

Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico (SOP)

FROM HIRSUTISM TO POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A HISTORICAL ANALYSIS

The historical profile of polycystic ovary syndrome (PCOS) includes increased hair growth in women, hair removal, famous paintings, ceramics and miniatures, and circus exhibits, etc., the origins of which lie in hirsute women. Some 4,000 years B.C., images on earthenware, silk, and canvas clearly show hair on the face, cheeks, preauricular area, or chin. The concept of the "strong woman" was born, which could have magic and spiritual connotations, as well as purely esthetic ones. When combined with depilation, an erotic-sexual figure emerges, since this figure could have aphrodisiac qualities.

Well known are the "woman with a beard" (Brígida del Río, 1590), exhibited in palaces and fairs and immortalized by the monk, Fray Juan Sánchez Cotán, and the *Bearded lady*, painted by J. Ribera (1595-1652). Two paintings by J. Carreño de Miranda portray the woman as a "monster", dressed and naked, in which, together with hirsutism, Cushing's syndrome, other ovarian-related endocrine disorders, and obesity, can be discerned. Figures such as Madame Taylor in the United States, who stopped shaving at the age of 18 to become a circus freak, or Clementine Delait (1865-1939), who founded the *Café de la Femme à Barbe*, lead up to the XIX century, when the existence of an organic alteration in hirsutism was suggested. At a conference in 1756, Dr. Cooke described the association of hirsutism and obesity. Subsequently, Drs. Bérillon, Pinard and Gallis, as well as Dr. G. Marañón, converted this disease into something else. The publication of "Diabetes of bearded women" by Brown (1928) added insulin to a disease that would first be described by Stein and Leventhal in 1935, who implicated hyperandrogenism and polycystic ovaries. In the last few decades of the century, these findings were classified into a syndrome, whose natural history, multifactorial and polygenic nature, and association with other diseases would be elucidated in greater depth. Therapeutic possibilities are currently being developed, which are far removed from hair removal, infertility and discrimination due to unknown causes.

Key words: Hirsutism. Polycystic ovary syndrome. POCS. Hyperandrogenism. History of hirsutism. Bearded lady.

Entre el hirsutismo y el síndrome del ovario poliquístico: análisis desde una perspectiva histórica

F. ESCOBAR-JIMÉNEZ, M.M. CAMPOS Y M.L. DÍAZ

*Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario.
Facultad de Medicina de Granada. Granada. España.*

Al abordar el perfil histórico del síndrome del ovario poliquístico (SOP), la realidad histórica es el aumento de vello en la mujer, la propia depilación, cuadros famosos o cerámicas y miniaturas, exhibiciones circenses, etc., cuyo origen es una mujer hirsuta.

Unos 4.000 años a. C., imágenes sobre barro o seda, así como en los lienzos, destacan el vello en la cara y en las zonas malares, preauriculares o el mentón, y añaden el concepto de "mujer recia", que puede alcanzar connotaciones mágicas y espirituales o meramente estéticas. Al unirse la depilación, aparece un carácter erótico-sexual, pues ésta puede contener matices afrodisíacos.

Muy conocidas es la "mujer con barba" (Brígida del Río, 1590), exhibida en palacios y ferias e inmortalizada por un monje, Fray Juan Sánchez Cotán, o la *Mujer barbuda*, pintada por J. Ribera (1595-1652). Añadimos 2 cuadros de J. Carreño de Miranda, en que se refiere a la mujer como una "monstrua", vestida y desnuda, y donde junto al diagnóstico de hirsutismo se podría incluir el de un síndrome de Cushing o alguna otra endocrinopatía relacionada con el ovario y la obesidad abdominal. Con el tiempo, personajes como Madame Taylor, en Estados Unidos, que deja de afeitarse a los 18 años para exhibirse, o Clementine Delait (1865-1939), que fundará el *Café de la Femme à Barbe*, iniciarán el acercamiento definitivo al siglo XIX, momento en que se sugiere la existencia de una alteración orgánica en el aumento del vello.

