

11262

8  
ER



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**RELACION ENTRE LA DISTRIBUCION  
DEL TEJIDO ADIPOSEO, LOS NIVELES  
DE INSULINA EN SUERO Y LA  
FRECUENCIA DE OVULACION  
EN MUJERES OBESAS**

**T E S I S**  
**PARA OBTENER EL GRADO DE:**  
**MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS**  
**PRESENTADA POR:**  
**EUGENIA HERNANDEZ LOPEZ**

Tutor: Carlos E. Morán V., M.C. M. en C.

Unidad de Investigación en Endocrinología y Sección de Ginecología  
Endocrina, Hospital "Luis Castelazo Ayala",  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, 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.

La presente tesis representa la culminación de una etapa académica y significa más que el esfuerzo y constancia que experimenté en tres años de mi vida, ya que pude conocer "tras bambalinas" algunas satisfacciones y obstáculos que un investigador en ciernes tiene que superar.

También contribuyó a aumentar mi conocimiento para poder valorar eficiencias y deficiencias académicas y estar en la capacidad de comprender, orientar y apoyar a quienes están motivados a recorrer la misma senda.

Espero continuar andando el camino y templando el carácter minucioso y paciente, en donde nacerá el valor para, si algún día estuviese en mí, poder exclamar como hace tiempo Alguien ....." y sin embargo se mueve."

**Dedico esta tesis a:**

**ORALIA LOPEZ GARNICA: mi madre**

**a CUAUHTEMOC.**

**CUITLAHUAC**

**Y EVA: mis hermanos**

**por su cariño y apoyo**

a REYNALDO.

por su paciencia

y a quien lo vertido en éstas páginas

le fuere de utilidad.

pudiendo así cumplir con el ciclo del conocimiento.

**AGRADECIMIENTO**

Un reconocimiento especial para las personas que colaboraron en la realización de ésta tesis.

Q.F.B. JULIA EUGENIA RUIZ

Q.F.B. MARIA EUGENIA FONSECA

DR. JOSE A. BERMUDEZ

DR. ARTURO ZARATE TREVINO

## INDICE

RESUMEN . . . . .	8
ABSTRACT . . . . .	10
ANTECEDENTES . . . . .	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . . . . .	13
HIPOTESIS . . . . .	14
OBJETIVOS . . . . .	15
FACIENTES Y METODOS . . . . .	16
RESULTADOS . . . . .	21
DISCUSION . . . . .	29
CONCLUSIONES . . . . .	29
BIBLIOGRAFIA . . . . .	33



## RESUMEN

Se estudiaron 56 pacientes con edad entre 20 y 35 años, quienes presentaban sobrepeso u obesidad por índice de masa corporal mayor de 25 ( $IMC = \frac{\text{peso}}{\text{talla}^2}$ ), así como un grupo testigo de 7 mujeres con edad similar y peso adecuado ( $IMC 20-25$ ). A todas las pacientes se les midió el perímetro de la cintura y la cadera calculando un índice con el coeficiente de ellos (ICC). También se midió la insulina en suero, tanto basal como en respuesta a una carga de 75 g de glucosa a los 30, 60, 90, 120 y 180 minutos. Todos los estudios se realizaron 2 a 7 días después de un sangrado genital espontáneo o inducido con progestágeno. Se calculó un índice de la ocurrencia de ovulación dividiendo el número de ciclos en que se pudo demostrar ovulación entre el total de ciclos durante seis meses. Veintinueve pacientes se clasificaron con predominio superior del tejido adiposo (ICC  $>0.85$ ) y 27 con mayor adiposidad inferior (ICC  $\leq 0.85$ ). Las medias de los valores de insulina en respuesta a la glucosa de las pacientes con obesidad superior fueron significativamente mayores ( $p < 0.02$ ) que las correspondientes a las pacientes con mayor adiposidad inferior. Los valores del ICC correlacionaron significativamente ( $p < 0.02$ ), con los valores de insulina a los 30 minutos después de la carga de glucosa. Los valores de insulina correlacionaron significativamente ( $p < 0.05$ ) con el índice de ovulación, a los 60, 90 y 120 minutos después de la carga de glucosa. Además, los valores del ICC correlacionaron significativamente con el índice de ovulación ( $p < 0.01$ ) y la proporción de los ciclos con ovulación en las pacientes con

obesidad superior, fue significativamente menor ( $p < 0.01$ ) que la encontrada en la obesidad inferior.

