

ARTÍCULO ORIGINAL

DETERMINACIÓN DEL VALOR UMBRAL DE TAMIZAJE DE LA GLICEMIA EN AYUNAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE TOLERANCIA ANORMAL A LA GLUCOSA EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Dra Yai Linn Chang¹, Dr. Leonardo Orozco Saborio²,
Dra. Ileana Azofeifa Hernández³, Dr. Gerardo Montiel Larios⁴

RESUMEN

Se determinó el valor predictivo de la cifra de corte umbral *–cut off–* de 101 mg/dl de la glucosa en ayunas para identificar tolerancia anormal a la glucosa en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. A un total de 100 mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, se les realizó una medición de la glicemia en ayunas y de la glicemia dos horas postprandial durante una curva de tolerancia a 75 g de glucosa; Una curva ROC (“receiver operating characteristic”) se elaboró para definir el valor de corte umbral de tamizaje de la glucosa en ayunas más adecuada para identificar tolerancia anormal a la glucosa.

Se determinó que la sensibilidad para una cifra umbral de 101 mg/dl, fue de un 41.7 % (95 % intervalo de confianza [IC]) y la especificidad de un 92.1 % (95 % IC). Con un valor predictivo positivo del 71.4 %, y negativo del 83.3 %.

La prevalencia de tolerancia anormal a la glucosa en mujeres con síndrome de ovario poliquístico fue de 24 % (n: 24) en esta muestra de pacientes; de estas 24 pacientes un 58.3 % no se habrían diagnosticado empleando el valor de corte umbral de 101 mg/dl.

Las recomendaciones actuales para realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa 2 horas postprandial, con el fin de diagnosticar intolerancia a la glucosa, cuando los resultados de la glicemia en plasma en ayunas son de 101 mg/dl o más, no son apropiados para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Por ello, recomendamos que todas las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tengan una prueba de tolerancia a la glucosa oral.

ABSTRACT

We determined the predictive value of the threshold number of cut-off of 101 mg / dl of fasting glucose to identify abnormal glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome. A total of 100 women diagnosed with polycystic ovary syndrome, underwent measurement of fasting glucose and postprandial blood glucose two hours during a tolerance curve 75 g of glucose, a ROC curve (“receiver operating characteristic”) was developed to define the cutoff threshold screening fasting glucose best to identify abnormal glucose tolerance. It was determined that the sensitivity for a cutting threshold of 101 mg / dl was 41.7% (95% confidence interval [CI]) and specificity of 92.1% (95% CI). The prevalence of abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome was 24% (n: 24) in this sample of patients, of these 24 patients, 58.3% would not have been diagnosed using the cutoff threshold of 101 mg/dl.

Current recommendations for testing of oral glucose tolerance 2 hours postprandial, in order to diagnose impaired glucose tolerance, when the results of fasting plasma glucose is 101 mg / dl or more, are not appropriate for women with polycystic ovary syndrome. We therefore recommend that all women with polycystic ovary syndrome have an oral glucose tolerance test.

KEYWORDS: screening, abnormal glucose tolerance, polycystic ovary syndrome.

Descriptores: Tamizaje, tolerancia anormal a la glucosa, síndrome de ovario poliquístico.

Abreviaturas: SOPQ: Síndrome de ovario poliquístico. DM: Diabetes Mellitus. TAG: tolerancia anormal a la glucosa. G2–HPP: Glicemia dos horas postprandial. SM: Síndrome metabólico.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOPQ) constituye uno de los desórdenes endocrinológicos más comunes en mujeres de edad reproductiva; afectando aproximadamente, del 5–20 % de esta población¹⁻⁴. Aunque usualmente son las manifestaciones de anovulación crónica e hiperandrogenismo lo que hace que estas pacientes consulten a su médico, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia también son frecuentes en estas mujeres⁵⁻¹¹, y tienen un rol etiológico importante¹²⁻¹⁵.

¹. Residente ginecología y obstetricia. Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva*. (Autora principal, adquisición y análisis de información, redacción del manuscrito) ² Asistente servicio de ginecología*. (Autor principal, diseño de estudio, adquisición y análisis de información, redacción del manuscrito y aprobación versión final). ³ Asistente servicio ginecología*. (Autor colaborador en análisis de información y aprobación versión final) ⁴ Jefe servicio de ginecología*. (Autor colaborador en análisis de información y aprobación versión final).

