

11204³
E2



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de Perinatología

RESPUESTA SUPRARRENAL A LA PRUEBA DE ESTIMULACION CON ACTH EN MUJERES NORMALES Y CON SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO E HIPERANDROGENISMO.

DR. JESUS ALFREDO SEGURA ~~ALFREDO~~ DR. ALBERTO ALVARADO DURAN
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA Y EDUCACION PROFESIONAL PROFESOR TITULAR

T E S I S

Que para obtener la Especialidad en BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA
p r e s e n t a
Dr. Angel Guerra de la Garza Evia

A s e s o r:

Dr. Antonio Espinosa de los Monteros Mena



INPer
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción.....	2
Justificación.....	6
Objetivos.....	7
Hipotesis de Trabajo.....	8
Material y Métodos.....	9
Resultados.....	13
Discusión.....	16
Bibliografía.....	19

INTRODUCCION

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un trastorno heterogéneo con una gran variedad de manifestaciones bioquímicas y clínicas que se expresan como falla ovulatoria, trastornos menstruales, esterilidad, obesidad, hirsutismo, un entorno estrogénico acíclico y alteraciones endocrinológicas múltiples (1, 2). Se cree que su frecuencia en las mujeres en edad reproductiva va del 1.4 al 3.0 %. Cuando se establece un estado de anovulación crónica se elevan los estrógenos y los andrógenos sanguíneos dependientes de la estimulación de hormona luteinizante (3) manifestandose claramente como hirsutismo y acné (4).

El hiperandrogenismo es frecuente en la mujer anovulatoria y puede o no asociarse a hirsutismo (5). Las tres causas más comunes de hiperandrogenismo son: Síndrome de ovarios poliquísticos (78 %), hirsutismo idiopático (15 %) e hiperplasia suprarrenal (3 %), aunque existen causas raras como síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, tumor de ovario o suprarrenal y autoadministración (6). La tasa de producción de testosterona (T) en la mujer normal es de 0.2 a 0.3 mg/día y aproximadamente el 50 % viene de la

conversión periférica de androstendiona (4A), mientras que la suprarrenal y el ovario aportan cada uno un 25 %, a excepción de la parte media del ciclo en que se incrementa la producción ovárica. La 4A es producida por partes iguales en ambas glándulas y la dihidroepiandrosterona (DHEA) proviene de la glándula suprarrenal en el 90 % y un 10 % de origen ovárico, mientras que el sulfato de dihidroepiandrosterona (S-DHEA) se produce casi exclusivamente en la suprarrenal (7); sin embargo, el S-DHEA se eleva paradójicamente en muchas mujeres con SOP lo cual limita su utilidad para identificar el origen del hiperandrogenismo (8). La 17 α OH-progesterona (17 α OHP) es un esteroide que se produce exclusivamente en la suprarrenal y cuando se encuentra elevado, más de 3 ng/ml, debe pensarse en una deficiencia de 21-hidroxilasa como causa del hiperandrogenismo y las características del SOP. Normalmente cerca del 80 % de la T se encuentra unida a la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), el 19 % se une débilmente a la albúmina y el 1 % permanece libre; la acción androgénica depende de la fracción libre y parcialmente de la unida a la albúmina. La producción hepática de SHBG se disminuye por los andrógenos por lo que en la mujer con hiperandrogenismo aumentan la proporción de testosterona libre (TeL) así como su depuración

metabólica, pudiendo incluso ser normal la depuración de T total (7). Además, se ha observado en mujeres con SOP mutaciones de los sistemas receptores de insulina que se asocian a elevación de andrógenos mostrando una estrecha relación entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo en el SOP, aún con masa corporal normal (9). Se ha demostrado que la hiperinsulinemia produce aumento de los andrógenos ováricos a través de la estimulación de la teca y el estroma, probablemente actuando por vía de un receptor ovárico al factor de crecimiento semejante a la insulina-I (IGF-I) (10, 11).