Estos datos indican que la distribución superior del tejido adiposo afecta la ocurrencia de ovulación y que este efecto puede estar relacionado con la hiperinsulinemia.

## ABSTRACT

Fifty-six patients (20-35 yr) with overweight or obesity by Body Mass Index higher than 25 ( $BMI = \text{weight}/\text{height}^2$ ), and a control group of seven women with the same age and normal weight ( $BMI$  20-25) were studied. In all patients Waist/Hip Ratio was calculated (WHR) and serum insulin was measured both basal and 30, 60, 90, 120 and 180 min after a 75 g oral glucose load. The tests were performed 2 to 7 days following a spontaneous or progestin induced genital bleeding. Ovulation index was calculated as a ratio between cycles with demonstrated progesterone levels higher than 5 ng/mL and follow-up cycles for six months. Twenty nine patients were classified with predominance of adiposity in the upper body segment ( $WHR > 0.85$ ) and 27 with more adiposity in the lower body segment ( $WHR \leq 0.85$ ). The mean insulin values in response to an oral glucose load of patients with upper body obesity were significantly higher ( $p < 0.02$ ) than the corresponding cases with lower body segment obesity. WHR significantly correlated ( $p < 0.02$ ) with serum insulin values at 30 min after the oral glucose load. There were significant correlations ( $p < 0.05$ ) between occurrence of ovulation index and serum insulin values at 60, 90 and 120 min after glucose load. Furthermore, WHR significantly correlated ( $p < 0.01$ ) with the ovulation index and the ratio of ovulated cycles in patients with upper body obesity were significantly lower ( $p < 0.01$ ) than the corresponding to lower body obesity. These results suggest that upper body adiposity affects the occurrence of ovulation, and it may be related to the hyperinsulinemia.

## ANTECEDENTES

En la mujer obesa, se ha informado una frecuencia variable de disfunción ovulatoria, entre 4 y 30 % (1-2). Durante la última década se ha observado que además de la hormona luteinizante (LH), la hormona estimulante del folículo (FSH) y la prolactina (PRL), también la insulina tiene participación en la regulación de la función ovárica (3-5), tal vez por un efecto sobre las enzimas que participan en la esteroidogénesis, o interviniendo en la modulación del número de receptores para LH y FSH (4-5). Como ejemplo, la diabetes mellitus dependiente de insulina que es una enfermedad caracterizada por insulinopenia, se asocia a manifestaciones clínicas de hipofunción ovárica como amenorrea primaria, menarca tardía, anovulación, aborto y menopausia temprana; en contraste, algunos trastornos que cursan con hiperinsulinemia presentan manifestaciones de hiperestimulación ovárica, principalmente hiperandrogenismo (4).

La obesidad es un síndrome heterogéneo que se asocia a varias patologías y es la causa más común de hiperinsulinemia crónica (5). De acuerdo a la distribución del tejido adiposo corporal, se han descrito dos tipos principales de obesidad, la de segmento superior caracterizada por mayor acumulación adiposa en hombros, abdomen y cuello, y la de segmento inferior, con predominio en las áreas glútea y femoral (6-7). En la obesidad de segmento superior existe principalmente hipertrofia de los adipocitos, en tanto que en la de segmento inferior se encuentra predominantemente hiperplasia de estas células (7).

Se ha observado que en la obesidad de segmento superior hay mayor

hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, una alta prevalencia de hiperandrogenismo y mayor tendencia a desarrollar intolerancia a los carbohidratos (7-8).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Solo algunas pacientes obesas presentan trastornos de la fertilidad (1). Esto significa que la obesidad por si misma no es determinante de estas alteraciones, sino alguna característica asociada a la obesidad (9).

