

## Revisión

Desde hace más de 75 años se ha relacionado el hiperandrogenismo con las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y, aunque los mecanismos no se han esclarecido por completo, la resistencia a la insulina juega un papel importante en la patogenia de estas dos enfermedades.

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es la enfermedad endocrinológica más frecuente en mujeres en edad fértil y se caracteriza por hiperandrogenismo, oligo o anovulación crónica, hiperinsulinismo y resistencia a la insulina. El hiperinsulinismo puede contribuir al hiperandrogenismo estimulando la síntesis de andrógenos en las células teca del ovario, reduciendo la síntesis hepática de SHBG (aumentando por tanto la fracción libre de andrógenos circulantes) e interfiriendo en el normal funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisogonadal, dando lugar de esta manera a hiperandrogenismo, alteraciones menstruales y anovulación.

Además de la resistencia a la insulina y de la frecuente asociación con obesidad, existe una alteración en la función de la célula beta, incluso en ausencia de intolerancia hidrocarbonada, siendo éste un defecto más frecuente en pacientes con historia familiar de diabetes. Este hecho, sumado a la resistencia a la insulina característica del SOP, hace que la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 sea más frecuente en este tipo de pacientes. Por otro lado, también existe evidencia a favor de un riesgo aumentado de SOP en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Aunque la diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por una deficiencia absoluta en la secreción de insulina, puede existir un cierto grado de hiperinsulinismo exógeno como resultado de las dosis suprafisiológicas de insulina necesarias para mantener un control metabólico estricto. Como consecuencia de este hiperinsulinismo, podría producirse un aumento en la producción de andrógenos, de tal forma que se ha observado una prevalencia aumentada de manifestaciones hiperandrogénicas en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

**Palabras clave:** Hiperandrogenismo. Resistencia a la insulina. Hiperinsulinemia. Síndrome de ovario poliquístico. Diabetes.

# Hiperandrogenismo en la mujer diabética: rol de la resistencia insulínica y de la hiperinsulinemia

G. GARCÍA-ROMERO DE TEJADA Y H.F. ESCOBAR-MORREALE

*Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.*

## HYPERANDROGENISM IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS: ROLE OF INSULIN RESISTANCE AND HYPERINSULINEMIA

**The association between hyperandrogenism and disorders of carbohydrate metabolism was first noted 75 years ago and, although the precise mechanisms underlying this association are not completely understood, insulin resistance plays an important role in the development of both disorders.**

**Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age, and is characterized by hyperandrogenism, chronic oligo/anovulation, hyperinsulinism and insulin resistance.**

**Hyperinsulinemia may contribute to the androgen excess present in women with PCOS by stimulating androgen synthesis in thecal cells, decreasing hepatic synthesis of SHBG (leading to an increase of the free androgen concentrations) and interfering with the normal functioning of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, finally leading to hyperandrogenism, menstrual dysfunction and anovulation.**

**In addition to insulin resistance and a high prevalence of obesity, these patients have impaired  $\beta$ -cell function, even in absence of clinically evident glucose intolerance, especially in patients with familiar history of diabetes. This, together with the insulin resistance characteristic of PCOS increased the frequency of type 2 diabetes in these patients. Moreover, women with type 2 diabetes have a greater risk of developing PCOS compared to non diabetic women.**

**Although type 1 diabetes is characterized by complete abolition of endogenous insulin secretion, a certain degree of hyperinsulinism may exist, resulting from the relatively excessive insulin doses employed to achieve a strict metabolic control. This exogenous hyperinsulinism may increase the adrenal and ovarian androgen secretion and an increased prevalence of hyperandrogenic disorders have been reported in type 1 diabetic women.**

*Key words:* Hyperandrogenism. Insulin resistance. Hyperinsulinemia. Polycystic ovary syndrome. Diabetes.

## HIPERANDROGENISMO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

En 1921, Achard y Thiers publicaron por primera vez la relación entre el hiperandrogenismo y el metabolismo de los hidratos de carbono con la descripción de "la diabetes de la mujer barbuda"<sup>1</sup>.