* HOMACE= Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva. Servicio Ginecología. Caja Costarricense Seguro Social.

La prevalencia de tolerancia anormal a la glucosa (TAG) en mujeres con SOPQ alcanza hasta un 40 %; cinco veces la cifra esperada en mujeres sanas de 20 a 44 años en E.E.U.U.¹⁶. Con respecto a la Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, la misma oscila entre el 8–12 % en dicha población¹⁶⁻¹⁹. Estas variaciones podrían atribuirse a diferencias poblacionales correspondientes al origen de las pacientes, entre otros²⁰. De igual forma, la asociación entre TAG y Síndrome Metabólico (SM) está claramente establecida²¹⁻²³.

The American Diabetes Association (ADA) establece pautas de tamizaje para la TAG en aquellas personas con algún factor de riesgo para DM tipo 2, como mujeres con SOPQ²⁴. Se propone, únicamente, realizar la prueba de glucosa dos horas postprandial (G2–HPP), durante una curva de tolerancia a 75 g de glucosa para identificar TAG en mujeres con SOPQ cuando la glucosa en ayunas es mayor a 101 mg/dL (5.6 mmol/L)²⁵. Igualmente, The Canadian Diabetes Association recomienda el uso de dicha prueba cuando la glucosa en ayunas es mayor a 103 mg/dL (5.7 mmol/L)²⁵. Sin embargo, aún cuando la evidencia demuestra que la medición de la glucosa en ayunas es un predictor poco confiable para identificar la TAG en mujeres con SOPQ^{17,25-26}, estas guías canadienses y norteamericanas basan su tamizaje en esta prueba²⁵⁻²⁸, y en consecuencia se realiza de igual forma en nuestro medio.

El objetivo de esta investigación fue determinar el valor predictivo de la cifra de corte umbral de 101 mg/dL (5.6 mmol/L) de la glucosa en ayunas para identificar tolerancia anormal a la glucosa en pacientes con SOPQ y establecer un nivel de tamizaje óptimo para la glicemia en ayunas en esta población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio de carácter descriptivo prospectivo, tomó como población las pacientes con diagnóstico de SOPQ captadas en la consulta de ginecología endocrinológica del Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva (HOMACE), en el periodo del 1 de febrero del año 2009 al 31 de mayo del año 2010.

Los criterios de inclusión se basaron en el diagnóstico de SOPQ que fue efectuado de acuerdo a las pautas establecidas en el año 2003, por la Sociedad Europea de Embriología y Reproducción en la ciudad de Rotterdam; también llamados: 'Criterios de Rotterdam'²⁹: 1. Oligo y/o anovulación 2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo 3. Ovarios poliquísticos por ultrasonido pélvico. De un total de 109 mujeres con diagnóstico de SOPQ, nueve cumplieron con alguno de los criterios de exclusión: adolescentes con menos de 3 años de haber presentado la menarca, mujeres mayores de 40 años de edad con alteraciones del ciclo menstrual; antecedente personal de hiperplasia suprarrenal (no clásica congénita), hiperprolactinemia o hipotiroidismo; causas secundarias de hiperandrogenismo (ej. síndrome de Cushing o tumores secretores de andrógenos); y uso de anticonceptivos orales, hormonas sexuales o algún medicamento que afecte el metabolismo de la glucosa en los 3 meses previos a la captación.

El diagnóstico de tolerancia anormal a la glucosa y Diabetes Mellitus se determinó conforme a los lineamientos de "The American Diabetes Association", que las define como valores de glicemia entre 140–199 mg/dL en una G2–HPP con 75 g de glucosa, y ≥ 200 mg/dL respectivamente²⁴. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética del HOMACE.