El Dr. Cooke, en 1756, en una conferencia describió la coincidencia del hirsutismo y la obesidad. Posteriormente, los Drs. Bérillon, Pinard y Gallis, así como el Dr. G. Marañón, convierten esta enfermedad en algo más. La publicación de Brown (1928) *Diabetes of bearded woman* añade la insulina a una enfermedad cuya tutoría integral la confirmaría la descripción de Stein y Leventhal, en 1935, que implica el hiperandrogenismo y los ovarios portadores de quistes. Las últimas décadas transforman los hechos en un síndrome, se profundiza en su historia natural, su multifactorialidad, su carácter poligénico y su relación con otras enfermedades. Ahora se abren unas expectativas terapéuticas que cada vez se alejan más de la depilación, la infertilidad y la propia discriminación por causas desconocidas.

Palabras clave: Hirsutismo. Síndrome de ovarios poliquísticos. SOP. Hiperandrogenismo. Historia del hirsutismo. Mujer barbuda.

Con la colaboración de la Red de Centros del Instituto Carlos III (Endocrinología y Nutrición):C03/08

Correspondencia: Dr. F. Escobar-Jiménez.
Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario.
Facultad de Medicina de Granada. Avda. Madrid, 17. 18012 Granada. España.
Correo electrónico: fescobarjimenez@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

No podríamos comenzar a escribir esta historia sin recordar, en un principio, que el signo llamado “aumento de vello” —más ciertas características unidas a él— es un fenómeno que ha llamado la atención de pintores, dramaturgos y espectáculos circenses. La posterior visión integradora de los médicos se encargará de ir paulatinamente incorporando una serie de aspectos que conformarán el hirsutismo casi como lo conseguimos observar en la actualidad: integrado en parte por el llamado *síndrome del ovario poliquístico* (SOP), en el que al hiperandrogenismo bioquímico y clínico, y a los especiales trastornos del ciclo menstrual —con anovulación crónica de la mujer—, se pueden unir otras características patológicas (obesidad, incremento de los valores de hormona luteinizante [LH], componentes del síndrome metabólico, etc.)^{1,2}, que serán objeto de especial atención en subsiguientes artículos de esta misma monografía.

La historia comienza por el aumento de vello en la cara. Se denomina, así, *hirsutismo* a formas variadas que coinciden con la presencia de vello abundante en la cara de la mujer y en zonas de dependencia androgénica y varonil. A veces, este fenómeno se presenta también en algún familiar.

Al mismo tiempo, la historia recoge que el hirsutismo puede aparecer mezclado implícitamente en la descripción de ciertos relatos de nuestros pacientes o en obras pictóricas que nos muestran si una mujer puede ser fenotípicamente androide o feminoide en su aspecto, o bien si las características de las manos son de tipo androide o si estas mujeres se casaron o pudieron concebir. En su momento, fueron objeto de pocos estudios y en la historia sólo aparecieron como mujeres raras; otras fueron consideradas monstruosas, y otras se muestran como un reflejo forzado de ciertas modas al uso.

El Diccionario de la Real Academia Española (22.^a ed., 2001, tomo II, p. 1.218) define el *hirsutismo* como “un brote de vello recio, en lugares de la piel generalmente lampiños y más frecuente en la mujer”.

Si nos ceñimos al binomio “vello recio” y “mujer”, desde 3000 a 4000 a. C., ya se dispone de testimonios, recogidos como una derivación artística, de sociedades que reflejan la importancia que se da al vello y a su depilación. De estas observaciones pictóricas se desprende que la desaparición del exceso de vello, principalmente en la cara y en las mujeres, aunque no exclusivamente, podría tener hasta 4 interesantes connotaciones que se deben tener en cuenta:

1. Mágica y religiosa: la depilación del cuerpo era un ritual hacia la higiene perfecta y a la purificación.

2. Higiénica preferentemente: por lo que suponía en cuanto a la exclusión de ciertos parásitos indeseables.

3. Estética: podría abarcar desde la expresión artística a la búsqueda de la belleza física y espiritual.

4. Eroticosexual: por las continuas referencias en culturas para las que la depilación tiene un carácter afrodisíaco.

En Mongolia, hacia 1600 a. C. (fig. 1) se recoge un perfil de una mujer en cuya cara y zona preauricular se puede apreciar el hirsutismo. Sunnah refiere, en un apunte muy difuso, que estas mujeres musulmanas debían depilarse con la ayuda de una “técnica con hilo”



Fig. 1. Representación pictórica (hacia 1600 a. C.) de un perfil de mujer de Mongolia (miniatura).

todo el cuerpo, pero el vello persistía en la expresión de la cara y en las zonas preauriculares; este aumento del vello se consideraba sólo característica de derivación particularmente racial³. Mucho después, a lo largo de los siglos, la historia determina que la depilación en la mujer y, a veces (como en la época romana), hasta del hombre, constituirá un elemento ornamental y seguramente de moda, que abarca zonas como las frontales, el pubis y las axilas, en un espectro de indicación amplia que iba, como se ha comentado anteriormente, desde la higiene a la belleza, pero en el que se excluye lo que hoy apropiadamente se llama *enfermedad*, y que seguramente también afectaría a ciertas mujeres romanas.

LA MUJER CON BARBA

En el aumento del vello se deben considerar los preludios históricos del SOP. Éstos se han reflejado bien, como se ha comentado, en hallazgos específicos de la pintura o, tal vez, como partes de un puzzle en el que, además del hirsutismo, comienzan a recogerse y se amplían evidencias patológicas en estas mujeres, como por ejemplo la obesidad, con reseñas descriptivas y relatadas en textos escuetos y primitivos acerca de la posible fertilidad de estas mujeres, la lactancia y poco a poco hacia enfoques no superponibles con la actualidad, de ciertas apariencias de elementos que entrarían en el contexto del virilismo. Por último, la historia más reciente también recoge descripciones muy precisas de una alteración anatomo-patológica de los ovarios, que refleja una abundancia de quistes, que coincide a la vez con el aumento de vello⁴.

Se exponen las imágenes de Pompeya, en las que se aprecia una sirvienta con respetable barba, y nos acercaremos al siglo xv, a la pintura de Nicolás Deutzsch, que representa a una bonita dama con escote pronunciado (¿depilado?) y barba puntiaguda, en un obvio estado de gestación.

Enormemente significativo, por su popularidad, es el cuadro *Mujer barbuda*, de Jusepe de Ribera (1591-1652), pintado en 1631 (fig. 2) y que se conserva en el Hospital de Tavera, en la ciudad de Toledo. Esta mujer, cuyo nombre es Madeleine Ventura, se había dejado crecer la barba para ser pintada y llega a Nápoles procedente de Acumulo (Italia). Se representa en un segundo plano a un tímido marido, que se esconde tras una mujer de 52 años, obesa, de manos “nervudas”, con un aspecto, en general, robusto y de mamas generosas, sin que se conozca si el hijo, que también aparece en el cuadro, es suyo (¿esterilidad?), o bien si se lo han prestado para la obra, con la que el genial Ribera premia al Duque de Alcalá, Virrey de Nápoles, recreándose en la pintura con una preciosa y cuidada descripción pictórica de un delantal lleno encajes que adorna a la dama de forma llamativa⁵.

En estos intervalos, J. Carreño de Miranda (1614-1685), en su obra *La monstrua vestida de mujer*, refleja a una mujer a la que llama “monstrua”, cuya obesidad abdominal parece extenderse al rostro, en el que se aprecian ciertos restos de aumento de vello facial, tendencia a la cara de “luna llena” y con un porte que en aquellos momentos ya se consideraba fundamentalmente de aspecto androide. Existe otra pintura del mismo autor y la misma mujer, que se esconde pudorosamente tras una ramita de vid, pintada como la anterior alrededor de 1680, *La monstrua desnuda* (fig. 3), que se



Fig. 2. Madeleine Ventura, La mujer barbuda, J. de Ribera (1591-1652), cuadro pintado en 1631.