Existen evidencias de que la distribución del tejido adiposo corporal se relaciona con la hiperinsulinemia en la mujer con obesidad o sobrepeso (7) y hay indicios de que la insulina puede alterar la función ovárica (3,10). La pregunta que surge es si la distribución del tejido adiposo es la característica asociada a la obesidad que determina la anovulación a través de la hiperinsulinemia.

## HIPOTESIS

Las mujeres con obesidad del segmento superior presentan mayores valores de insulina en suero y menor frecuencia de ovulación que las mujeres con obesidad del segmento inferior.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Determinar la relación entre la distribución del tejido adiposo corporal, las concentraciones de insulina en suero y la ocurrencia de ovulación en la mujer obesa.

### Objetivos específicos

1. Evaluar la relación entre la distribución del tejido adiposo y las concentraciones de insulina en suero
2. Evaluar la relación entre las concentraciones de insulina en suero y la ocurrencia de ovulación
3. Evaluar la relación entre la distribución del tejido adiposo y la ocurrencia de ovulación



## PACIENTES Y METODOS

Este estudio se efectuó en 56 pacientes que consultaron a la Sección de Ginecología Endocrina del Hospital "Luis Castelazo Ayala." El tamaño de la muestra se calculó con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times R + 1}{(p_1 - p_2)^2} \times p(1-p)$$

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

$$\alpha = 0.05$$

$$Z_{\beta} = 1.28$$

$$\beta = 0.10$$

$$R = 1$$

R = número de controles por caso

$$p_1 = 0.75$$

p<sub>1</sub> = probabilidad de hiperinsulinemia en mujeres obesas del segmento superior

$$p_2 = 0.25$$

p<sub>2</sub> = probabilidad de hiperinsulinemia en mujeres obesas del segmento inferior

$$p = \frac{p_2 + R p_1}{1 + R} = \frac{0.25 + 1(0.75)}{1+1} = \frac{1}{2} = 0.5$$

$$n = \frac{(1.96 + 1.28)^2 \times 1 + 1}{(0.75 - 0.25)^2} \times 0.5(1 - 0.5)$$

$$n = \frac{10.4976 \times 2 \times 0.25}{.25} = \frac{5.2488}{.25} = 20.9$$

$$n = 42$$

#### Criterios de inclusión

1. Sobrepeso u obesidad definida de acuerdo al índice de masa corporal (11)
2. Edad entre 20 y 35 años

#### Criterios para no inclusión

1. Presencia de alguna enfermedad
2. Cualquier tipo de medicación crónica
3. Embarazo

#### Criterios de exclusión

1. Pérdida del seguimiento
2. Embarazo

Se informó a todas las pacientes y solo se incluyeron las que aceptaron participar en el estudio, de acuerdo con las normas establecidas para la realización de investigación clínica (12). Se programó una prueba de tolerancia a los carbohidratos para efectuarse en fase folicular temprana, entre los días 1 y 7 del inicio de un sangrado espontáneo o provocado mediante progestágeno. La antropometría consistió en medir peso y talla, perímetro de la cintura y la cadera mediante una cinta métrica metálica; estas medidas se realizaron en ayunas, por el mismo observador y en la misma báscula. Posteriormente se instaló una venoclisis con 150 mL de solución fisiológica mediante catéter corto (puncocat no. 17) en una vena del antebrazo y se tomaron, entre las 8:00 y las 9:00 horas, muestras de sangre en estado basal y a los 30, 60, 90, 120 y 180 minutos después de una carga

oral de 75 gramos de glucosa. Las muestras se centrifugaron para separación del suero a 2000 g durante 15 minutos y las alícuotas se almacenaron en congelación a -20 grados centígrados hasta su procesamiento.

Se estudió también un grupo testigo formado por siete mujeres con peso adecuado por IMC y con ciclos ovulatorios, para evaluar los datos de la antropometría y la respuesta de la insulina a la carga de glucosa.