El propósito de estimular la corteza suprarrenal con α 1-24 ACTH es el valorar su función y el origen del hiperandrogenismo suprarrenal u ovárico. Sin embargo, la participación adrenal en el síndrome de anovulación ha sido ampliamente descrita, sin poder dilucidar si se trata, en estas mujeres, de un desorden primario, o es secundario al ambiente hormonal que se asocia a la anovulación y, no hay duda que en algunas mujeres el tratamiento empírico con glucocorticoides suprime la suprarrenal, restaura la menstruación y los ciclos ovulatorios (7). La prueba de estimulación suprarrenal más usual consiste en la administración de 0.25 mg intravenoso en bolo de

α 1-24 ACTH a las 8:00 hrs am y se monitoriza la respuesta con determinaciones séricas seriadas. El cortisol sérico debe incrementarse al cabo de una hora entre 2 a 3 veces sobre los valores basales para considerar la respuesta como normal. En pacientes que no tienen deficiencia de 21-hidroxilasa el valor de 17α OHP a las 8:00 am es menor de 4 ng/ml. La medición de S-DHEA en mujeres con hiperandrogenismo tiene un valor especial, ya que cuando se encuentra elevado, la respuesta ovárica ovulatoria puede mejorar utilizando dexametasona (6, 7, 12, 13) para suprimir todos los andrógenos (excepto $\delta 4A$) así como la SHBG (14).

JUSTIFICACION

La actitud rutinaria de inducir la ovulación en aquellas pacientes en quienes se puede inferir anovulación crónica por las características clínicas, físicas y una indiscriminada valoración de gabinete, les resta posibilidades de éxito y finura desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. El presente estudio pretende caracterizar el síndrome de ovario poliquístico como la causa más frecuente de hiperandrogenismo ovárico y este hiperandrogenismo como causa de anovulación crónica, sin olvidar la hiperplasia suprarrenal congénita como origen de trastornos hormonales y de fertilidad semejantes al SOP.

OBJETIVOS

Estandarizar la respuesta suprarrenal normal a la prueba de estimulación con ACTH intravenosa.

Identificar la respuesta suprarrenal a ACTH en pacientes con síndrome de ovario poliquístico e hiperandrogenismo.

Evaluar el patrón de supresión suprarrenal con dexametasona en ambos grupos.

Establecer un flujograma de diagnóstico para descartar patología suprarrenal en pacientes con SOP que cursan con hiperandrogenismo.

Establecer el antecedente que motive el diseño de investigaciones más amplias en esta línea en un futuro.

HIPOTESIS DE TRABAJO

La respuesta suprarrenal a la prueba de estimulación con α 1-24 ACTH y a la inhibición con dexametasona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico e hiperandrogenismo es diferente a la observada en mujeres normales.

MATERIAL Y METODOS

De la Consulta Externa de esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología y personal del mismo que asintió en colaborar se formaron, por cuota, debido al número limitado de ampollitas de ACTH, dos grupos: el grupo I o control (n=5) y el grupo II o problema (n=6). Se tomaron como criterios de inclusión para el grupo problema el que presentaran ciclos de opsomenorrea o amenorrea, que se pudiera inferir por clínica un estado de anovulación crónica, progesterona sérica (P4) anovulatoria en la fase lútea media de un ciclo inducido y niveles séricos de TeL iguales o mayores a 3.6 pg/ml que es el límite superior determinado por los estándares del laboratorio de endocrinología como normal para el sexo femenino. Las determinaciones basales de 17 α OHP, cortisol, triyodotironina (T3T), tiroxina libre (T4L), tirotropina (TSH) y prolactina (PRL) tomadas en un día +18 a +22 del ciclo estuvieron dentro de los límites marcados como normales por el laboratorio, a fin de excluir la posibilidad de patología hipofisiaria, tiroidea y suprarrenal como origen del síndrome anovulatorio. Simultáneamente se realizó una curva de tolerancia