Correspondencia: Dr. H.F. Escobar-Morreale.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. Colmenar, Km 9,1. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: hector.escobar@uam.es

Manuscrito recibido el 17-2-2003; aceptado para su publicación el 30-5-2003.

En 1947, Kierland et al<sup>2</sup> describieron la acantosis nigricans que aparecía en mujeres con hiperandrogenismo y diabetes mellitus. Durante muchos años se han ido identificando otros síndromes diferentes con distintos rasgos fenotípicos, como acantosis nigricans, hiperandrogenismo y diabetes mellitus con resistencia a la insulina. La posterior descripción en 1976, por Kahn et al<sup>3</sup>, de la asociación de virilización en mujeres adolescentes y síndromes de resistencia a la insulina grave dio lugar a nuevas investigaciones sobre la secreción de insulina en mujeres hiperandrogénicas.

En 1980, Burghen et al<sup>4</sup> publicaron que las mujeres con hiperandrogenismo presentaban concentraciones elevadas de insulina, tanto basales como tras estímulo con glucosa, comparadas con un grupo control de mujeres pareadas por el peso, sugiriendo la existencia de resistencia a la insulina en estas pacientes. Estos autores demostraron una clara relación entre la insulinemia y las concentraciones de andrógenos, y sugirieron una misma significación etiológica, lo que ha sido posteriormente confirmado por otros grupos.

La causa más frecuente de hiperandrogenismo femenino es el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Es, probablemente, la enfermedad endocrinológica más prevalente en mujeres en edad fértil<sup>5-7</sup>. Su prevalencia en nuestro país se ha estimado en torno al 6,5% de las mujeres premenopáusicas<sup>5</sup>, similar a la observada en los Estados Unidos<sup>6</sup> y Grecia<sup>8</sup> (únicos países donde se ha evaluado). Según los criterios diagnósticos derivados de la reunión auspiciada por el National Institute of Child Health and Human Development de Estados Unidos en 1990, el SOP se caracteriza por alteraciones menstruales debidas a oligo o anovulación, evidencia de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, etc.) y/o bioquímico (aumento de las concentraciones séricas de andrógenos), una vez descartadas otras causas, como hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita o tumor productor de andrógenos<sup>9</sup>.

Aunque en un primer momento se planteó como teoría fisiopatológica el exceso de estrona, proveniente de la aromatización de la androstendiona secretada por la glándula suprarrenal<sup>10</sup>, actualmente se acepta como fenómeno primario en el SOP un exceso en la síntesis de andrógenos por parte del ovario<sup>11,12</sup>, aunque la glándula suprarrenal puede también contribuir al exceso de testosterona<sup>13,14</sup>. El exceso de andrógenos ováricos causaría la disfunción ovulatoria crónica característica del síndrome<sup>11</sup>.

En la producción excesiva de andrógenos pueden actuar uno o más factores extraováricos, de los cuales el mejor conocido es el hiperinsulinismo, resultante generalmente de la resistencia insulínica<sup>15</sup>. El papel potencial de la insulina en el ovario se descubrió al estudiar la asociación entre SOP y síndromes con resistencia a la insulina grave<sup>3,16,17</sup>. Barbieri et al<sup>18</sup> publicaron que la insulina estimulaba la producción *in vitro* de andrógenos en la estroma ovárica procedente de mujeres hiperandrogénicas, tras haber descrito la exis-

tencia de receptores de insulina y de factores de crecimiento similares a la insulina en la estroma, en la teca y en la granulosa ovárica. La insulina, de esta forma, actuaría estimulando la producción de andrógenos en el ovario, bien a través de su propio receptor<sup>19</sup>, o bien sobre otros receptores, como el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, o sobre receptores híbridos, facilitando la secreción tecal de andrógenos mediada por LH<sup>11,15</sup>. Además de los efectos directos sobre el ovario, la insulina inhibe la producción hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin* [SHBG]), lo que supone una disminución de SHBG circulante y un aumento de las concentraciones séricas de andrógenos biológicamente disponibles<sup>20,21</sup>.