Muestras sanguíneas se procesaron en el Laboratorio Clínico del HOMACE, para obtener los niveles plasmáticos de la glicemia en ayunas y 2 hrs postprandial; hemoglobina glicosilada, insulinemia, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos, testosterona libre y total, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), prolactina (PRL), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tiroxina (T_4). La química sanguínea (incluidos: glicemia, lípidos) se procesó con un equipo OLYMPUS AU400®. La G2–HPP con 75 g de glucosa empleó dextrosa al 40 %, donde 187.5 mL equivalen a 75 g de dextrosa anhidra, producido por Laboratorios Reactivos Químicos de la CCSS. El cálculo de hemoglobina glicosilada se realizó con una unidad BIORAD D10®, basado en el principio de cromatografía de alto rendimiento. La medición de los exámenes hormonales utilizó el INMULITE 1000®, éste fundamenta dicha determinación inmunológica, en una reacción quimioluminiscente.

El análisis estadístico fue realizado con el software Stata 10.0. Las variables fueron comparadas por medio de la estimación de la prueba de *t Student* para variables cuantitativas y de su homóloga *Chi Cuadrado* para variables cualitativas; definiendo como estadísticamente significativo un punto crítico de 0.05 ($p \leq 0.05$). La especificidad, sensibilidad y los valores predictivos negativos y positivos fueron generados con una cifra de corte umbral de 101 mg/dL. Una curva ROC ("receiver operating characteristic"), se elaboró para definir el valor umbral de la glucosa en ayunas más adecuado para identificar tolerancia anormal a la glucosa.

RESULTADOS

Las características clínicas y de laboratorio de las mujeres participantes se resumen en la tabla 1. En 24 de 100 mujeres (24 %), se identificó tolerancia anormal a la glucosa. De estas mujeres, dos presentaron alteraciones suficientes para realizar el diagnóstico de DM tipo 2, presentando niveles de 132 mg/dl y 147 mg/dl para la glicemia en ayunas y postprandiales de 202 mg/dl y 207 mg/dl, respectivamente. Otras 3 mujeres presentaron glicemias en ayunas dentro de los límites normales, pero glicemias G2–HPP con 75 g de glucosa iguales o mayores a 200 mg/dl (200 mg/dl, 203 mg/dl y 257 mg/dl, respectivamente). 16 de las 24 pacientes con TAG, cumplen con los criterios diagnósticos de SM, según la OMS³⁰; correspondiente a un 16.0 % del total de las mujeres con SOPQ incluidas en esta investigación.

La media de presión arterial sistólica y diastólica fue de 126.8 mmHg y de 82.6 mmHg respectivamente para el mismo grupo, un incremento pequeño comparado con las pacientes sin anomalías en la tolerancia. Además, las concentraciones

(medias) de hemoglobina A_{1c} e insulinemia en ayunas, fueron mayores en aquellas mujeres con TAG, 5.2 % vs. 6.3 % y 12.2 µUI/ml vs 26.6 12.2 µUI/ml, respectivamente.

La comparación de las demás características demostraron diferencias significativas entre los grupos de tolerancia normal y anormal para todas las determinaciones excepto para la presencia de antecedente familiar de DM, niveles de lípidos, andrógenos y función tiroidea. ($p > 0.05$) (Tabla 1).

La determinación de la cifra de corte umbral *–cut off–* óptima de la glicemia en ayunas para el tamizaje de TAG en mujeres con SOPQ, fue de 93 mg/dl, con una sensibilidad del 75.0 % y especificidad del 73.7 % (figura 1). Se demostró que un corte umbral de la glicemia en ayunas de 101 mg/dl tiene una sensibilidad de 41.7 % y una especificidad de 92.1 % (con valor predictivo negativo y positivo del 83.3 % y del 71.4 %, respectivamente), y para el nivel de 103 mg/dl, una sensibilidad del 33.3 % y especificidad del 96.1 %. En la tabla 2 se resumen los demás valores de sensibilidad y especificidad según el corte umbral de la glicemia en ayunas.

DISCUSIÓN

La proporción de mujeres con SOPQ y tolerancia anormal a la glucosa fue del 24 % (n: 24), porcentaje dentro de lo esperado según reportes anteriores¹⁶. Dicha alteración metabólica, ocurrió a una edad temprana en nuestro estudio (29.7 años) sumándose a otras publicaciones que demuestran que las anomalías metabólicas inician a edades tempranas en mujeres con SOPQ^{17,31}. 14 pacientes de las 24 diagnosticadas con TAG, presentaron glicemias en ayunas por debajo de la cifra de corte umbral propuesta por la ADA de 101 mg/dl. Empleando este valor de corte umbral, no se habría diagnosticado la intolerancia a los carbohidratos en un 58.3 % de las mujeres que la presentaban, de no haberse realizado la G2–HPP con 75 g de glucosa; esto debido, a la baja sensibilidad de este corte umbral de la glicemia en ayunas en nuestra muestra (41.7 %).