oral a la glucosa, utilizando 75 gr. de glucosa y obteniendo muestras a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos con el objeto de determinar glucosa e insulina. En un día +2 a +5 del siguiente ciclo, para evitar la posible participación ovárica en la producción de andrógenos y su influencia en los niveles séricos de 17α OHP, se realizó, a las 8:00 am, habiendo instalado una venoclisis con solución salina al 0.9 % a razón de 0.3 ml/min (6 gotas/min de un macrogotero de 20 gotas/ml) una prueba de estimulación suprarrenal con ACTH. Se dejó un lapso de 30 minutos posterior a la instalación de la venoclisis y se procedió a la toma de tres muestras basales a los -30, -15 y 0 minutos donde se determinó: hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E2), cortisol, 17α OHP, TeL, S-DHEA y δ 4A que se promediaron y dieron como resultado un valor basal. Se administró en bolo intravenoso 0.25 mg de α 1-24 ACTH (Synacthen, Ciba-Geigy, Basilea, Suiza) al tiempo 0 y se tomaron muestras séricas a los +30, +60, +90 y +120 minutos con el fin de determinar en cada una de ellas los mismos parámetros hormonales antes descritos, a excepción de FSH, LH y E2, y su respuesta a la administración de ACTH. Una vez terminada la prueba las pacientes fueron

exploradas por una misma persona, para determinar la puntuación de hirsutismo en las 9 zonas dependientes de andrógenos como lo describieron Ferriman y Gallwey (13) utilizando el esquema modificado por Hatch y cols. (14). Ese mismo día, entre las 23:00 y las 24:00 hrs, se administró 1 mg de dexametasona vía oral (Alin, Chinoín) para obtener una última muestra sérica, a las 8:00 am del siguiente día, determinar las mismas hormonas y evaluar la respuesta de supresión suprarrenal. Las pacientes del grupo control siguieron la misma metodología de estudio pero sus criterios de inclusión variaron en lo referente a una ciclicidad normal del patrón menstrual, con progesterona sérica ovulatoria (arriba de 6 ng/ml) en día +18 a +22 del ciclo (que en todas ellas fue espontáneo) y niveles de TeL menores de 3.6 pg/ml. Todas las pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Las determinaciones hormonales se realizaron con el método de radioinmunoanálisis (RIA), utilizando estuches comerciales: Amerlex-M, Kodak Clinical Diagnostics para PRL, P4, FSH, LH, TSH, T3T y T4L; ICN Biomedicals, Inc. para 64A, S-DHEA y 17 α OHP; Coat-a-count, DPC para TeL, cortisol y E2; Pharmacia, RIA 100 para insulina. La glucosa se determinó mediante el método de la glucosa oxidasa, usando estuches comerciales (Merck,

Diagnostica). La variabilidad intra e interensayo, respectivamente, fué la siguiente: FSH: ≤ 5.1 y ≤ 10.3 %, LH: ≤ 3.7 y ≤ 8.1 %, E2: ≤ 5.1 y ≤ 5.5 %, P4: ≤ 5.1 y ≤ 9.4 %, PRL ≤ 4.3 y ≤ 5.8 %, TeL: ≤ 4.3 y ≤ 5.5 %, 17α OHP: ≤ 11.7 y ≤ 18.4 %, $\delta 4A$: ≤ 8 y ≤ 13 %, S-DHEA: ≤ 9.6 y ≤ 15.8 %, TSH: ≤ 4.9 y ≤ 7.6 %, T3T: ≤ 3.7 y ≤ 4.9 %, T4L: ≤ 5.8 y ≤ 8.6 %, Cortisol: ≤ 4.5 y ≤ 7.8 %, Insulina: ≤ 5.8 y ≤ 6.5 %.

El análisis estadístico se realizó mediante "T" de Student no pareada con un nivel de confianza de 99 %.

RESULTADOS

Se formaron dos grupos, el grupo I o control (n=5), formado por personal del hospital que deseó colaborar y por pacientes de la consulta externa con cualquier factor de esterilidad, a excepción del endócrino-ovárico y en quienes se habían documentado, por métodos indirectos, ciclos ovulatorios; y, el grupo II o problema (n=6), formado por pacientes con anovulación crónica e hiperandrogenismo. La edad promedio fue 31 y 30 años respectivamente. Ambos grupos tuvieron la misma talla y el grupo I tuvo en promedio 16 kg. menos que el grupo II aunque el Índice de Masa Corporal (IMC) no fue estadísticamente significativo ($p>0.05$). El grupo I tuvo los cambios sexuales secundarios entre los 11 y 12 años mientras que el grupo II entre los 12 y 13 años, con edad promedio al momento de la menarca de 11.8 y 12.5 años respectivamente, sin ser esto estadísticamente significativo. El ciclo menstrual en las pacientes ovulatorias fue rítmico, de 27 a 28 días por 4 de sangrado en promedio y, en las pacientes anovulatorias muy irregular con un promedio de 75 a 210 días por 5 de sangrado. En el grupo I, dos pacientes no tenían esterilidad y tres tenían esterilidad primaria con 6 años de

duración en promedio; y en el grupo II la esterilidad fue primaria en cuatro casos y secundaria en dos con un promedio de duración de 4.5 años.