Cuando se demostró la relación entre el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo, se planteó el dilema de si el hiperandrogenismo era el resultado de la hiperinsulinemia o viceversa<sup>4</sup>. Los estudios realizados *in vitro* apoyaban la primera posibilidad como la más probable, pero ha resultado difícil demostrar la acción de la insulina sobre la esteroidogénesis en humanos *in vivo*, ya que no es posible administrar insulina a pacientes no diabéticos durante largos períodos. Sin embargo, existe suficiente evidencia indirecta, ya que numerosos estudios demuestran que, al disminuir las concentraciones circulantes de insulina con agentes que reducen la secreción de insulina, como diazóxido<sup>22</sup> o somatostatina<sup>23</sup>, o bien con fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina, como metformina<sup>24-26</sup> o troglitazona<sup>27</sup>, se observa una disminución significativa de las concentraciones de andrógenos y una elevación de la concentración sérica de SHBG. Además, la resistencia a la insulina es más grave en las mujeres con SOP que en las que son igualmente hiperandrogénicas pero mantienen la ovulación<sup>28</sup>, sugiriendo que la resistencia a la insulina contribuye significativamente a la anovulación<sup>21</sup>. Por último, existe evidencia clínica apoyando que la hiperinsulinemia puede estimular la secreción de andrógenos *in vivo*, como sugiere el caso de una mujer de 24 años con un insulinoma quien desarrolló, de forma simultánea, oligomenorrea, hirsutismo y acné, los cuales se resolvieron con la resección quirúrgica del tumor<sup>29</sup>.

La presencia de hiperinsulinemia en mujeres con SOP es independiente de la obesidad<sup>30</sup>, aunque se agrava con la aparición<sup>31</sup>. Dunaif et al<sup>30</sup> demostraron que la reducción en la sensibilidad a la insulina en SOP no se puede explicar por la obesidad ni por la intolerancia a las concentraciones hidrocarbonadas, de forma que las mujeres con SOP no obesas son un modelo único en el que se puede estudiar la resistencia a la insulina *per se*. Sobre esta resistencia a la insulina intrínseca al SOP, la obesidad actúa como factor agravante, y de hecho, aproximadamente el 60% de las pacientes con SOP son obesas<sup>32</sup>, aunque este porcentaje puede variar según las distintas poblaciones.

## HIPERANDROGENISMO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

En los últimos años, numerosas publicaciones han abordado la relación existente entre el hiperandrogenismo y la diabetes mellitus tipo 2. Muchas mujeres con SOP desarrollan diabetes. Además, cada vez hay mayor evidencia de que pacientes jóvenes con diabetes tipo 2 muestran signos de SOP y, aunque los mecanismos no se conocen con exactitud, parece ser que la resistencia a la insulina juega un papel importante en el desarrollo de ambas patologías.

La diabetes mellitus tipo 2 es una alteración metabólica heterogénea caracterizada por hiperglucemia, resultante de la combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta inadecuada en la secreción de la misma. Se considera que la resistencia a la insulina es un factor necesario en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 (por definición, tiene una prevalencia de 100% en los pacientes con esta enfermedad)<sup>33</sup>.

La tolerancia a la glucosa en pacientes con hiperandrogenismo no fue investigada hasta 1987, cuando Dunaif et al<sup>28</sup> demostraron que las mujeres obesas con SOP tenían una respuesta de glucemia a la sobrecarga oral de glucosa superior a la encontrada en mujeres con ovulación normal pareadas por edad y peso.

En un estudio longitudinal se observó que mujeres a las que se les había realizado una resección en cuña entre los años 1956 y 1965 por padecer SOP, el 16% desarrolló diabetes tipo 2 en la menopausia<sup>34</sup>. Posteriormente, y ya en un estudio prospectivo realizado con 254 mujeres con SOP, se obtiene que el 40% de estas mujeres presentaba algún tipo de intolerancia a la glucosa (el 31% intolerancia a los hidratos de carbono y el 7,5% diabetes tipo 2)<sup>35</sup>. Además, se demostró que no sólo las obesas con SOP presentaban estas alteraciones, ya que el 10,5% de las delgadas presentaban intolerancia hidrocarbonada y el 1,5% diabetes<sup>35</sup>. Estas prevalencias eran significativamente mayores que las encontradas en un estudio poblacional realizado en mujeres de Estados Unidos de la misma edad, en el que sólo el 7,8% de las mujeres presentaba intolerancia hidrocarbonada y el 1% diabetes tipo 2 no diagnosticada<sup>36</sup>.