Considerar este hecho es de gran importancia, ya que alerta de la posibilidad de no identificar pacientes con SOPQ y portadoras de TAG cuando se obtiene una glicemia en ayunas dentro de límites normales, ya que un diagnóstico temprano de intolerancia a los carbohidratos ofrece la posibilidad de tomar acciones guiadas a prevenir el desarrollo de DM tipo 2^{34,35}.

Además, se observó un franco aumento en los niveles de hemoglobina glicosilada, y, especialmente, en la insulinemia en ayunas, las cuales fueron estadísticamente significativas en el grupo de tolerancia anormal a la glucosa; sumándose a la evidencia que demuestra que las pacientes con SOPQ cursan con un estado sostenido de resistencia a la insulina³⁶. Dichos hallazgos, junto a las diferencias significativas en cuanto al IMC y las cifras tensionales para las mujeres con TAG y SOPQ; reiteran a ambas patologías como predisponentes a sufrir un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

En lo referente a parámetros predictivos independientes para tolerancia anormal a la glucosa en mujeres con SOPQ, según los resultados de este estudio, los antecedentes familiares de DM no deben considerarse factores predictivos pues no se refleja ningún tipo de relación entre un su presencia y la TAG en mujeres con SOPQ.

| CARACTERÍSTICA | TOLERANCIA NORMAL A LA GLUCOSA | | TOLERANCIA ANORMAL A LA GLUCOSA | | TOTAL DE PACIENTES | | Valor p |
|---|--------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|--------------------|------------------|---------|
| | RESULTADO | NO. DE PACIENTES | RESULTADO | NO. DE PACIENTES | RESULTADO | NO. DE PACIENTES | |
| Edad, media, años (DE) | 25.2(5.2) | 76 | 29.7(6.5) | 24 | 26.3(5.9) | 100 | <0.001 |
| Antec. familiar (+) DM tipo 2, no. (%) | 54.0 | 41 | 37.5 | 9 | 50 | 50 | 0.16 |
| Índice de masa, media, kg/m ² (DE) | 32.2(6.8) | 76 | 35.9(6.8) | 24 | 33.1(6.9) | 100 | 0.02 |
| Presión arterial, media, mmHg (DE) | | | | | | | |
| PA Sistólica | 117.7(13.5) | 76 | 126.8(20.2) | 24 | 119.9(15.8) | 100 | 0.01 |
| PA Diastólica | 77.5(9.7) | 76 | 82.6(10.2) | 24 | 78.7(10.0) | 100 | 0.03 |
| Perfil glicémico, mg/dl | | | | | | | |
| Ayunas, media (DE) | 88.4(7.8) | 76 | 100.8(15.6) | 24 | 91.3(11.5) | 100 | <0.001 |
| G2–HPP con 75 g glucosa, media (DE) | 102.0(17.2) | 76 | 170.6(28.2) | 24 | 118.5(35.7) | 100 | <0.001 |
| Hemoglobina A1c, media, % (DE) | 5.2(0.4) | 76 | 6.3(2.8) | 24 | 5.4(1.5) | 100 | <0.001 |
| Insulinemia, media, µUI/mL (DE) | 12.2(7.8) | 76 | 26.6(20.6) | 24 | 15.7(13.5) | 100 | <0.001 |
| Perfil lipídico, mg/dl | | | | | | | |
| Colesterol, media (DE) | | | | | | | |
| HDL | 40.9(8.7) | 76 | 38.3(12.2) | 24 | 40.2(9.7) | 100 | 0.26 |
| LDL | 108.1(24.2) | 76 | 114.8(31.9) | 24 | 109.7(26.2) | 100 | 0.27 |
| Triglicéridos, media (DE) | 167.4(180.5) | 76 | 223.2(187.7) | 24 | 180.8(182.8) | 100 | 0.19 |
| Andrógenos | | | | | | | |
| Testosterona, media, ng/dl (DE) | 38.5(29.4) | 42 | 25.4(23.9) | 12 | 35.6(28.6) | 54 | 0.16 |
| Testosterona libre, media, ng/dl (DE) | 3.2(9.9) | 35 | 2.0(1.8) | 12 | 2.9(8.6) | 47 | 0.66 |
| DHEASO ₄ , media, µg/dl (DE) | 154.9(79.1) | 76 | 162.8(91.7) | 24 | 156.8(81.9) | 100 | 0.68 |
| Función tiroidea | | | | | | | |
| T4 libre, media, µUI/mL (DE) | 1.2(0.2) | 76 | 1.2(0.2) | 24 | 1.2(0.2) | 100 | 0.96 |
| TSH, media, ng/mL (DE) | 2.0(0.8) | 76 | 2.1(0.8) | 24 | 2.0(0.8) | 100 | 0.75 |