El hirsutismo, valorado por la puntuación de Ferriman y Gallwey, y Lorenzo modificada por Hatch en 1981 fue, en promedio, de 4.2 y 13.5 puntos para cada grupo ($p < 0.01$). No hubo diferencia significativa en el acné y, en ninguno de los grupos se presentaron: cambios en la voz, alopecia temporal o acantosis nigricans (Tabla I). La valoración hormonal basal y su significancia estadística se presentan en la Tabla II.

La curva de tolerancia oral a la glucosa en el grupo II mostró, en todos los tiempos, valores que se mantuvieron dentro de los límites establecidos como normales por los parámetros internacionales (Fig. 1), por lo que ninguna paciente fue considerada diabética. Mientras tanto los valores de insulina,

mostraron una marcada elevación, aún en los niveles basales, lo cual nos habla de resistencia a la acción de la insulina (Fig. 2). Desafortunadamente, los resultados de glucosa e insulina del grupo I aún no están disponibles, por lo que no es posible establecer una comparación. Sin embargo, en estudios previos realizados en el Instituto, por otros motivos y aún no publicados,

TABLA I.- VARIABLES CLINICAS Y FISICAS

GRUPO		EDAD	PESO	TALLA	I.M.C.	SOBREPESO	TELARCA	PUBARCA	MENARCA	RITMO	HIRSUTISMO	ACNE
		años	kg	cms	kg/m ²	%	años	años	años	días	puntos	puntos
I	X	31.0	64.5	155.2	26.1	29.7	11.2	11.4	11.8	27-28	4.20	0
	DE	2.12	9.23	3.11	4.81	19.1	1.30	1.82	1.48	4	2.86	0
	EE	0.94	4.13	1.39	2.06	8.53	0.58	0.81	0.66		1.28	0
II	X	29.8	80.4	158.2	32.9	59.5	12.8	12.2	12.5	7.5-21.0	13.5	0.33
	DE	2.64	16.2	3.71	6.85	32.9	1.33	1.17	1.22	6	3.88	0.52
	EE	1.08	6.81	1.81	2.71	13.4	0.54	0.48	0.50		1.68	0.21
	p	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		<0.01	NS

Edad en años, DE-Desviación estándar, EE-error estándar

TABLA II- VALORACION HORMONAL BASAL

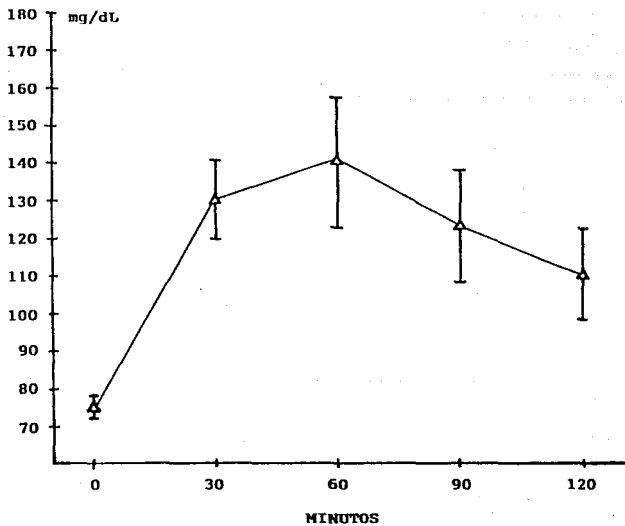
GRUPO	LH	FSH	LH/FSH	E2	P4	TeL	17a OHP	CORTISOL	TSH	T3T	T4L	PRL	
	mU/ml	mU/ml	x:1	pg/ml	ng/ml	pg/ml	ng/ml	µg/dL	µU/ml	ng/dL	pmol/L	ng/ml	
I	X	8.6	10.8	0.83	36.0	10.3	1.84	2.3	136	1.55	115	15.6	9.7
	DE	2.06	2.32	0.30	11.64	3.98	0.97	0.47	31.28	0.72	3.27	3.21	3.82
	EE	0.92	1.04	0.13	5.20	1.77	0.44	0.21	13.99	0.32	1.46	1.44	1.71
II	X	11.9	4.13	2.92	59.5	0.65	5.2	1.28	151	1.68	129	12.91	9.98
	DE	2.82	1.17	0.35	18.72	0.23	1.63	0.64	31.17	0.50	25.9	2.4	5.18
	EE	1.15	0.48	0.14	7.64	0.09	0.68	0.26	12.94	0.20	10.58	0.98	2.11
p	NS	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	NS	NS	NS	NS	NS	