La proporción de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono era similar a pesar de los diferentes orígenes raciales de estas mujeres, sugiriendo que el SOP *per se* es un factor de riesgo más importante para esta patología que la raza o la edad<sup>36,37</sup>.

En este estudio también se observó que la glucemia en ayunas, criterio diagnóstico sugerido por la American Diabetes Association (ADA)<sup>33</sup>, era un mal marcador para el diagnóstico de diabetes en estas mujeres. Usando los criterios de la ADA, sólo el 3,2% de las mujeres con SOP habrían sido diagnosticadas de diabetes, mientras que utilizando la sobrecarga oral de glucosa, como recomienda la Organización Mundial de la Salud<sup>38</sup>, el 7,5% de las pacientes presentarían diabetes. Resultados similares se han descrito en ado-

lescentes con SOP<sup>39</sup>, donde en algunas pacientes que presentaban cifras normales de glucemia en ayunas se encontraban alteraciones en la respuesta a la sobrecarga oral, recomendándose por este motivo evaluaciones periódicas con sobrecarga oral de glucosa en estas pacientes.

Otro estudio publicado en 1999<sup>37</sup> en una serie de 122 mujeres con SOP, usando la sobrecarga oral de glucosa, encontraba porcentajes similares de intolerancia hidrocarbonada y diabetes tipo 2 (35 y 10%, respectivamente) antes de alcanzar la cuarta década de la vida. Además, el porcentaje de conversión de intolerancia hidrocarbonada a diabetes tipo 2 está aumentado en 5-10 veces en estas mujeres<sup>37</sup>.

Un factor que puede influir en esta elevada prevalencia de intolerancia hidrocarbonada en el SOP es la obesidad, y en particular la obesidad visceral, que es frecuente en estas pacientes. La obesidad parece actuar de forma sinérgica con la resistencia a la insulina, aumentando el riesgo de diabetes. Se observó que el 83% de las pacientes con SOP y diabetes tipo 2 tenían una historia familiar positiva para diabetes mellitus, mientras que sólo el 31% de las pacientes con tolerancia a la glucosa normal presentaban estos antecedentes. De tal forma que una historia familiar de diabetes y la obesidad son marcadores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 en el SOP.

Considerando que sólo una proporción de mujeres con SOP desarrollan diabetes, se supone que son necesarios otros factores, genéticos y/o ambientales, además de la resistencia a la insulina son necesarios, para el desarrollo de diabetes tipo 2. La elevada prevalencia de la intolerancia hidrocarbonada en el SOP no se puede achacar únicamente a la resistencia a la insulina, ya que dicha intolerancia a la glucosa traduce la existencia de un defecto en la secreción y la acción de la insulina<sup>40</sup>. En muchas de las pacientes con SOP, tanto obesas como no obesas, la secreción de insulina es insuficiente para compensar la resistencia a la insulina, sugiriendo la presencia de disfunción de la célula beta pancreática<sup>41,42</sup>. Esta disfunción de la célula beta puede detectarse previamente a la aparición de intolerancia hidrocarbonada o diabetes tipo 2<sup>41</sup>.

En un estudio realizado a 34 mujeres con SOP y a 48 de sus familiares de primer grado, a los que se les realizó una prueba de tolerancia a la glucosa, se observó que había una correlación familiar para la respuesta de insulina en respuesta a la glucosa intravenosa, sugiriendo un origen genético en la disfunción de la célula beta pancreática<sup>43</sup>. Por lo tanto, no es descabellado concluir que en el desarrollo de trastornos de la tolerancia a la glucosa en mujeres con SOP colaboran diversos factores de índole genética que, por un lado, facilitan la aparición de resistencia a la insulina y, por otro, determinan un defecto en la secreción de insulina que conduce a la intolerancia hidrocarbonada y la diabetes tipo 2.

