

بررسی تست تحمل گلوکز خوراکی، سطح انسولین خون و متابولیسم لیپیدها در زنان مبتلا به هیرسوتیسم ایدیوپاتیک

دکتر علی اکبر ابوالفتحی^۱، دکتر ایران کی مرام^۲ و دکتر عفت خدائانی^۳

خلاصه

امروزه اختلالات متابولیکی در افراد مبتلا به هیرسوتیسم از نظر سلامتی بیشتر از مسأله رشد موهای ناخواسته و زیبایی مورد توجه محققین قرار گرفته است. در این پژوهش ۹۲ بیمار مبتلا به هیرسوتیسم ایدیوپاتیک (IH) که بیماری خاص دیگری نداشتند و به دو گروه چاق و غیر چاق تقسیم شده بودند همراه با ۷۰ نفر فرد سالم به عنوان گروه کنترل از نظر اختلال در متابولیسم کربوهیدرات و لیپید مورد بررسی قرار گرفتند. بین افراد بیمار و کنترل از نظر میزان FSH، LH، استروژن، پروژسترون و پرولاکتین اختلاف معنی داری از نظر آماری مشاهده نشد، ولی غلظت‌های تستوسترون تام ($P < 0/01$) و دی‌هیدرواپی‌آندوسترون ($P < 0/05$) در گروه بیمار از گروه کنترل بیشتر بود. در زنان مبتلا به هیرسوتیسم ایدیوپاتیک در مقایسه با گروه کنترل اختلال در تست تحمل گلوکز خوراکی مشاهده گردید که این اختلال در زنان هیرسوت غیر چاق (NOIH) بیشتر از زنان هیرسوت چاق (OIH) بود. پاسخ انسولین در گروه بیماران IH افزایش یافته بود ($P < 0/01$) ولی این افزایش در گروه OIH بیشتر از NOIH مشاهده گردید. میزان تری‌گلیسرید خون در کل بیماران و در بیماران چاق با $P < 0/01$ به طور معنی داری افزایش داشت ولی این اختلاف در بیماران غیرچاق مشاهده نگردید. مقدار HDL-C به طور معنی داری در کل بیماران در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داد ($P < 0/01$). اختلاف معنی داری در کلسترول و LDL-C بیماران در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نگردید. بین انسولین ناشتا و تستوسترون با افزایش تری‌گلیسرید و کاهش HDL-C رابطه معنی داری در افراد مورد مطالعه مشاهده شد ($P < 0/05$). نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که در بیماران مبتلا به هیرسوتیسم ایدیوپاتیک اختلال در متابولیسم کربوهیدرات و لیپید همراه با مقاومت انسولین وجود دارد که جهت درک مکانیزم آن احتیاج به مطالعات بیشتری است.

واژه‌های کلیدی: هیرسوتیسم ایدیوپاتیک، گلوکز، انسولین، لیپیدها، هورمون‌های جنسی

مقدمه

هیرسوتیسم، اختلال شایعی است که باعث مراجعه خانم‌ها به متخصصین پوست، غدد داخلی و زنان و مامایی می‌شود و هیراندروژنیسم از اختلالات اندوکرینی شناخته شده در این بیماران می‌باشد (۶). امروزه اختلالات متابولیکی ناشی از هیراندروژنیسم از نظر سلامتی بیشتر از مسأله رشد موهای ناخواسته و زیبایی مورد توجه محققین قرار گرفته است به طوری که عدم تحمل کربوهیدرات، مقاومت انسولین، هیپرتانسیون و نشووناسم اندومتروپستان از عوارض شایع در زنان هیراندروژنیک می‌باشند (۱۲). هیرانسولینمی و تا حدودی مقاومت انسولین در زنان هیراندروژنیک مورد تأیید محققین مختلف قرار گرفته است (۳،۴). در این بین میزان تغییرات متابولیسم لیپید نیز گزارش شده است.