X=Media aritmética, DE=Desviación estándar, EE=error estándar

en pacientes no obesas y ovulatorias (n=42), se obtuvo una media aritmética de insulina de 7.3 μ U/ml, con un rango que fue de 4.0 a 12.0 μ U/ml; lo que nos propone hiperinsulinemia y resistencia a la acción de la insulina, que esta bien descrita en pacientes obesas, y que se ha señalado como una vía patogénica en la producción elevada de andrógenos en las pacientes con SOP. La relación glucosa/insulina del grupo II se muestra en la Fig. 3.

La respuesta del cortisol a la prueba de estimulación con α 1-24 ACTH no mostró diferencia significativa a excepción del valor de los 30 minutos ($p < 0.01$) que posiblemente sea dado por la diferencia, aunque no estadísticamente significativa, de peso e IMC entre ambos grupos. (Fig. 4). La 17α OHP no mostró ninguna diferencia como se presenta en la Fig. 5 y, la TeL solo mostró diferencia significativa ($p < 0.01$) en el valor de post-inhibición con dexametasona, siendo menor en el grupo sin hiperandrogenismo, (Fig. 6). La $54A$ y el S-DHEA se muestran en las figuras 7 y 8 respectivamente, sin embargo, en estas dos últimas hormonas aún no están disponibles los resultados del grupo I.

