducción en la expectativa de vida debido a enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. Estas mujeres pueden derivar importantes beneficios de un cuidado de salud preventiva agresivo por parte de los clínicos que resulta en la mejoría de los factores de riesgo metabólicos.

El aumento de soporte de una base hereditaria para este desorden (autosómica dominante) hace importante considerar una conserjería familiar adecuada. Hermanas e hijas pueden tener un 50% de probabilidad de poseer el mismo problema del paciente.

Debido a que hace tiempo, las dosis de anticonceptivos orales aumentan la resistencia a la insulina, se ha sugerido que este tratamiento debería evitarse en mujeres anovulatorias con sobrepeso. Sin embargo, contraceptivos orales de baja dosis tienen mínimos efectos en el metabolismo de los carbohidratos, y la mayoría de mujeres hiperinsulinémicas e hiperandrogénicas se espera que se repongan favorablemente al tratamiento con anticonceptivos orales.[95] Los cambios en insulina y glucosa con anticonceptivos de baja dosis (menos de 50 ug de etinil estradiol) son mínimos, y ahora se cree que no tienen significancia clínica.[96] Estudios de seguimiento a largo plazo no han detectado ningún aumento en la incidencia de diabetes mellitus o trastorno de la tolerancia a la glucosa (aun en usuarias anteriores y actuales de píldora de alta dosis).[97,98] Además, no hay evidencia de un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular entre usuarias anteriores de anticonceptivos orales.[99,100] Además, anticonceptivos de baja dosis han sido administrados a mujeres con diabetes gestacional reciente sin efectos adversos, y en mujeres con diabetes insulina

dependiente, anticonceptivos de baja dosis no producen deterioro de marcadores de lípidos o bioquímicos para enfermedad cardiovascular o aumento del desarrollo de retinopatía y nefropatía.[101-104] Y finalmente, la administración de anticonceptivos de baja dosis a mujeres con obesidad extrema y resistencia a la insulina resultó en solo un pequeño deterioro de la tolerancia a la glucosa.[105]

Esta experiencia apoya la seguridad del tratamiento con anticonceptivos orales para mujeres anovulatorias, hiperandrogénicas e hiperinsulinémicos. Pacientes resistentes al tratamiento con anticonceptivos orales pueden requerir supresión con agonistas de GnRH. Debido a que los glucocorticoides aumentan la resistencia a la insulina, estos deben usarse con precaución en pacientes con hiperinsulinemia. La espironolactona y la flutamida no afectan la sensibilidad a la insulina en mujeres anovulatorias.[106,107]

La mejor terapia para estas mujeres es la pérdida de peso. Tanto la hiperinsulinemia como la hiperandrogenemia se pueden reducir con la pérdida de peso, la cual es al menos más del 5% del peso inicial.[108-113] Aumento de los niveles de PAI-1 asociados a hiperinsulinemia también mejoran con la pérdida de peso.[112] Estas mejorías metabólicas están asociadas con una impresionante tasa de reasunción de la ovulación y embarazo.[114,115] En un estudio, 60 de 67 mujeres anovulatorias, quienes perdieron de 4 a 15 kg, reasumen la ovulación.[116] Una meta de pérdida de peso que correlaciona con una buena probabilidad de alcanzar un embarazo (mejora la función menstrual), una reducción de los niveles de insulina y una disminución de los niveles de testosterona libre son un índice de masa corporal menor de 27. Sin embargo, parece que las mujeres con esta condición pueden aun manifestar algún grado de resistencia a la insulina a pesar de pérdida de peso. Pero, el impacto de hiperinsulinemia leve o incipiente es incierto, y una mayor mejoría en consecuencias clínicas puede alcanzarse por pérdida de peso, y se debe enfatizar que se necesita perder solo un porcentaje relativamente pequeño de peso (10% a 15%) para tener un impacto benéfico sobre la resistencia a la insulina y la función hemodinámica cardiovascular.[118]

Metas globales del tratamiento

1. Reducir la producción de niveles circulantes de andrógenos.
2. Proteger el endometrio contra los efectos de estrógenos sin oposición.
3. Apoyar los cambios en el estilo de vida para alcanzar normal peso corporal.
4. Bajar el riesgo de enfermedad cardiovascular.
5. Evitar los efectos de hiperinsulinemia sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes.
6. Inducir la ovulación para alcanzar un embarazo.