Fig. 3. La monstrua desnuda, pintada alrededor de 1660, por J. Carreño de Miranda (1614-1685).

acerca a la expresión de un diagnóstico que hoy ya se relacionaría con las primeras etapas de un SOP, como es la pubarquia precoz. Sería necesaria, unida a esta pubarquia precoz, la presencia de un hiperandrogenismo ovárico y de ciertos componentes del síndrome metabólico. Sin querer aventurar más que una sugerencia, estas pinturas podrían valorarse uniendo a la pubarquia precoz, la obesidad. Esto es de relevante actualidad en nuestros días, con respecto a la vertiente metabólica de este síndrome⁶⁻⁸.

Queremos reseñar 2 pinturas más de este época, aunque no podamos presentarlas todas ellas, porque probablemente la fertilidad espontánea alejaría a estas "mujeres con barba" del SOP. Así, se conserva en la transición entre los años 1580 a 1630 a Helena-Antonia de Lieja, con barba, que aparece en la corte aproximadamente en 1599. También se conoce, que convive con la Archiduquesa María, madre de la Reina de España. El segundo caso se trata de una señora conocida como Augusta Ulserin, nacida en Ausburgo, pintada por Isaac Brunn en 1653, que, además de por su abundante barba, destaca por no presentar esterilidad, ya que fue madre reconocida, ni portadora de obesidad. Como costumbre desgraciada para ella, y con una finalidad exclusivamente crematística, fue exhibida en ciertas ferias de Europa con bastante éxito y resonancia.

ACERCAMIENTOS AL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

Será en las postrimerías del siglo XIX y alrededor de la primera mitad del XX, cuando confluyen posiciones que, evolucionando desde el hirsutismo como anécdota pictórica o como raro objeto de exhibición, serán objeto de estudio como un cuadro médico definido. De esta forma se concretan agrupaciones, síndromes y, en otras ocasiones y al mismo tiempo, ciertas integraciones como posibles asociaciones sindrómicas, que aportarán en lo posible algunas leves aclaraciones sobre el diagnóstico diferencial.

Todas estas escasas incursiones médicas u observaciones siempre coincidirán con las referencias a mujeres hirsutas que todavía flotan en el tiempo, en los dichos populares y en la pintura. Se fundan clubes para su exhibición (*freak clubs*), con fines económicos, que se hacen importantes y a veces se convierten en una cuestión de supervivencia. A este respecto, cabe recordar a Madame Taylor, en Estados Unidos, que deja de afeitarse a los 18 años para comenzar sus particulares exhibiciones, incluso con demostraciones de tipo show (fig. 4).

También destaca Clementine Delait (1865-1939), que se exhibió sólo después de quedar viuda, pues anteriormente abrió un negocio de cafetería (Café de la Femme à Barbe), para atraer, con su particular aspecto, a la clientela. Como otras mujeres contemporáneas, fue estudiada por el eminentísimo Dr. Béribillon, médico y profesor de la



Fig. 4. Madame Taylor. Ejemplo de exhibicionismo a partir de los 18 años.

École de Psychologie, que reconoció, certificándolos, los atributos femeninos en esta mujer. En su historial médico, llama la atención que tuvo la menarquía a los 12 años y que se le interrumpió la regla a los 33 años. A los 63 años, y cuando quedó viuda, decidió, con su hija adoptiva, exhibirse por Europa.

Volvemos a recoger: ¿esterilidad?; ¿hiperandrogenismo?; ¿amenorrea-menopausia precoz?

Hasta este momento, sólo el Dr. Cooke, en 1756, había descrito, en una conferencia, la coincidencia del hirsutismo y la obesidad, en asociación con un posible tumor suprarrenal.

En 1911, 3 médicos franceses (Launois, Pinard y Gallis) describen a una mujer de 19 años, con rasgos de síndrome de Cushing todavía no descrito, y metástasis múltiples de un tumor. Coincidían en ella hirsutismo y trastornos menstruales, como refiere W. Jeffcoate, en una publicación más reciente⁹.