اطلاعات حاصل از مطالعات مختلف نشان می‌دهد که اندروژن‌ها بر متابولیسم لیپیدها اثر دارند، به طوری که تجویز اندروژن در مردان یا زنان باعث کاهش HDL-C می‌شود (۵). انسولین نیز نقش عمده‌ای در سنتز لیپیدهای کبدی دارد (۷). در تعداد زیادی از بیماران افزایش سطح انسولین در حالت ناشتا با افزایش تری‌گلیسرید و کاهش HDL-C ارتباط داشته است. مطالعات قبلی نشان داده است که در زنان مبتلا به هیرسوتیسم با تخمدان پلی‌سیستیک (PCO) که اغلب با هیراندروژنیسم همراه است غلظت تری‌گلیسرید افزایش و HDL-C کاهش پیدا می‌کند (۱۳) و این سندروم با مقاومت و افزایش غلظت انسولین همراه می‌باشد. از آن جایی که مطالعات فوق در افراد هیرسوتیسم ایدیوپاتی (IH) به ندرت صورت گرفته است و نتایج به دست آمده پراکنده و انسجام نیافته‌اند، لذا در این بررسی سعی شده است تا اختلال در تحمل گلوکز، متابولیسم لیپیدها و سطح انسولین، همراه با بررسی فامیلی دیابت و ارتباط آن‌ها با یکدیگر و سطح اندروژن‌ها از نظر آماری در بیماران هیرسوتیسم ایدیوپاتی مورد مطالعه قرار گیرند.

روش کار

افراد مورد مطالعه: در این مطالعه ۹۳ بیمار مبتلا به هیرسوتیسم که به بخش پوست بیمارستان هفتم تیر تبریز و انستیتوهای زیبایی مختلف جهت الکترولیز مراجعه کرده بودند و ۷۰ نفر کنترل منفی که از نظر وزن، سن، جنس با افراد بیمار یکسان بودند و مبتلا به هیرسوتیسم، آکنه و دیابت نبودند، از نظر فاکتورهای متابولیکی، هورمون‌های استروئیدی، گونادوتروپین‌ها و انسولین مورد بررسی قرار گرفتند. افراد بیمار

با توجه به جدول فریمن - گالوی (Ferriman-Gallway) (۱۰) از نظر شدت هیرسوتیسم درجه بالاتر از ۸ را داشتند و از نظر سلامتی مشکلی به غیر از هیرسوتیسم نداشته و دارای تغذیه خاصی نبودند. بیماران از ۶ ماه قبل از مطالعه هیچ داروی شناخته شده‌ای که بر اعمال هیپوفیز - گنادها اثر بگذارد و یا بر روی متابولیسم لیپید مؤثر باشد استفاده نکرده بودند. هیچ یک از بیماران سیگاری نبوده و فشار خون سیستولیک بالاتر از ۱۴۰ mmHg و دیاستولیک بیش از ۹۰ mmHg نداشتند.

تمامی بیماران از نظر کیست تخمدانی، PCO و هیپرپلازی، توسط اولتراسونوگرافی مورد بررسی قرار گرفتند و شرح حال دقیق قبل از نمونه‌گیری از بیماران گرفته شد.

زنان مبتلا به هیرسوتیسم از نظر چاقی بر اساس BMI (Body Mass Index) به دو دسته چاق و غیر چاق تقسیم شدند که در این بررسی بیماران با BMI بیش از ۲۵ Kg/m² چاق در نظر گرفته شدند که ۳۲ نفر از ۹۲ فرد مبتلا به هیرسوتیسم را تشکیل می‌دادند.

نمونه‌گیری: از افراد بیمار و گروه کنترل در حالت ناشتا و بین ساعات ۸ تا ۱۱ صبح نمونه‌گیری به عمل آورده شد. جهت تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) نمونه‌گیری در چهار مرحله ناشتا و ۶۰ دقیقه، ۱۲۰ دقیقه و ۱۸۰ دقیقه پس از مصرف گلوکز خوراکی صورت گرفت. میزان گلوکز مصرفی با توجه به وزن بدن (یک گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) تعیین گردید. ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودن قبل از نمونه‌گیری (به منظور اندازه‌گیری تری‌گلیسرید) در نظر گرفته شد.