La vigilancia de las pacientes se efectuó durante 6 meses, en los cuales se anotaron mensualmente el peso, la fecha de las menstruaciones y la toma de las muestras para las determinaciones de progesterona.

#### Metodología para la determinación hormonal

Las mediciones de la concentración de insulina en suero se realizaron por radioinmunoanálisis (RIA), con el método de doble anticuerpo (12), efectuándose los cálculos del RIA con la transformación logit (14) y los lineamientos de Rodbard para el control de calidad del RIA (15). Se tomaron como valores normales de insulina los del grupo testigo bajo las mismas condiciones. Para valorar la variación del RIA intra e inter análisis se realizó la medición de insulina de una misma muestra en un mismo estuche como en diferentes.

### Criterios operativos

Se consideraron como obesas a las mujeres cuyo IMC rebasó el valor de 25 de acuerdo con los intervalos por edad encontrados en trabajos previos (11). El IMC se calculó al dividir el peso expresado en kilogramos, entre la estatura en metros elevada al cuadrado.

La distribución del tejido adiposo corporal predominante en el segmento superior o inferior se valoró de acuerdo al índice cintura/cadera (ICC). El ICC se obtuvo al dividir la circunferencia mínima de la cintura entre la circunferencia máxima de la cadera (7). Se consideró obesidad del segmento superior el índice mayor de 0.85 y obesidad inferior cuando este índice fue igual o menor.

Se tomó como criterio de ovulación la concentración de progesterona en suero a la mitad de la fase lútea igual o mayor de 5 ng/mL (16). Para evaluar la ocurrencia de ovulación se calculó un índice, el cual se obtuvo al dividir el número de los ciclos en que se pudo demostrar ovulación entre los ciclos observados durante un lapso de seis meses.

### Criterios de contrastación de resultados

Índice cintura/cadera

Valores de insulina

Índice de ovulación

### Valoración estadística

Las medias de los valores de insulina en suero y sus áreas bajo la curva en el grupo de pacientes con obesidad del segmento superior, inferior y en las mujeres testigo, se compararon mediante un análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis, y posteriormente, para valorar la diferencia entre cada par de grupos, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney (17).

Para valorar la relación entre los valores de insulina y el ICC y entre éstos y la frecuencia de ovulación, se utilizó la correlación  $r$  de Pearson (18). Para valorar la frecuencia de ovulación entre las mujeres con obesidad de predominio superior y las mujeres con mayor adiposidad en el segmento inferior se utilizó contraste de proporciones (18). Todas las pruebas se calcularon con un valor para alfa  $< 0.05$ .

## RESULTADOS

En las pacientes con sobrepeso u obesidad la curva de distribución del ICC tendió a ser normal, con un intervalo entre 0.74 y 0.97, con mayor frecuencia en 0.84 - 0.87, en contraste con el de las mujeres testigo cuyos límites fueron 0.66 y 0.76 (figura 1). Las medias y las áreas bajo la curva de los valores de insulina tanto de las pacientes con predominio del tejido adiposo en el segmento superior como en el inferior, fueron significativamente mayores (U de Mann-Whitney = 0,  $p < 0.01$ ), que las del grupo testigo (figura 2). Las medias y las áreas bajo la curva de los valores de insulina en respuesta a la carga de glucosa de las pacientes con distribución superior del tejido adiposo, fueron significativamente mayores (U de Mann-Whitney = 3,  $p < 0.02$ ) que las correspondientes a las de las pacientes con mayor adiposidad en el segmento inferior (figura 2). Además, los valores del ICC y los valores de insulina 30 minutos después de la carga de glucosa, se correlacionaron significativamente ( $r$  de Pearson = 0.304,  $p < 0.02$ ) (figura 3). También se encontró correlación entre los valores de insulina a los 60, 90 y 120 minutos después de la glucosa oral, y el índice de ovulación ( $r$  de Pearson = -0.273, -0.327 y -0.315,  $p < 0.05$ ,  $< 0.02$  y  $< 0.05$  respectivamente) (figura 4). Además se encontró relación significativa entre el ICC y el índice de ovulación ( $r$  de Pearson = -0.366,  $p < 0.01$ ) (figura 5). En las pacientes con obesidad superior, 25 de 143 (17.5 %) de los ciclos fueron ovulatorios, proporción significativamente menor ( $p < 0.01$ ) que la de las mujeres con obesidad del segmento inferior, donde 44