Tabla 1: Características clínicas y de laboratorio de las mujeres incluidas en el estudio, de forma general y según tolerancia a la glucosa. DE: desviación estándar. Fuente: Unidad de Investigación. Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva 2010.

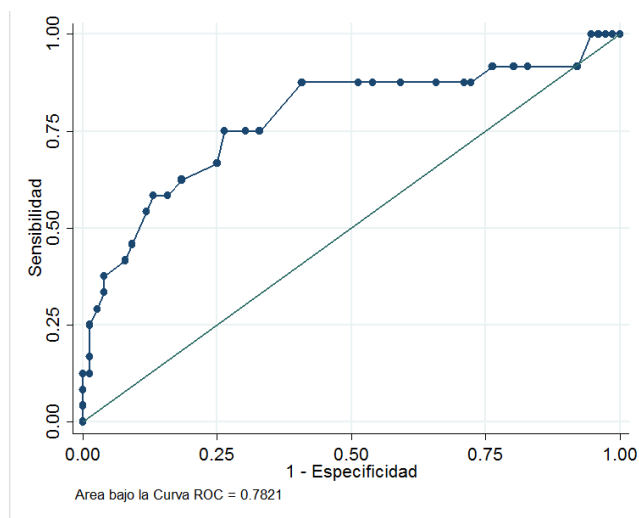


Fig. 1 Curva ROC de la asociación entre la glicemia en ayunas y la tolerancia anormal a la glucosa. El valor de corte umbral óptimo de la glicemia en ayunas (el punto [en la gráfica] más cercano a la esquina izquierda superior) fue 93 mg/dl (sensibilidad del 75.0 % y especificidad del 73.7 %). Fuente: Unidad de Investigación. Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva, 2010.

Por otra parte, la curva ROC determinó una cifra de 93 mg/dl como valor de corte umbral óptimo con una sensibilidad del 75.0 % y una especificidad 73.7 %. Esta cifra de sensibilidad cae por debajo del 80% ideal para una prueba de tamizaje^{25,32,33}. Además, utilizando este corte para realizar la G2-HPP en mujeres con SOPQ, aún se obtiene un inaceptable 25% de mujeres intolerantes que no se diagnosticarían. Asimismo, para alcanzar la sensibilidad del 80%, se tendría que aceptar un corte umbral de la glicemia en ayunas de 90 mg/dl, generando la posibilidad de elevar el porcentaje de falsos positivos y un gasto innecesario de recursos.

En conclusión, del mismo modo que se ha demostrado en otras publicaciones con otro tipo de poblaciones^{17,25,26}, la glicemia en ayunas no pareciera un factor predictivo importante para la identificación de la tolerancia anormal a la glucosa en nuestra población con SOPQ. Haciendo adecuado contemplar el costo-beneficio de realizar una G2-HPP al diagnosticar el SOPQ y luego realizarla periódicamente; esto, con el objetivo de prevenir el desarrollo de tolerancia anormal a los carbohidratos o de Diabetes Mellitus tipo

| PUNTO DE CORTE UMBRAL DE LA GLICEMIA EN AYUNAS (mg/dl) | SENSIBILIDAD (%) | ESPECIFICIDAD (%) |
|--|------------------|-------------------|
| ≥ 93 | 75.0 | 73.7 |
| ≥ 94 | 66.7 | 75.0 |
| ≥ 95 | 62.5 | 81.6 |
| ≥ 96 | 58.3 | 84.2 |
| ≥ 98 | 58.3 | 86.8 |
| ≥ 99 | 54.2 | 88.2 |
| ≥ 100 | 45.8 | 90.8 |
| ≥ 101 | 41.7 | 92.1 |
| ≥ 102 | 37.5 | 96.1 |
| ≥ 103 | 33.3 | 96.1 |

Tabla 2: Variabilidad en la sensibilidad y especificidad según el corte umbral de la glicemia en ayunas según tolerancia a la glucosa en pacientes con SOPQ. Fuente: Unidad de Investigación. Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva, 2010.