جهت بررسی هورمون‌های گنادوتروپین در صورت امکان از بیماران در دو فاز Midcycle و لوتئال نمونه‌گیری به عمل آمد. نمونه‌های گرفته شده بلافاصله جهت اندازه‌گیری گلوکز، تری‌گلیسرید، کلسترول، HDL-C، LDL-C مورد آزمایش قرار گرفته بقیه سرم‌ها جهت اندازه‌گیری هورمون‌های مورد مطالعه حداکثر به مدت ۲ ماه در ۲۰°C- نگهداری شدند. برای انجام آزمایش‌های قند و تری‌گلیسرید از کیت‌های انزیماتیک شرکت من (Man) و برای کلسترول، HDL-C و LDL-C، از کیت‌های شرکت راندوکس (Randox) استفاده گردید. آزمایش‌های هورمون‌های استروئیدی شامل تستوسترون توتال، دی‌هیدرواپی‌آندوسترون (DHEAS)، استروژن، پروژسترون، LH، FSH، پرولاکتین و انسولین به روش رادیوایمنواسی (RIA) با استفاده از کیت‌های امرشام (Amersham) انجام گرفت. بررسی آماری نتایج با استفاده از آزمون تی (t) و ضریب همبستگی پیرسون (Pearson) صورت گرفت.

نتایج

جهت بررسی ارتباط مقاومت انسولین و در نهایت اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها با هیپراندریسم و هیرسوتیسم، سابقه فامیلی بیماران مبتلا به هیرسوتیسم از نظر دیابت و هیرسوتیسم مورد مطالعه قرار گرفت و همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، هیرسوتیسم و دیابت در وابستگان درجه یک و دو بیماران مورد مطالعه به ترتیب ۵۷٪ و ۴۳٪ بود که می‌تواند نشانگر زمینه ژنتیکی اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها و ارتباط آن با هیرسوتیسم در این بیماران باشد. در ارتباط با هورمون‌های مورد مطالعه بین افراد بیمار و کنترل تنها اختلاف معنی‌دار در تستوسترون تام ($P < 0.01$) و DHEAS ($P < 0.05$) مشاهده گردید (جدول ۲). اگرچه غلظت گلوکز و انسولین ناشتا در افراد بیمار در مقایسه

با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان نداد، با وجود این طی OGTT، میزان گلوکز یک ساعت، دو ساعت و سه ساعت بعد از مصرف گلوکز به طور معنی‌داری در افراد هیرسوتیسم غیر چاق و کل بیماران به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد ولی در بیماران هیرسوتیسم چاق اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید (نمودار ۱).

همان طور که در همین نمودار نشان داده شده است اگر چه انسولین ناشتای بیماران اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نداشت ولی در کل پاسخ انسولین بیماران در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نشان داد ($P < 0.01$).

علی‌رغم عدم اختلاف معنی‌دار بین کلسترول تام و HDL-C بیماران و گروه کنترل کاهش معنی‌داری در HDL-C بیماران هیرسوتیسم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. میزان

جدول ۱: وضعیت هیرسوتیسم و دیابت در وابستگان درجه ۱ و درجه ۲ بیماران

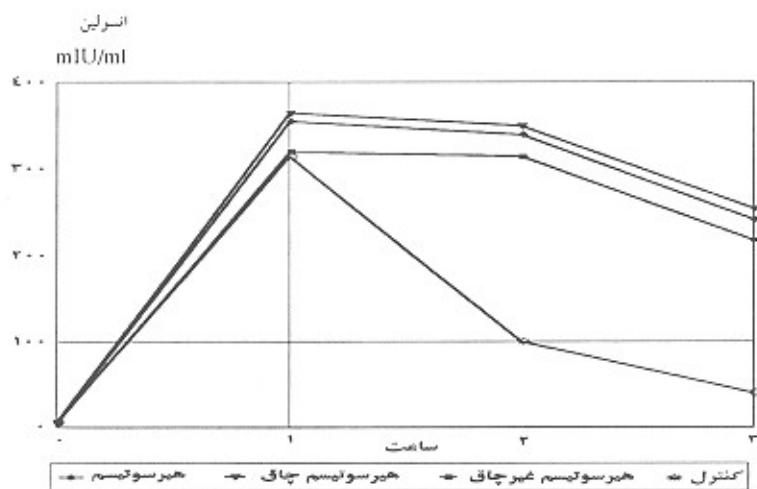
سابقه فامیلی	نتایج	تعداد	درصد
هیرسوتیسم	مثبت	۵۲	۵۷٪
	منفی	۴۰	۴۳٪
دیابت	مثبت	۴۰	۴۳٪
	منفی	۵۲	۵۷٪