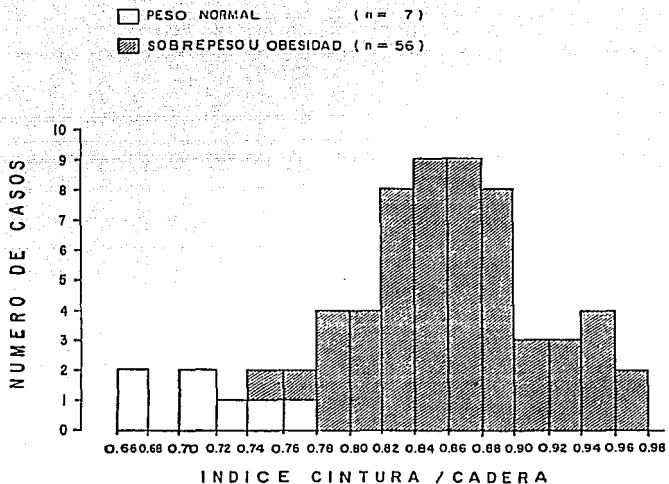
de 125 (35.2 %) de los ciclos fueron ovulatorios.

Once de las 29 mujeres con obesidad superior y diez de las 27 con obesidad inferior presentaron amenorrea (intervalos menstruales de 90 días o mas), 13 presentaron opsomenorrea (ciclos entre 37 y 89 días) en cada uno de los grupos. y cinco mujeres con obesidad del segmento superior y cuatro con obesidad del segmento inferior presentaron ciclos regulares (entre 25 y 36 días). datos que no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres casos.

tabla 1. Promedio de los valores de insulina basal (mUI/mL) y en respuesta a una carga oral de glucosa.

tiempo	OBESIDAD		SIN OBESIDAD
	SUPERIOR	INFERIOR	
0'	32.3	25.0	11.1
30'	186.9	127.6	63.1
60'	220.0	142.2	67.3
90'	195.5	139.9	49.0
120'	195.7	134.0	47.0
180'	116.0	100.6	33.0





**Figura 1.** Histograma de frecuencias de la distribución del tejido adiposo (índice cintura/cadera) en mujeres con sobrepeso u obesidad y en mujeres con peso normal. Las pacientes con sobrepeso u obesidad presentaron una curva con tendencia a la normalidad y mayores valores del índice cintura/cadera que el grupo testigo.

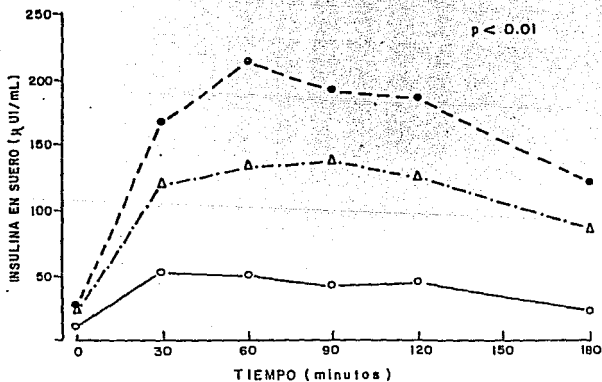
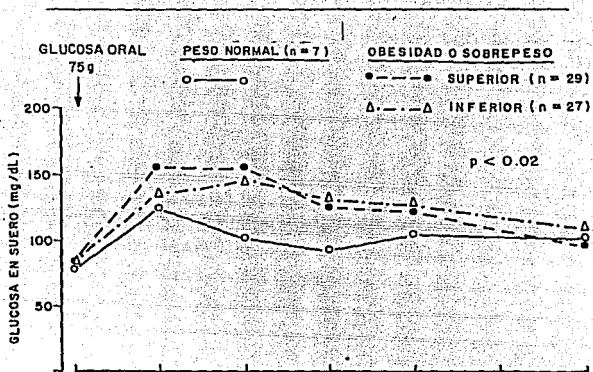