Alrededor de estas fechas, Apert también relaciona, en la historia clínica de 30 mujeres con hirsutismo, alguna enfermedad suprarrenal que todavía no podía definir. Cabe destacar a E.C. Achard y J. Thiers, que en 1921 describen un posible origen y un común desarrollo embriológico para las suprarrenales y las gónadas, en que los andrógenos podrían ser un elemento común para ambas glándulas y enfermedades. Así, el síndrome de la mujer barbuda y diabética sería un adenoma asociado a mujeres mayores, en que las lesiones en ambas glándulas pudieran ser compartidas para un cuadro común¹⁰.

Una anotación sobre la preocupación por esclarecer estos temas y llegar a perfilar el origen lesional de la mayoría de las mujeres con barba y diabetes la realiza, en 1928, Hurst Brown, que también aplica posteriormente el término *diabetes of bearded women*. Este autor describe a una mujer de aspecto cushingoide, pero en la que se detecta un carcinoma de células de avena. ¿Sería el preludio de una primera descripción de un cuadro de corticotropina (ACTH) ectópica?¹¹. La diabetes aquí referida, como en el caso de Achard y Thiers, y otros posteriores, como Cushing (1935) y Marañón (1919-1929), se asocia a un exceso del cortisol^{10,11}.

En 1935, Cushing describe su cuadro, y sólo después de una exhaustiva y detallada exposición, recuerda, en un segundo trabajo, los problemas que presentan, desde el punto de vista psicológico, las mujeres que tienen hirsutismo⁹.

En el período de 1919 a 1929, nuestro insigne y prolífico Gregorio Marañón ofrece algunas y profundas reflexiones sobre el hirsutismo, el virilismo, la diabetes acompañante y la obesidad de estas mujeres. Lentamente, y dada su especial visión de la enfermedad endocrina, se encarga de ir encarando el cuadro y el armazón intelectual que soporte sus reflexiones con sus casos clínicos y el acertado ejercicio de la observación, tan fundamental en un médico. Todo este material se conserva, extraordinariamente catalogado, en la fundación que lleva su nombre en Madrid. Cabe destacar su descripción del virilismo posgravídico¹², en primer lugar, llevada a cabo en una sesión de carácter clínico, en la que presenta a una mujer de 39 años, casada, de tendencia viriloides, con reglas escasas, y que a los 3 meses del parto comienza a aumentar de peso y a adquirir un aspecto pletórico (¿vigoroso?): cara con vello intenso y barba masculina juvenil, acompañado todo ello de un comportamiento con un acentuado carácter enérgico. No hay diabetes ni alteración de las grasas. Su punto de vista se refuerza con las observaciones de Steinach, ya que opina que la sustancia causante, "el *hormon virilizante*", se produce en el ovario, que a su vez también es capaz de segregar *hormon femenina*, pero que puede producir cuadros con predominio de *hormones de virilismo*.

Su teoría, de acuerdo con otros autores, es la existencia de una transformación luteína del ovario, sin saber todavía en qué circunstancias ocurre la virilización. La terapéutica eficaz se orientó hacia la pérdida importante de peso, el tratamiento con estrógenos y la administración de hormonas tiroideas (elevadoras importantes de la globulina transportadora de hormonas sexuales [SHBG]), que en este caso resolvió la situación.

En segundo lugar, destacan 2 referencias concretas al SOP, también del Prof. Marañón. La primera de ellas se recoge en 1925: "La mujer portadora de vello, con frecuencia tiene obesidad y trastornos en la regla, con cierta tendencia a la diabetes"¹².