جدول ۲: مقایسه میانگین میزان برخی از هورمون‌ها بین دو گروه بیمار و کنترل

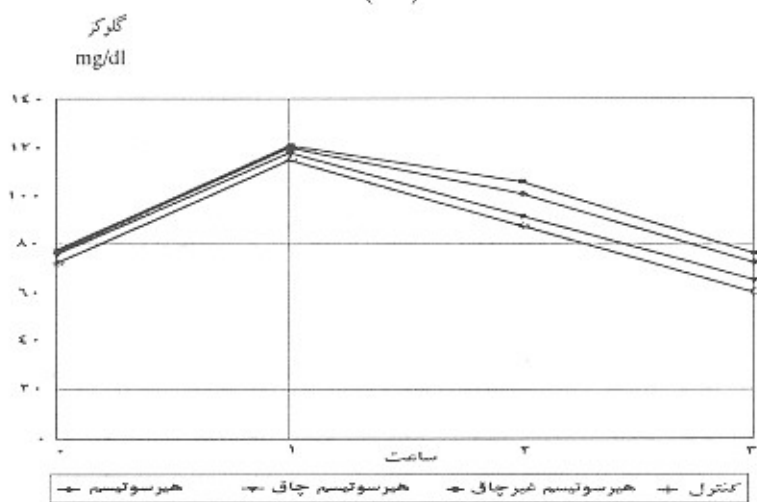
P	t-test	گروه کنترل n=۱۵		بیماران هیرسوتیسم n=۴۷		TESTS
		±SD	mean	±SD	mean	
ns	۱/۲۳	۵/۳	۸/۱	۱۵/۹	۱۳/۲	LH (mlu/ml)
ns	۱/۲۷	۳/۱	۸/۱	۳/۹	۹/۳	FSH (mlu/ml)
ns	۱/۰۷	۳۳/۴	۶۴/۹	۲۹/۱	۷۰/۱	استرادیول (ng/ml)
ns	۱/۱	۸/۷۶	۱۶/۹	۹/۹۶	۱۸/۶	پروژسترون* (ng/ml)
$P < 0.01$	۲/۵۵	۰/۴۸	۰/۶۷	۰/۵۹	۰/۹	تستوسترون توتال (ng/ml)
$P < 0.05$	۱/۸	۱۸۶۹	۲۹۶۳	۱۷۳۷/۲	۳۴۷۸	DHEAS (ng/ml)
ns**	۱/۲۸	۶/۹	۱۲/۶	۸/۵۷	۱۴/۳	پرولاکتین (ng/ml)

* نمونه‌های پروژسترون مربوط به فاز لوتال می‌باشد.