La forma mejor de medir los niveles de insulina, la técnica del clamp euglicémico, no es práctico, requiere considerable tiempo, y técnicos con experiencia, acceso intravenoso y/o venopunciones múltiples. Varios métodos más rápidos basados en valores en ayuno de glucosa e insulina están disponibles, pero todos están sujetos a la variabilidad asociada con los niveles de insulina. Debido a que hay una considerable sobreposición entre mujeres normales y anovulatorias con ovario poliquístico, es razonable asumir que casi todas las mujeres con sobrepeso, anovulatorias con ovario poliquístico, son hiperinsulinémicas. La medición de la relación de glucosa e insulina en ayunas ha sido invocada en razón de proveer evidencia proporcional, credibilidad e importancia de los esfuerzos de conserjería; con una relación de 4.5 o menos ha sido consistente con la resistencia a la insulina.[11] Una desventaja importante del método es la variabilidad entre diferentes grupos étnicos, y aun entre diferentes poblaciones que vivan en diferentes regiones de los Estados Unidos. En un estudio en Texas, una relación menor de 7.2 indicaba resistencia a la insulina en mujeres blancas comparadas con una relación menor de 4.0 en mujeres México-Americanas.[120] Además de las mujeres México-Americanas, la resistencia a la insulina parece ser más severa en mujeres negras y mujeres asiáticas.[121,122]

Debido a la variabilidad, la relación entre glucosa en ayunas e insulina en ayunas no es muy recomendada; un test de tolerancia a la glucosa de dos horas es el método de medición preferido.

Todas las mujeres anovulatorias que son hiperandrogénicas deben medirse la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina con la medida de los niveles de glucosa e insulina después de dos horas con 75 mg de glucosa.

La interpretación de la respuesta de glucosa:

Normal: menos de 140 mg/dl

Anormal: 140-199 mg/dl

Diabetes mellitus: 200 mg/dl o mayor

Interpretación de la respuesta de insulina:

Resistencia muy leve: 100-150 U/ml

Resistencia a la insulina: 151-300 U/ml

Resistencia severa a la insulina: mayor de 300 U/ml

Se ha argumentado que las mujeres anovulatorias que no muestran signos de hiperandrogenismo deben ser evaluadas para la presencia de anomalías metabólicas midiendo la testosterona libre. Sin embargo, la variablidad de esta medición es tan grande, que preferimos creer en la presentación clínica de la paciente.

En mujeres que continúan manifestando este desorden, es necesaria vigilancia periódica. La frecuencia es incierta, pero una medición anual del test de tolerancia a la glucosa de doshoras es apropiada en mujeres que continúan con sobrepeso.

Referencias

1. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet* 1988;ii:870.
2. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992;37:127-34.
3. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z Obstet Gynaecol* 1994;34:67-72.
4. Van Santbrink EJP, Hop WC, Fauser BCJM. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997;67:452-58.
5. Kimura I, Togashi K, Kawakami S, et al. Polycystic ovaries: implications of diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1996;201:549-52.
6. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol* 1989;30:459.
7. Carmina E, Wong L, Chang L, et al. Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum Reprod* 1997;12:905-09.
8. Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3686-91.
9. Judd HL, Rigg LA, Anderson DC, Yen SSC. The effect of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:347.
10. Mahesh VB, Bratlid D, Lindabeck T. Hormone levels following wedge resection in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1978;51:64.
11. Katz M, Carr PJ, Cohen BM, Millar RP. Hormonal effects of wedge resection of polycystic ovaries. *Obstet Gynecol* 1978;51:437.
12. Casper RF, Greenblatt EM. Laparoscopic ovarian cautery for induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Seminars Reprod Endocrinol* 1990;8:2080.
13. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, La Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:99-02.
14. Serafini P, Silva PD, Paulson RJ, Elkind-Hirsch K, Hernández M, Lobo RA. Acute modulation of the hypothalamic-pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1288.
15. Givens JR. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17:1-17.
16. Carey AH, Chan KL, Short F, White DM, Williamson R, Franks S. Evidence for a single

gene effect in polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993;38:653-58.

17. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal domiant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:38-43.

18. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996;66:942-47.

19. Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12:2641-48.

20. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997;349:986-90.

21. Witchel SF, Lee Pa, Suda-Hartmann M, Smith R, Hoffman EP. 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase dysregulation is not caused by mutations in the coding regions of cyp17. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1998;11:133-7.

22. Urbanek M, Legro RS, DriscolL DA, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8573-78.

23. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, Tsianateli TC, Kouli CR. Microsatellite polymorphism (tttta)(n) at -528 base pairs of gene CYP11alpha influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:735-741.

24. Peral B, San Millan JL, Castello R, Moghetti P, Escobar-Morreale HF. The methionine 196 arginine polymorphism in exon 6 of the TNF receptor 2 gene (TNFRSF1B) is associated with the polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3977-83.

25. El Mkadem SA, Lautier C, Macari F, et al. Role of allelic variants $Gly^{972}Arg$ of IRS-1 and $Gly^{1057}Asp$ of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 2001;50:2164-68.

26. Sir-Petermann T, Perez-Bravo F, Angel B, Maliqueo M, Calvillan M, Palomino A. $G^{972}R$ polymorphism of IRS-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2001;44:1200-01.

27. Ehrmann DA, Tang X, Yoshiuchi I, Cox NJ, Bell GI. Relationship of insulin receptor substrate-1 and -2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4287-4300.

28. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go rc, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75:53-58.

29. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53.

30. Azziz R, Bradley JR EL, Potter HD, Boots LR. Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17,20-lyase dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:400-05.

31. Sahin Y, Kelestimur F. 17-hydroxyprogesterone responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist buserelin and adrenocorticotrophin in polycystic ovary syndrome: investigation of adrenal and ovarian cytochrome P450c17α dysregulation. *Hum Reprod* 1997;12:910-13.

32. Techatraisak K, Conway GS, Rumsby G. Frequency of a polymorphism in the regulatory region of the 17α-hydroxylase-17,20-lyase (CYP17) gene in hyperandrogenic states. *Clin Endocrinol* 1997;46:131-34.

33. Reavens GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595.

34. Expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

35. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991;12:3.

36. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrman DA, et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1241.

37. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic

abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Engl J Med* 1996;334:374-81.

38. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PH, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715.

39. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-13.

40. Zimmerman S, Phillips RA, Wikenfeld C, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:508.

41. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* (Oxf) 1996;45:623-9.

42. Ciaraldi tp, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:577.

43. Dunaif A, Xia J, Book C-B, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.

44. Zhang L, Rodriguez 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* 1995;92:10619-23.

45. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-9.

46. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165.

47. Buyalos RP, Geffner ME, Bersch N, et al. Insulin and insulin-like growth factor-I responsiveness in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1992;57:796.

48. Fradkin JE, Eastman RC, Lesniak MA, Roth J. Specificity spillover at the hormone receptor: exploring its role in human disease. *New Engl J Med* 1989;320:640.

49. Bergh C, Carlsson B, Olsson J-H, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993;59:323.

50. Voutilainen R, Franks S, Mason HD, Martikainen H. Expression of insulin-like growth factor (IGF), IGF-binding protein, and IGF receptor messenger ribonucleic acids in normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1003-08.

51. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Seminars Reprod Endocrinol* 1997;15:111-22.

52. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3788-90.

53. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:302-09.

54. Nestler JE, Jakubowicz DJ, De Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2001-05.

55. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, 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;72:83.

56. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone binding globulin production in human hepatoma (hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:460.

57. Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, et al. Effect of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone-

binding globulin and IGF-binding protein (IGFBP-1) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990;124:R1.

58. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP. Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:56.

59. Velázquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-54.

60. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* 1996;335:617-23.

61. Velázquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;90:392-95.

62. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4666-73.

63. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998;138:269-74.

64. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:569-574.

65. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* 1998;338:1876-80.

66. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001;75:310-5.

67. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:101-6.

68. George SS, George K, Irwin C, et al. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2003;18:299-304.

69. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:524-30.