Agradecimientos y colaboradores

Se agradece al personal del Laboratorio Clínico del HOMACE por su valiosa colaboración. No hay conflicto de interés por patrocinio alguno en este estudio.

REFERENCIAS

- Azziz, R., Wood, K., Reyna, R., et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-49.
- Knochenhauer E., Key, T., et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the south-eastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3078-82.
- Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C., 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.
- Asunción, M., Calvo, R., et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2434-8.
- Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001; 55:65-70.
- Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, et al. Heterogeneity in β cell activity, hepatic insulin clearance and peripheral insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12:1897-901.
- Sinagra D, Scarpitta AM, Brigandi M, et al. Feedback inhibition of insulin secretion and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome with and without obesity. *Eur Rev Med Pharmacol* 1997; 1:167-71.
- Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41:1257-66.
- Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:356-9.
- Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1052-8.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.
- Baillargeon JP. Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6:1012-22.
- Baillargeon JP, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:22-4.
- Veldhuis JD, Zhang G, Garmey JC. Troglitazone, an insulin-sensitizing thiazolidinedione, represses combined stimulation by LH and insulin of de novo androgen biosynthesis by thecal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1129-33.
- Sekar N, Lavoie HA, Veldhuis JD. Concerted regulation of steroidogenic acute regulatory gene expression by luteinizing hormone and insulin (or insulin-like growth factor I) in primary cultures of porcine granulosa-luteal cells. *Endocrinology* 2000; 141:3983-92.
- Legro, R., Kunesman, A., et al. 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.

16. Ehrmann, D., Barnes, R., Rosenfield, R., et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141-6.
17. Gambineri, A., Pelusi, C., Manicardi, E., et al. Glucose intolerance in a large cohort of Mediterranean women with polycystic ovary syndrome: a phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53:2353-58.
18. Dabadghao, P., Bronwen, R., Wang, J., et al. Glucose tolerance abnormalities in Australian women with polycystic ovary syndrome. *MJA* 2007; 187:328-31.
19. Vrbíková, J., Cibula, D., Dvoráková, K., et al. Insulin sensitivity en women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2942-45.
20. Vrbíková, J., Vondra, K., Cibula, D., et al. Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20(12):3328-32.
21. Teimuraz, A., Essah, P., Luorno, M., Nestler, J. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1929-1935.
22. Sudhindra, B. Metabolic syndrome in females with polycystic ovary syndrome and International Diabetes Federation criteria. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34(1):62-66.
23. American Diabetes Association. Position Statement: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(S1):S42-7.
24. Gagnon, C., Baillargeon, J. Suitability of recommended limits for fasting glucose tests in women with polycystic ovary syndrome. *CMAJ* 2007; 176(7):933-8.
25. Palmert, M., Gordon, C., Kartashov, A., et al. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1017-23.
26. Moehlig, M., Spranger, J., et al. Predictors of abnormal glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 295-301.
27. Vrbíková J., Dvorakova K., et al. Prevalence of insulin resistance and prediction of glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *Gen Clin Chem Lab Med*. 2007; 45(5):639-44.
28. Rotterdam ESHRE/ASM-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.
29. World Health Organization: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org., 1999.
30. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1357-63.
31. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, et al. Clinical epidemiology: how to do clinical practice research. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
32. Greenhalgh T. How to read a paper. Papers that report diagnostic or screening tests. *BMJ* 1997; 315:540-3.
33. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50.
34. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
35. García-Romero G, Escobar-Morreale HF. Hyperandrogenism, insulin resistance and hyperinsulinemia as cardiovascular risk factors in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2006 Feb; 2(1):39-49.