** از نظر آماری معنی‌دار نیست.

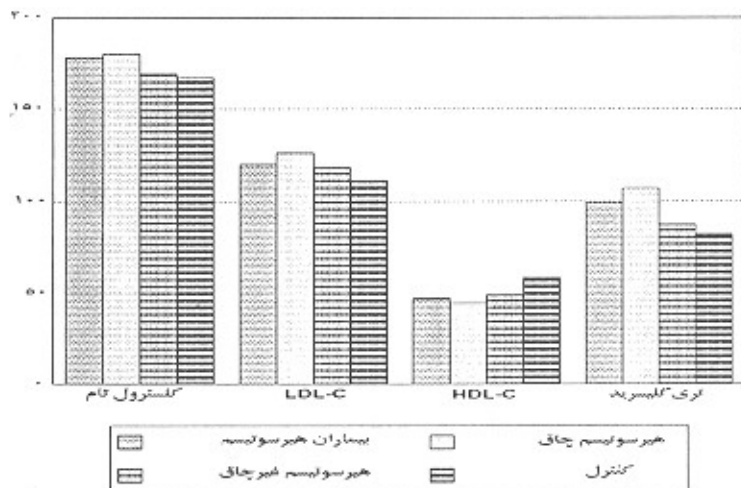


(الف)



(ب)

نمودار ۱: مقایسه میانگین انسولین (الف) و گلوکز (ب) در اثناء تست تحمل گلوکز در گروه بیمار و گروه کنترل



نمودار ۲: مقایسه غلظت کلسترول تام، LDL-C و HDL-C و تری‌گلیسرید در بیماران هیپرسوتیمم و گروه کنترل

از آن جایی که تجویز اندروژن در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک تغییری در مقاومت انسولینی ایجاد نمی کند (۱) و از طرفی تجویز انسولین به این زنان یا زنان سالم موجب افزایش اندرواستانديون و دی هیدرواپی اندوسترون (DHEA) می شود (۸)، لذا با توجه به افزایش انسولین در بیماران مورد بررسی می توانیم هیپرانسولینمی را یکی از علل هیپراندرروژنی بدانیم که عمدتاً بر روی تخمدانها اثر می گذارد تا بر روی غده آدرنال، به طوری که افزایش تولید DHEA در اثر انفوزیون انسولین در زنان بدون تخمدان ۸۰٪ کمتر از زنان دارای تخمدانهای سالم بوده و نشان دهنده این امر است که تخمدانها هدف اصلی انسولین می باشند (۹).

اگر چه افزایش در تری گلیسرید و VLDL-C را بیشتر در بیماران چاق مشاهده کردیم ولی کاهش HDL-C در تمام بیماران بدون توجه به وزن بدن مشاهده گردید.

با وجود این که کلسترول افزایش معنی داری را در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل نشان نداد ولی نسبت کلسترول در بیماران به طور معنی داری افزایش داشت. که می توان نتیجه گرفت هیپراندرروژنی در زنان به یک الگوی مردانه در غلظت لیپید و لیپوپروتئین منجر می گردد. آزمایشات انجام یافته در بیماران ما نشان داد که غلظت تری گلیسرید به طور مستقیم و غلظت HDL-C به طور معکوس با میزان انسولین ناشتا رابطه معنی داری ($P < 0.05$) دارد ولی با سطح انسولین دو ساعته چنین رابطه ای مشاهده نگردید. به طور کلی تغییرات لیپیدی در زنان هیپراندرروژنیک ممکن است نتیجه ای از اثرات مستقل انسولین و اندروژن ها باشد، به طوری که مهار تستوسترون و استروژن پلازما به وسیله آگونیست GnRh در زنان هیرسوت تغییری در مقاومت نسبت به انسولین به وجود نمی آورد و اختلال در متابولیسم لیپیدها به علت مقاومت انسولین همچنان باقی می ماند که نشان دهنده اثر مستقل انسولین بر روی متابولیسم لیپیدها است (۱۲). علاوه بر این پس از تعدیل انسولین، میزان لیپیدها با تستوسترون آزاد ارتباط داشت که می توان نتیجه گرفت اندروژن ها به طور مستقل با اختلال لیپوپروتئینها مربوط می باشند (۱۴). در بیماران مورد مطالعه ما نیز بین تستوسترون تام با افزایش تری گلیسرید و کاهش HDL-C رابطه معنی داری مشاهده گردید.