Si se mira desde la otra perspectiva, es decir, si asumimos que los pacientes con diabetes mellitus presen-

tan hiperinsulinemia, y que ésta se asocia con SOP, se podría pensar que las mujeres con diabetes tipo 2 se observó que tendrán más riesgo de presentar SOP que la población general. Varios grupos han encontrado un aumento de prevalencia de ovarios poliquísticos, ciclos menstruales irregulares e hirsutismo en mujeres que habían presentado diabetes gestacional, comparándolas con un grupo control<sup>44,45</sup>. También al estudiar mujeres premenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2, una de cada cuatro de estas mujeres presentaba SOP, cifra que supera con creces a la de la población general, en torno al 4-6%<sup>5,6,8</sup>. Estos datos tienen importancia porque estas mujeres con diabetes tipo 2 se podrían beneficiar de un tratamiento con sensibilizadores de la insulina para, de esta forma, además de lograr una disminución de la resistencia a la insulina, reducir las concentraciones de andrógenos y la morbilidad ginecológica y reproductiva que conlleva el SOP.

Pero no todas las mujeres con hiperinsulinemia causada por la diabetes presentan este síndrome, lo que sugiere que la hiperinsulinemia por sí misma no es suficiente para el desarrollo del SOP siendo necesaria una mayor capacidad de secreción androgénica en estas mujeres, sobre la cual actuaría el hiperinsulinismo como desencadenante.

## HIPERANDROGENISMO Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Aunque el déficit de insulina es el defecto metabólico primario en esta enfermedad, un gran número de estudios<sup>47-50</sup> sugiere que la resistencia a la insulina es un factor importante y puede, al menos en parte, contribuir a la alta tasa de enfermedades cardiovasculares en este grupo de pacientes<sup>51</sup>.

Existen factores que pueden contribuir al aumento de resistencia a la insulina en la diabetes tipo 1. Es posible que la diabetes tipo 1 se asocie a un defecto en el ajuste periférico de la glucosa<sup>52</sup>, sobre todo debido a una reducción en el transporte de la glucosa en el músculo periférico<sup>53</sup>. En las pacientes con mal control metabólico existe un aumento de producción de glucosa hepática por el deterioro de la sensibilidad hepática a la insulina, lo cual también contribuiría a la insulinoresistencia, aunque sabemos que este defecto revierte con una terapia adecuada con insulina y una mejora del control glucémico<sup>52</sup>. La contribución del mal control glucémico a la resistencia a la insulina se ha demostrado en pacientes con diabetes tipo 2, en los cuales la reducción en la hiperglucemia se asociaba a una mejoría en la captación de glucosa mediada por insulina<sup>54</sup>.

En otros estudios se ha observado una mayor resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 mediante clamp euglucémico-hiperinsulinémico en comparación con un grupo control de mujeres no diabéticas apareadas por el peso<sup>52,55</sup>. Sin embargo, el estudio de la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 1 está limitado por la di-

ficultad para hallar métodos específicos para medir resistencia a la insulina, ya que las concentraciones basales de glucosa e insulina no son útiles en estos pacientes, y otros métodos invasivos, como el clamp euglucémico-hiperinsulinémico, no se pueden usar en poblaciones amplias por su dificultad técnica y su coste económico. Identificar factores clínicos que nos indiquen resistencia a la insulina en la diabetes tipo 1 podría tener aplicación tanto en estudios epidemiológicos como en la práctica clínica<sup>56</sup>, con el fin de identificar pacientes que se pudieran beneficiar de actitudes intervencionistas para mejorar la sensibilidad a la insulina.

Por un lado, la administración exógena de insulina necesaria para establecer concentraciones portales de insulina normales y mantener la euglucemia puede conducir a una hiperinsulinemia sistémica relativa<sup>55</sup>. Además, en la mayor parte de los pacientes, para seguir las recomendaciones actuales y conseguir un control metabólico estricto se precisa un tratamiento intensivo que generalmente conlleva la administración de dosis suprafisiológicas de insulina<sup>57</sup>. De esta forma se contribuye a un hiperinsulinismo en estas pacientes, secundario a la resistencia a la insulina y a las dosis utilizadas, que puede favorecer la secreción androgénica ovárica y suprarrenal, como ocurre en pacientes con diabetes tipo 2.