Figura 2. Medias de glucosa e insulina en respuesta a un estímulo de 75 g de glucosa oral, en un grupo de pacientes con obesidad del segmento superior e inferior y un grupo de mujeres con peso normal. Los valores de insulina del grupo de pacientes con sobrepeso u obesidad superior fueron mayores que los del grupo con sobrepeso u obesidad inferior y ambos mayores que los del grupo testigo.

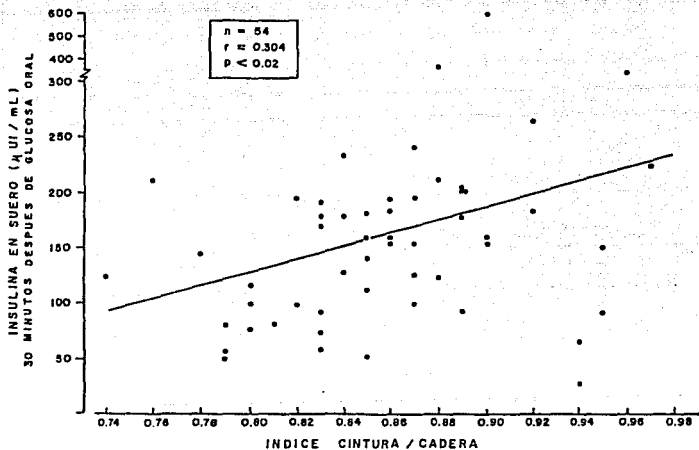


Figura 3. Correlación entre la distribución del tejido adiposo (índice cintura/cadera) en mujeres con sobrepeso u obesidad y los valores de insulina en suero 30 minutos después de una carga oral de glucosa. Las pacientes con mayor distribución del tejido adiposo en el segmento superior presentaron mayores niveles de insulina.

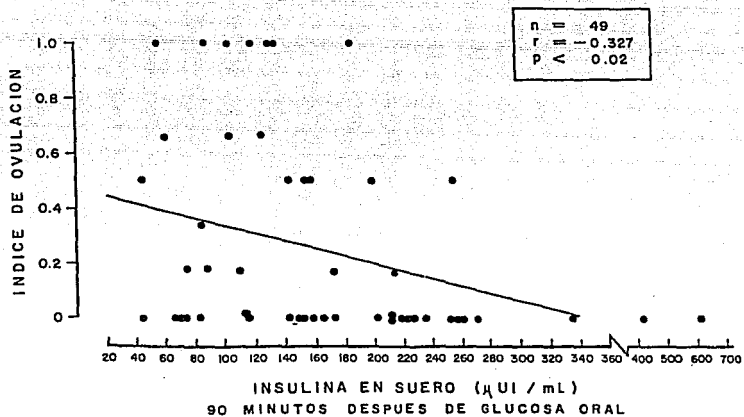


Figura 4. Correlación entre los valores de insulina en suero 90 min después de la glucosa oral y el índice de ovulación en pacientes con sobrepeso u obesidad. Las mujeres con mayores niveles de insulina presentaron menor ocurrencia de ovulación.