همان طور که نتایج این مطالعه نشان می دهند اختلاف معنی داری بین سطح کلسترول تام و LDL در افراد مبتلا به هیرسوتیسم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نمی شود. با توجه به سن پایین بیماران مورد مطالعه ما و تأثیر عوامل دیگری غیر از

تری گلیسرید در کل بیماران و بیماران چاق در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری با $P < 0.01$ نشان داد ولی این اختلاف در بیماران غیر چاق در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد (نمودار ۲).

آزمون آماری رگرسیون نشان داد که رابطه بین میزان انسولین ناشتا و افزایش تری گلیسرید و کاهش HDL-C به ترتیب برابر $r = 0.166$ و $r = 0.188$ بوده و رابطه بین میزان تستوسترون با میزان افزایش تری گلیسرید و کاهش HDL-C به ترتیب برابر با $r = 0.194$ و $r = 0.176$ می باشد (جدول ۳).

جدول ۳: ارتباط بین غلظت انسولین ناشتا، انسولین دو ساعته و تستوسترون با HDL-C و تری گلیسرید

تری گلیسرید	HDL-C	
$r = 0.188$ $P < 0.05$	$r = 0.166$ $P < 0.05$	انسولین ناشتا
ns	ns	انسولین دو ساعته
$r = 0.194$ $P < 0.05$	$r = 0.176$ $P < 0.05$	تستوسترون

بحث

علی رغم طبیعی بودن قند خون ناشتا در بیماران مبتلا به هیرسوتیسم، اختلاف معنی داری در قند خون یک ساعته و دو ساعته و سه ساعته در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید. پاسخ انسولین به گلوکز خوراکی به طور قابل توجهی در این بیماران نه تنها در بیماران چاق بلکه در افراد هیرسوت غیر چاق نیز در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود. نتایج به دست آمده اختلال در تحمل گلوکز خوراکی و مقاومت به انسولین را در بیماران مبتلا به هیرسوتیسم نشان داد. شدیدتر بودن عدم تحمل گلوکز در بیماران هیرسوت غیر چاق در مقایسه با بیماران چاق و نیز بالا بودن پاسخ انسولین به گلوکز خوراکی در بیماران غیر چاق مبتلا به هیرسوتیسم در مقایسه با افراد کنترل می تواند ناشی از این امر باشد که عوامل دیگری غیر از مسأله چاقی در اختلال تحمل گلوکز خوراکی و مقاومت به انسولین یا کاهش حساسیت به انسولین دخالت دارند. با توجه به این که در وابستگان درجه یک و دو ۴۳٪ از بیماران سابقه دیابت وجود داشت لذا لازم است شدت عدم تحمل به گلوکز در افرادی که با علائم هیرسوتیسم به پزشک مراجعه می کنند مورد بررسی دقیق قرار گیرد.

تبدیل محیطی آندرواستاندیون به وجود بیاید (۱۱) و نیز بخشی از تستوسترون طی کاتابولیسم به آندرواستاندیون تبدیل می‌شود (۲)، لذا لازم است جهت هر چه بهتر نشان دادن وضعیت اندروژنی هم‌زمان با اندازه‌گیری میزان تستوسترون تام در این بیماران میزان تستوسترون آزاد، گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های جنسی و آندرواستاندیون نیز اندازه‌گیری شود.

با توجه به اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، لیپید در این بیماران که ممکن است سبب عوارض ثانویه از جمله اترواسکلروز شود لازم می‌دانیم در بیماران مبتلا به هیرسوتیسم مراجعه‌کننده به پزشک همراه با درخواست بررسی سطح هورمونی اختلالات متابولیسمی کربوهیدرات‌ها و لیپیدها نیز مورد ارزیابی قرار گیرند.