En un estudio realizado por Escobar-Morreale et al<sup>58</sup> con el fin de valorar la prevalencia de SOP e hirsutismo en las mujeres con diabetes mellitus tipo 1, se observó que el 18% de la población de diabéticas tipo 1 presentaba SOP, comparado con el 6,5% de las mujeres no diabéticas de la misma área<sup>5</sup>. Al valorar el hirsutismo (puntuación de la escala de Ferriman-Gallwey modificada<sup>59</sup>  $\geq 8$ ) en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 encontraron una prevalencia del 30,6%, incluyendo a las hirsutas con SOP y a las hirsutas sin disfunción menstrual, mientras que la prevalencia de hirsutismo en las mujeres no diabéticas era del 7,1%<sup>5</sup>. Sin embargo, como los propios autores indican, se recogió información sobre los ciclos menstruales, pero no se usaron otros métodos para evaluar la función ovulatoria. El 45% de las pacientes hirsutas no diabéticas con ciclos aparentemente normales presentan oligoanovulación cuando se estudia el calendario de la temperatura corporal basal y concentraciones de progesterona en la fase lútea del ciclo<sup>60</sup>. Por tanto, es probable que algunas de las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 hirsutas con ciclos menstruales normales puedan presentar una disfunción ovulatoria, infraestimando la prevalencia verdadera de SOP en estas mujeres<sup>58</sup>.

Por tanto, asumiendo que el SOP y el hiperandrogenismo son patologías bastante prevalentes en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1, y que ambas son manifestaciones de hiperinsulinismo y/o resistencia a la insulina, podemos considerar estas entidades como factores de riesgo cardiovascular sobre los que se podría actuar de forma precoz, quizá con fármacos sensi-

bilizadores de la insulina.

## CONCLUSIONES

Desde hace al menos 75 años se ha relacionado el hiperandrogenismo con las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y, aunque no se conoce bien su causa, parece ser que la resistencia a la insulina participa en la etiopatogenia de ambas patologías. La patogenia del SOP se conoce bien, pero parece ser que el exceso androgénico puede exacerbarse por el hiperinsulinismo, ya sea endógeno o exógeno, debido a la acción de la insulina sobre el ovario.

Las mujeres con SOP tienen un riesgo aumentado de desarrollar alteraciones de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 a edades tempranas. Este riesgo resulta de una resistencia a la insulina profunda de defectos en su secreción.

Es posible que el SOP y la diabetes mellitus tipo 2 no sean sino distintas manifestaciones del mismo síndrome de resistencia a la insulina, siendo en muchos casos el SOP la primera manifestación del síndrome plurimetabólico en la mujer, dada su presentación peripuberal. El diagnóstico precoz del SOP permitirá utilizar estrategias preventivas y de intervención de capital importancia para la salud futura de estas mujeres.