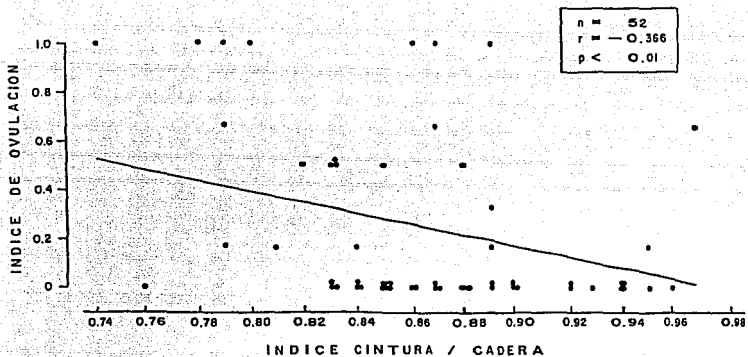


Figura 5. Correlación entre la distribución del tejido adiposo (índice cintura/cadera) y el índice de ovulación en mujeres con sobrepeso u obesidad. Las pacientes con adiposidad superior predominante presentaron menor ocurrencia de ovulación.

## DISCUSION

En la última década ha habido un aporte importante acerca de la participación en la fisiología ovárica de la insulina y los factores insulinoides de crecimiento (3-5).

En la obesidad, a pesar de que existe una alteración severa en la acción de la insulina, la tolerancia a la glucosa permanece normal a expensas de hiperinsulinemia (19).

En este estudio se observó que la distribución del tejido adiposo evaluada de una forma sencilla por la medición de los perímetros de la cintura y la cadera, afecta la función ovárica determinada por el seguimiento de los ciclos menstruales y la ocurrencia de ovulación, relación en la que puede estar implicada la resistencia a la insulina, estudiada a través de los niveles de insulina en suero.

Este trabajo tuvo dos fases en su desarrollo. La primera fase consistió en verificar la relación entre la distribución del tejido adiposo y las concentraciones de insulina en la mujer con sobrepeso u obesidad. Para ésto se clasificó a las pacientes en dos grupos: con obesidad del segmento superior e inferior. El sitio de corte para la obesidad del segmento superior e inferior se decidió con base al ICC  $> 0.85$  de acuerdo a lo comentado en la literatura (7,20), el cual ya se ha utilizado en estudios previos, en alguno de los cuales se ha integrado la obesidad de segmento intermedio con la de segmento inferior (21). Cuando se compararon las medias de los valores de insulina se observó que en la obesidad del segmento superior, las concentraciones de

insulina fueron mayores que en la obesidad del segmento inferior, al igual que en el trabajo citado (7). Como segunda evidencia de la relación entre la distribución adiposa y la insulina, se correlacionaron los valores de ésta y el ICC en diferentes tiempos, y se observó que existía efectivamente una correlación pero solo a los 30 minutos, uno de los tiempos donde se lograron los mayores valores de insulina en suero después de la carga de glucosa, correlación encontrada también en mujeres de ascendencia surasiática pero a los 120 minutos (2). Pensando en la posibilidad de que el grado de obesidad influyera sobre los resultados, se correlacionaron los valores del IMC con los de la insulina sin encontrar significancia.

La segunda fase del estudio tuvo como finalidad, establecer en forma prospectiva durante un periodo de seis meses, si la frecuencia de ovulación era afectada por los niveles de insulina. Para esto se hizo la correlación entre los niveles de insulina en diferentes tiempos después de la carga de glucosa y el índice de ovulación, relación que fue significativa en varios tiempos, estando de acuerdo a un estudio previo en el que se encontró relación entre los valores elevados de insulina basal en mujeres sin ovulación (23). Cabe mencionar que en nuestro estudio no se observó diferencia significativa entre los valores iniciales del IMC y 6 meses después.

Por último, se trató de establecer la relación entre la distribución del tejido adiposo y la ocurrencia de ovulación, y se encontró que hubo una menor proporción de ciclos ovulatorios entre las mujeres con obesidad del segmento superior que en aquéllas con obesidad inferior y correlación entre la

distribución del tejido adiposo y la ocurrencia de ovulación, sin que existiera relación con el IMC; además cuando el ICC fue mayor de 0.89 solo 2 de 12 mujeres presentaron ovulación en contraste con las mujeres por debajo de 0.82 quienes 7 de 8 ovularon, situación que anteriormente no se había relacionado (20).