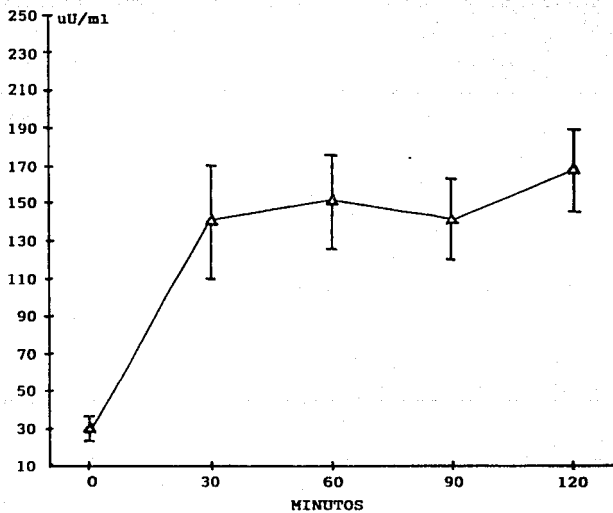
Fig. 1.- CURVA DE GLUCOSA. Grupo II



Δ = Glucosa

I = Error Estándar

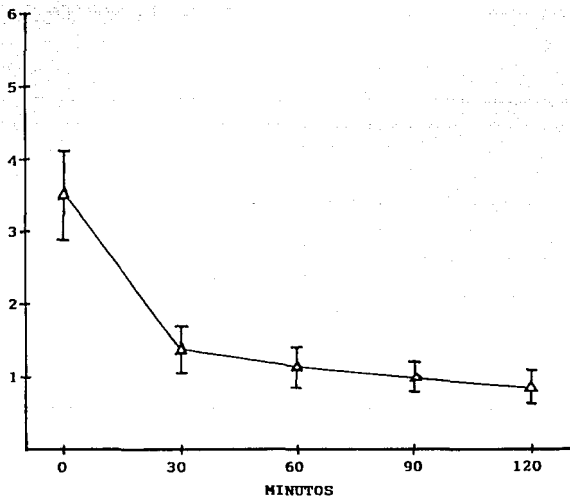
Fig. 2.- CURVA DE INSULINA. Grupo II



Δ = Insulina

[] = Error Estándar

Fig. 3.- RELACION GLUCOSA/INSULINA. Grupo II



[= Error Estándar

Fig. 4.- PRUEBA DE ACTH Y DEXAMETASONA. Cortisol

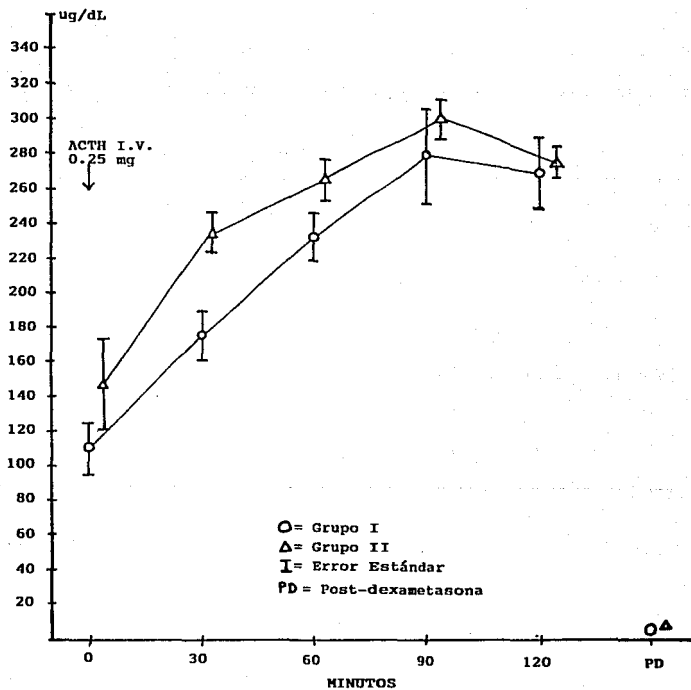
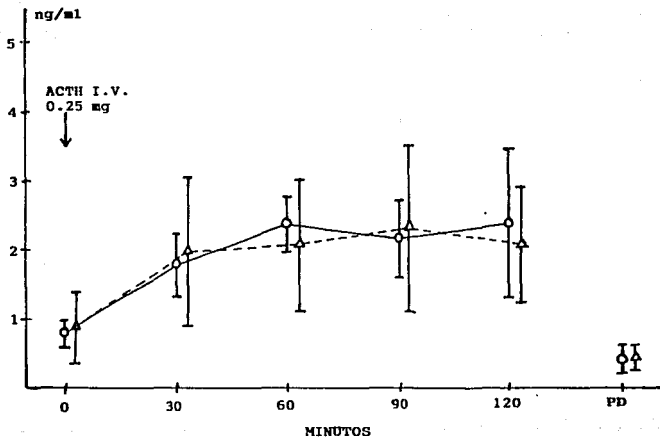
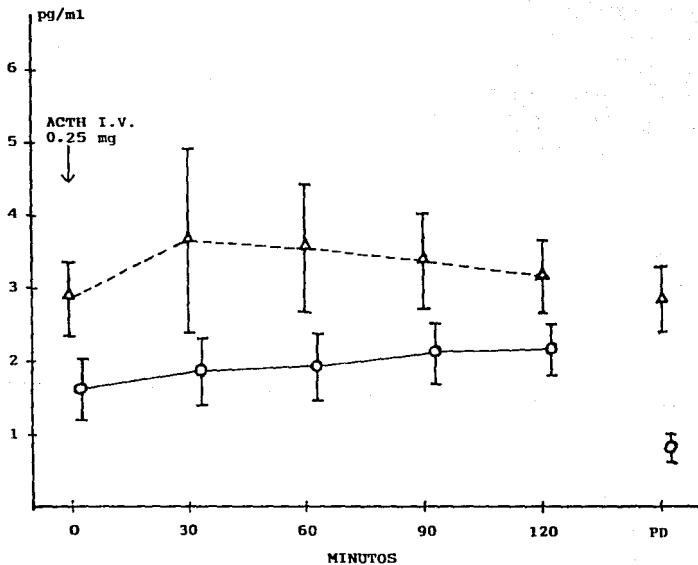