## BIBLIOGRAFÍA

- Achard MC, Thiers MJ. Le virilisme pileaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barb). Bull Acad Natl Med 1921;86:51-64.
- Kierland RR, Lakatos I, Szijarto L. Acanthosis nigricans. An analysis of data in twenty two cases and a study of its frequency in necropsy material. J Invest Dermatol 1947;9:299-305.
- Kahn CR, Fliers JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. N Engl J Med 1976;294:739-45.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1980;50:113-6.
- Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Ávila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women of Spain. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2434-8.
- Knochenhauer ES, Key TJ, Kashar-Miller M, Wagonner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States; a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3078-82.
- Carmina E, Lobo R. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1897-9.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4006-11.
- Zawadzki JK DA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merrian GR, editors. Polycystic ovary syndrome. Current Issues in Endocrinology and Metabolism. Vol. 4. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; p. 160-7.
- McKenna TJ. Current concepts: pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1988;318:558-62.
- 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.
- Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. Clinical Endocrinology 1997;47:93-9.
- Azziz R, Fox LM, Bradley EL Jr, Potter HD, Boots RL. Role of the ovary in the adrenal androgen excess of hyperandrogenic women. Fertil Steril 1998;69:851-9.
- Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:265-93.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997;18:774-800.
- Harrison LC, Dean B, Peluso I, Clark S, Ward G. Insulin resistance, acanthosis nigricans, and polycystic ovaries associated with a circulating inhibitor of postbinding insulin action. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:1047-52.
- Taylor SI, Dons RF, Hernández E, Roth J, Gorden P. Insulin resistance associated with androgen excess in women with autoantibodies to the insulin receptor. Ann Intern Med 1982;97:851-5.
- Barbieri RL, Mackris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 1986;62:904-10.
- Poretsky L, Smith D, Seibel M, Pazianos A, Moses AC, Flier JS. Specific insulin binding sites in human ovary. J Clin Endocrinol Metab 1984;59:809-11.
- Kiddy DS, Halminton-Farley D, Seppala M, Koistinen R, James VH, Reed MJ. 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-1. Clin Endocrinol 1989;31:757-63.
- Nestler JE, Powers LP, Matt DW. 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;72:83-9.
- Nestler JE, Barlasini CO, Matt DW. Suppression of serum insulin by diazoxide reduced serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:1027-32.
- Prelevic GM, Wurzbürger M, Balint-Peric L, Nestic JS. Inhibitory effect of Sandostatin on secretion of luteinizing hormone, ovarian steroids in polycystic ovary syndrome. Lancet 1990;336:900-3.
- 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.
- Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:139-46.

**García-Romero de Tejada G, et al. Hiperandrogenismo en la mujer diabética: rol de la resistencia insulínica y de la hiperinsulinemia**

26. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3526-30.
27. Dunaif A, Scott D, Finegood D. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3299-306.
28. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507.
29. Murray RD, Davison RM, Russell RC, Conway GS. Clinical presentation of PCOS following development of an insulinoma: case report. *Hum Reprod* 2000;15:86-8.
30. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobransky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-73.
31. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002;77:1095-105.
32. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-6.
33. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
34. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, 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.
35. 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;84:165-9.
36. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987;36:523-34.
37. 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;22:141-6.
38. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999.
39. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1017-23.
40. Polonsky K, Sturis J, Bell G. Non-insulin dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334:777-83.
41. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:942-7.
42. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96:520-7.
43. Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2027-31.
44. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Barne G. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1143-50.
45. Kousta E, Cela E, Lawrence N, Penny A, Millauer B, White D, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:501-7.
46. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1050-2.
47. Lager I, Lönnroth P, Von Schenck H, Smith U. Reversal of insulin resistance in type 1 diabetes after treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *BMJ* 1983;287:1661-4.
48. Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 1986;315:224-30.
49. Pedersen O, Beck-Nielsen H. Insulin resistance and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987;10:526-9.
50. Del Prato S, Nosadini R, Tiengo A, Tessari P, Avogaro A, Trevisan R, et al. Insulin-mediated glucose disposal in type 1 diabetes: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;54:904-10.
51. Martin FIR, Hopper JL. The relationship of acute insulin sensitivity to the progression of vascular disease in long-term type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30: 149-53.
52. Narkennis A, Proietto J, Aitken P, Alford F. Impaired insulin action in newly diagnosed type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984;27:497-503.
53. Yki-Järvinen H, Sahlin K, Ren JM, Koivisto VA. Localization of rate-limiting defect for glucose disposal in skeletal muscle of insulin-resistant type 1 diabetic patients. *Diabetes* 1990;39: 157-67.
54. Scarlett JA GR, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG. Insulin treatment reverses the insulin resistance in type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982;5:353-63.
55. Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ. Insulin resistance, intra-abdominal fat, cardiovascular risk factors, and androgens in healthy young women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1036-40.
56. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000;49:626-32.
57. The Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
58. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4182-7.
59. Hatch R, Rosenfield R, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-30.
60. Azziz R, Waggoner W, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: a uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998;70:274-8.