La segunda, y más evolucionada si acaso, incluye su conclusión después de los estudios del período 1919-1929: el síndrome de los ovarios poliquísticos podría tener una historia natural. Así, se puede observar el retraso de crecimiento intrauterino del feto en la mujer, la pubertad precoz, el desarrollo prematuro de las mamas, la obesidad, las manchas neogruzas o acantosis y su coincidencia con una alteración metabólica. El gigantismo seudoacromegálico es más frecuente entre mujeres con antecedentes prepúberales de SOP. Durante la adolescencia aparecen el hirsutismo y síntomas anovulatorios¹².

Dos publicaciones tienen especial importancia: la de Achard y Thiers, que por primera vez implican el hiperandrogenismo y la insulina a principios de 1921, y la descripción del síndrome Stein y Leventhal, en 1935, que ya presenta de forma patognomónica los hallazgos de ovarios quísticos y la tríada de hirsutismo, amenorrea y obesidad^{5,11}.

Aunque se expuso previamente en numerosas conferencias, la primera descripción por escrito del SOP se debe a Stein y Leventhal, y no se publicó hasta 1935. Su conocida y acertada observación centrará el origen de una discusión que superará el siglo XX y parte del XXI.

No será hasta la década de los sesenta cuando en este cuadro se implique el eje hipotálamo-hipofisario, lo que reflejará la importancia, en ese momento, de la elevación de la LH y/o del cociente LH/hormona foliculostimulante (FSH), la determinación del cociente testosterona/SHBG, como expresión de la testosterona libre¹³⁻¹⁵, y la publicación de revisiones acertadas y detalladas de los anteriores consensos comentados^{2,16}.

Es importante recordar la historia de muchas mujeres hirsutas que posiblemente portaran un hirsutismo debido a una



Fig. 5. La pintura de Fray Juan Sánchez Cotán (1560-1627), una más de las que se exhibía en ferias y romerías, representa en 1590 a Brígida del Río, natural de Peñarranda (Museo del Prado).

hiperplasia suprarrenal congénita o, por qué no, a un SOP. La falta de medios y conocimientos les llevaba a esconder la enfermedad o a lucirse como medio para buscarse su sustento. Por esto terminamos con otra de las muchas mujeres con barba, Brígida del Río (1590) que, habiéndose exhibido en palacios, ferias y romerías, fue immortalizada por un monje, Fray Juan Sánchez Cotán, que además nos dejó, entre 1560 y 1627, una considerable y muy valorada obra pictórica. Desde la perspectiva de la paz de su mirada y porte, tal vez fruto de la expectación sin desesperación, Brígida, con sus manos recogidas y su encaje de cuello alzado, a sus 50 años, se muestra pensando quizás en un futuro esperanzador, en que algún grupo de médicos se acerque a un diagnóstico correcto y a su tratamiento más adecuado (fig. 5).

BIBLIOGRAFÍA

- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-7.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
- DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1345-50.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
- Montoya V. La mujer barbuda. *Revista el Almiar*. 2003;9:1-5.
- Ibáñez I, Pota N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;76:1599-603.
- Coviello AD, Legro RS, Dunaf A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:492-7.
- Marshall JC. Obesity in adolescent girls: is excess androgen the real bad actor? *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:393-5.
- Rescchini A, Catania A. The history of Cushing disease. *J Royal Soc Med*. 1991;12:757-8.
- Achard CH, Thiers J. Le virilisme pilaire et son association à l'insuffisance glycolytique (Diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Nat Med*. 1921;86:51-66.
- Hurst Brown W. A case of pluriglandular syndrome: "diabetes of bearded women". *Lancet*. 1928;2:1022-33.
- Marañón G. Virilismo postgravídico. *El Siglo Médico*. 1931;88.
- Núñez J, Escobar-Jiménez F, et al. Determinación de TeBG (testosterone binding globulin) por precipitación con sulfato amónico. Estudio en normales y embarazadas en el último trimestre. *Diag Biolog*. 1976;25:351-8.
- Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Anatolian F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Invest*. 1976;57:1320-9.
- Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, Diverge GS. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1983;39:674-8.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1223-6.
- Jeffcoate W, Kong MF. Diabetes des femmes à barbe: a classic paper re-read. *Lancet*. 2000;356:1183-5.