Fig. 5.- PRUEBA DE ACTH Y DEXAMETASONA. 17 alfa OH Progesterona



O = Grupo I
Δ = Grupo II
I = Error Estándar
PD = Post-dexametasona

Fig. 6.-- PRUEBA DE ACTH Y DEXAMETASONA. Testosterona Libre



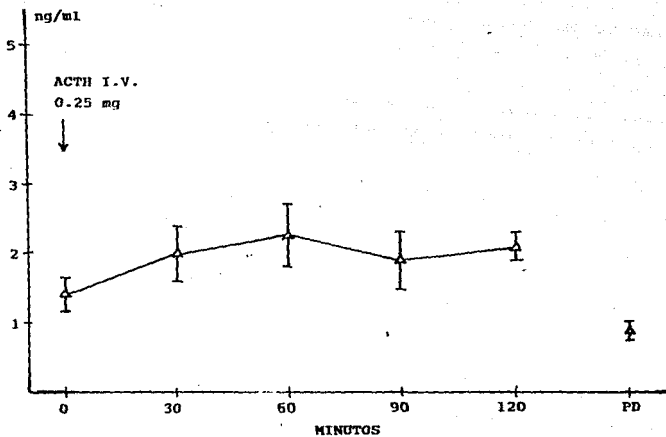
O= Grupo I

I = Error Estándar

Δ= Grupo II

PD= Post-dexametasona

Fig. 7.-
PRUEBA DE ACTH Y DEXAMETASONA. Androstendiona

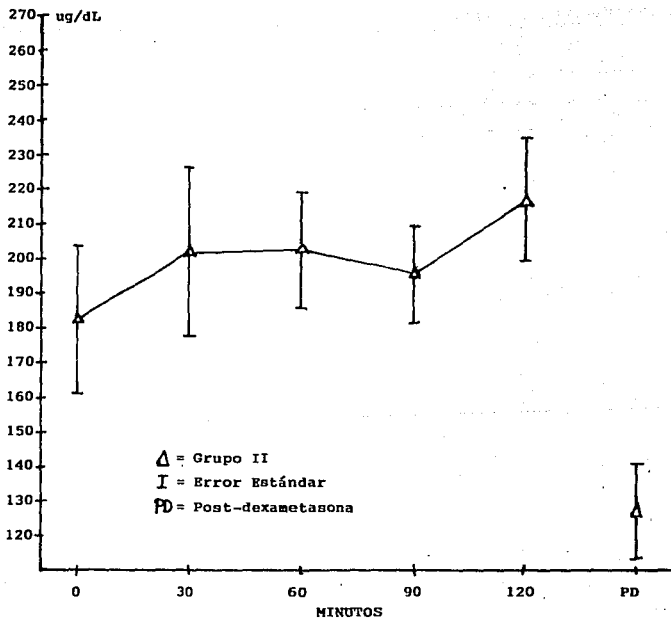


Δ = Grupo II

PD = Post-dexametasona

I = Error Estándar

Fig. 8.-
PRUEBA DE ACTH Y DEXAMETASONA. S-DHEA



DISCUSION

Consideramos que para cumplir los objetivos asignados a esta investigación existe la necesidad de aumentar la muestra estudiada a por lo menos el doble, pero, se presenta este trabajo como un avance que permite, a pesar de su corta muestra, inferir los patrones de respuesta suprarrenal a la estimulación con ACTH en pacientes sanas, así como en aquellas con síndrome anovulatorio, en quienes se ha descartado otra patología endócrina y que persiste solamente el hiperandrogenismo asociado, en todas ellas, a obesidad e hiperinsulinismo. Llama la atención que hay una diferencia significativa en la TeL basal entre ambos grupos ($p < 0.01$), que fue realizada en fase lútea media y, no hay diferencia entre la TeL basal durante la prueba de ACTH que fue realizada en fase folicular; por lo que se analizaron ambas TeL basales del grupo I encontrandolas muy semejantes y no significativas ($p > 0.05$); pero, al analizar la TeL basal de la misma manera en el grupo II se encontró una diferencia significativa entre ambas ($p < 0.05$) lo cual es una evidencia de la participación ovárica en la hiperproducción de andrógenos, mismo que se ve apoyado porque la capacidad adrenal secretoria de andrógenos es tan sensible como la de cortisol, a ser inhibida con