En suma, los resultados del presente estudio indican que las mujeres con obesidad del segmento superior tuvieron dos características distintivas: hiperinsulinemia mas pronunciada y menor ocurrencia de ovulación y que estos aspectos parecen ser independientes del peso.

El hecho de que en la obesidad la hiperinsulinemia estimule el estroma tecal del ovario para producir andrógenos, que en la obesidad de distribución superior exista menor cantidad de globulina transportadora de esteroides sexuales y mayor testosterona libre (23-24), podría ayudar a comprender estos resultados.



## CONCLUSIONES

1. La mujer con obesidad de predominio superior presenta mayores concentraciones de insulina en suero que la mujer con obesidad de predominio inferior.
2. La mujer obesa con valores mayores de insulina en suero presenta más frecuentemente anovulación.
3. La mujer con obesidad de predominio superior presenta más frecuentemente anovulación que la mujer con obesidad de predominio inferior.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hartz AJ, Barboriali PN, Wong A, Katayama KP and Rimm AA: The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. In *J Obes* 3:57, 1979
2. Friedman CI, Kim MH: Obesity and its effect on reproductive function. *Clin Obstet Gynecol* 28:645, 1985
3. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA: Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 147:588, 1983
4. Poretsky L, Kalin M: The gonadotropic function of insulin. *Endocrin Rev* 8:132, 1987
5. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ: The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 50:197, 1988
6. Vague P: The degree of masculine differentiation of obeseities: a factor determining predisposition to diabetes atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 4:20, 1956
7. Kissebah AH, Videlingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Khalkoff RL, Adams PW: Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 54:254, 1982
8. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert I, Rybo E, Sjöström L: Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death. A 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 289:1257, 1984
9. Reid RL, Van Vugt DA: Weight related changes in reproductive function. *Fertil Steril* 48:905, 1987
10. Nader S: Polycystic ovary syndrome and the androgen-insulin connection. *Am J Obstet Gynecol* 165:346, 1991
11. Bray GA: Overweight is risking fate. *Ann NY Acad Sci* 499:14, 1987
12. XVIII Asamblea Médica Mundial. Helsinki, 1964 y XXIX Asamblea Médica Mundial, Tokyo 1875.
13. Yellow RS, Berson SA: Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 184:164B, 1959
14. Rodbar D, Bridson W, Rayford PL: Rapid calculation of radioimmunoassay results. *J Lab Clin Med* 74:770, 1969

15. Rodbard D, Rayford FL, Cooper J, Ross GT: Statistical quality control of radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol* 29:352, 1968
16. Moran C, Alvarado A, Rodríguez M, Ramírez E, Murillo A, Murrieta S, Guzmán F, Sauer R: Analisis de la medicion única de progesterona como indice de ovulacion en la esterilidad ineapllicable. *Arch Invest Med* 19:107, 1988
17. Siegel S: Estadística no paramétrica. Trillas, México 1983, cap 9.
18. Downie MN, Heath RW: Metodos estadísticos aplicados. Harla, México 1973, cap 7 y 16
19. Bjorntorp F: Abdominal obesity and the development of non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Metab Rev* 4:615, 1988
20. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, Balestra V, Melchionda N, Barbara L: Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 68:173, 1989
21. Cabalheiro M, Fagulha I, Geraldes E, Carrilho F, Bastos M, Fagulha A, Baiva I, Rodriguez F, Gomez L, Ribeiro C, Teixeira M, Fonces A, Ruas A: Obesity and types of obesity (central and visceral types) as risk factor for gestational diabetes and latter diabetes. 9th. International Congress of Endocrinology. Nice, France. 1992 (Abstracts) p. 404
22. McKeingee PM, Shah B, Marmot MG: Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in south asians. *Lancet* 337:382, 1991
23. Pasqualli R, Casimirri F, Flate L, Cappelli M: Characterisation of obese women with reduced sex hormone binding globulin concentration. *Horm Metab Res* 22:303, 1990
24. Evans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH: Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 57:304, 1983