70. Açbay O, Gündogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996;65:946-49.

71. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17α activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4075-79.

72. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cypoterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:148-156.

73. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:226-9.

74. Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:94-98.

75. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46-52.

76. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi s, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout

pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:520-25.

77. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524-29.

78. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM-J, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes. *New Engl J Med* 2000;343:1134-1138.

79. Coetzee EJ, Jackson WP. Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetes. *Diabetologia* 1979;16:241-45.

80. Coetzee EJ, Jackson WP. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1985;1:281-87.

81. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3299-06.

82. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2108-16.

83. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-32.

84. Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-ASH M, Haas D, KE RW. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:562-66.

85. Shobokshi A, Shaarawy M. Correction of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome by combined rosiglitazone and clomiphene citrate therapy. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10:99-104.

86. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* 1999; 340:1314-20.

87. Coulam CB, Annegers JF. Breast cancer and chronic anovulation syndrome. *Surg Forum* 1982;33:474.

88. Coulam CB, Annegers JF, Krans JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983;61:403.

89. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987;125:780.

90. Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA. Infertility-associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet Gynecol* 1991;77:124.

91. Gammon MD, Thompson WD. Infertility and breast cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1990;132:708.

92. Gammon MD, Thompson WD. Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1991;134:818.

93. Anderson KE, Sellers TA, Chen P-L, Rich SS, Hong C-P, Folsom AR. Association of Stein-Leventhal syndrome with the incidence of postmenopausal breast carcinoma in a large prospective study of women in Iowa. *Cancer* 1997;79:494-99.

94. Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1998;147:636-43.

95. Azziz R. The hyperandrogenic-insulin-resistant acanthosis nigricans syndrome: therapeutic response. *Fertil Steril* 1994;61:570-72.

96. Gaspard UJ, Lefebvre PJ. Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives, abnormalities in carbohydrate metabolism, and the development of cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:334.

97. Duffy TJ, Ray R. Oral contraceptive use: prospective follow-up of women with suspected glucose intolerance. *Contraception* 1984;30:197.

98. Hannaford PC, KAY CR. Oral contraceptives and diabetes mellitus. *Br Med J* 1989;299:315.

99. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. Past use of oral contraceptives and cardiovascular disease: a meta-analysis in the context of the Nurses' Health Study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:285-91.

100. Colditz GA, and the Nurses' Health Study Research Group. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1994;120:821-26.

101. Kjos SL, Shoupe D, Douyan S, et al. Effect of low-dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes: results of a controlled, randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1822.

102. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA. Contraception and the risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes. *JAMA* 1998;280:533-38.

103. Garg SK, Chase HP, Marshall G, Hoops SL, Holmes DL, Jackson WE. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994;271:1099.

104. Petersen KR, Skouby SO, Sidelmann J, Mølsted-Petersen L, Jespersen J. Effects of contraceptive steroids on cardiovascular risk factors in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:400.

105. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad M. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3074-77.

106. Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR. Influence of diuretics, calcium antagonists, and alpha-blockers on insulin sensitivity and glucose tolerance in hypertensive patients. *J Cardiovasc Phys* 1992;20S:49-54.

107. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Hennes MM, et al. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995;44:525-31.

108. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:173.

109. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppälä M, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol* 1989;31:757-63.

110. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;36:105-11.

111. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga S, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic anovulatory women. *Fertil Steril* 1994;61:598.

112. Andersen P, Selifeflot I, Abdelnoor M, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995;44:611.

113. Jakubowicz DJ, Nestler JE. 17α-Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome after dietary weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:556-60.

114. Clark AM, Ledger W, Galletly C, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10:2705-12.

115. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996;11:1884-91.

116. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-05.

117. Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1114.

118. Muscelli E, Camastra S, Catalano C, et al. Metabolic and cardiovascular assessment in moderate obesity: effect of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2937-43.

119. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-98.

120. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1362-69.

121. Palaniappan LP, Carnethon MR, Fortmann SP. Heterogeneity in the relationship between ethnicity, BMI, and fasting insulin. *Diabetes Care* 2002;25:1351-57.

122. Wijeyaratne CN, Balen A, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol* 2002;57:343-503.