el uso de dexametasona (15); y, el análisis de la T₄L posterior al uso del esteroide resultó estadísticamente significativo ($p < 0.01$), siendo menor en el grupo I (Fig. 6). Aunque actualmente se piensa que la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo están relacionados, él o los mecanismos que unen estos factores aún se desconocen (16); inicialmente se pensó por múltiples autores que el hiperandrogenismo podría ser el evento primario que inducía el hiperinsulinismo y luego se vió, que el decremento crónico en la producción de andrógenos no alteraba el patrón de insulina (17). Más recientemente, Barbieri y cols (9), proponen que la hiperinsulinemia crónica estimula el ovario a secretar cantidades excesivas de andrógenos, a través de la estimulación de receptores específicos en el estroma ovárico, y regulando, en conjunto con otros factores, como el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-I) la producción de andrógenos en la teca y el estroma. Se ha supuesto un control anormal de la producción y secreción de andrógenos por la glándula suprarrenal (18-20), demostrando una captación excesiva y bilateral de Iodo radioactivo por esta glándula en las pacientes con SOP.

Durante el estudio, en la fase de selección de

pacientes que reunieran los criterios de inclusión para el grupo problema, se estudiaron 17 pacientes de las cuales: 6 fueron incluidas, y 11 excluidas; de estas, 2 se excluyeron por hiperprolactinemia, 1 por hipertiroidismo sin manifestaciones clínicas sugestivas del mismo, 1 por hipotiroidismo compensado, 3 por hiperplasia suprarrenal congénita de expresión tardía y 4 por tener todos los parámetros, inclusive los andrógenos, dentro de lo normal pero ser, por clínica y laboratorio, anovulatorias crónicas. Con esto queremos subrayar la importancia de incluir en la evaluación inicial del síndrome anovulatorio, además de una intencionada búsqueda clínica de patología tiroidea, hirsutismo y/o datos de virilización, la valoración de los parámetros hormonales que nos permitan evaluar los niveles hipofisiario, tiroideo, suprarrenal y ovárico, antes de iniciar el manejo para inducir la ovulación.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1) Gindoff PR, Jewelewicz R. Polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14(4): 931.

- 2) Cheung AP, Chang RJ. Polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33(3): 637.

- 3) Chang RJ. Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease. *Seminars Reprod Endocrinol* 1984; 2: 244.

- 4) Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(7): 815.

- 5) Lobo RA. Androgen excess and the infertile woman. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14(4): 955.

- 6) Barbieri RL. Hyperandrogenic diseases. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33(3): 623.

7) Speroff L, Glass RH, Kase NG. Hirsutism. in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Ed. CL Brown, VM Vaughn. Baltimore, Williams and Wilkins, 4th ed, 1989, p 233-258.

8) Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. Fertil Steril 1984; 41: 844.

9) Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. Fertil Steril 1988; 50: 197.

10) Stuart CA, Prince MJ, Peters EJ. Hyperinsulinemia and Hyperandrogenism: in vivo androgen response to insulin infusion. Obstet Gynecol 1987; 69: 921.

11) Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in Insulin-Resistance women with polycystic ovary syndrome. J Clin Invest 1989; 83: 23.

12) Schlaff WD. Dynamic testing in reproductive endocrinology. Fertil Steril 1986; 45(5): 589.

13) Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961; 21: 1440.

14) Lorenzo EM. Familial study of hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 1970; 31: 556.

15) Rittmaster RS, Loriaux DL, Cutler GB. Sensitivity of cortisol and adrenal androgens to dexamethasone suppression in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61(3): 462.

16) Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, Fortini A, Caruso A, Mancuso S. Differential androgen response to adrenocorticotropic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. Fertil Steril 1992; 58(2): 296.

17) Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. Endocr Rev 1987; 8(2): 132.

18) Gross MD, Wortsman J, Shapiro B, Meyers LC, Woodbury MC, Ayers JWT. Scintigraphic evidence of adrenal cortical dysfunction in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62(1): 197.

19) Loughlin T, Cunningham S, Moore A, Culliton M, Smyth PPA, Mckenna TJ. Adrenal abnormalities in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62(1): 142.

20) Lachelin GCL, Barnett M, Hopper BR, Brink G, Yen SSC. Adrenal function in normal women and women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1979; 49(6): 892.