انسولین و اندروژن‌ها بر متابولیسم لیپیدها، از جمله هورمون‌های استروئیدی دیگر، نظیر استروژن و پروژسترون هر چند که اختلاف معنی‌داری در سطح این هورمون‌ها نیز مشاهده نگردید و هورمون‌های تیروئیدی که در این بیماران مورد سنجش قرار نگرفتند و می‌توانند بر روی متابولیسم کلسترول تأثیر داشته باشند، لازم است این موارد به خصوص در ارتباط با سن بیماران مورد مطالعه قرار گیرند. زیرا در بیماران مسن‌تر سطح کلسترول تام بالاتر بود. اگر چه در اکثر بیماران مورد مطالعه میزان تستوسترون بالاتر از میزان آن در افراد کنترل بود ولی اندازه‌گیری تستوسترون تام به تنهایی نشان‌دهنده اختلالات اندروژنی در این بیماران نخواهد بود، زیرا آن چه مسلم است اثر اندروژنی بیشتر توسط تستوسترون آزاد اعمال می‌شود. از طرف دیگر از آن جایی که تستوسترون ممکن است در خارج از تخمدان و آدرنال در اثر

Summary

Oral Glucose Tolerance Test, Blood Insulin Level and Lipids Metabolism in Women with Idiopathic Hirsutism

AA. Abolfathi, PhD¹; I. Keymaram, PhD²; and E. Khodaiani, MD³

1. Associate Professor of Biochemistry, 3. Associate Professor of Dermatology, Tabriz University of Medical Sciences and Health Services, Tabriz, Iran, 2. Medical Laboratory Technologist

It is becoming apparent that in patients with hirsutism, metabolic aberrations are of greater health importance rather than unwanted hair growth. In this respect, evaluation of carbohydrate and lipid metabolism was carried out on a group of 92 women with idiopathic hirsutism (IH). These were divided into: obese and non-obese groups. Seventy healthy subjects were also taken as control group. There was no significant difference in the levels of FSH, LH, estrogen, progesteron and prolactin between IH patients and control group. But the levels of total testosterone ($P < 0.01$) and DHEA ($P < 0.05$) was significantly increased in the IH patients as compared with the control group. The glucose tolerance test and insulin response to the oral glucose as well as concentration of triglycerides was increased in the IH patients. In non-obese IH (NOIH) group the glucose tolerance was significantly higher than that of the obese IH (OIH) group. The insulin response to oral glucose was higher in the OIH group as compared with the NOIH group. HDL-C level was significantly declined in the IH patients ($P < 0.01$), but the levels of LDL-C and total cholesterol had no significant differences between patients and control group. Fasting blood insulin and total testosterone was correlated with increased triglycerides and decreased HDL-C ($P < 0.05$). Based on these results further investigations are recommended to find the involved mechanisms in metabolic aberrations in patients with idiopathic hirsutism.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1999; 6(1): 1-7

Key Words: Idiopathic hirsutism, Insulin, Glucose, Lipids, Sex hormones

References

1. Barbieri RL, Smith S and Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988; 50(2): 197-212.
2. Baulieu EE and Kelly PA: Hormones from molecules to disease. 1st. ed. Hermann publisher., 1990; pp 390-403.
3. Cotrozzi G, Matteini M, Relli P and Lazzari T. Hyperinsulinism and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome: a verification using oral glucose, iv, glucose and tolbutamide. *Acta Diabetol* 1983; 20(2): 135-142.
4. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, *et al*. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65(3): 499-507.
5. Haffner SM, Kushwaha RS, Foster DM, *et al*. Studies on the metabolic mechanism of reduced high density lipoproteins during anabolic steroid therapy. *Metabolism Clin Exp* 1983; 32(4): 413-420.
6. Kvedar JC, Gibson M and Krusinski PA. Hirsutism: Evaluation and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12(2): 215-225.
7. Olefsky JM, Farquhar JW and Reaven GM. Reappraisal of the roles of insulin in hypertriglyceridemia. *AMJ Med* 1974; 57(4): 551-560.
8. Stuart CA, Prince MJ, Peters EJ and Myer WJ. Hyperinsulinemia and hyperandrogenemia: *In vivo* androgen response to insulin infusion. *Obstet Gynecol* 1987; 69(6): 921-925.
9. Stuart CA and Nagamani M. Insulin infusion acutely augments ovarian androgen production in normal women. *Fertil Steril* 1990; 54(5): 788-792.
10. Tremblay RR. Compromise in the treatment of hirsutism with flutamid. *In vivo* 1993; 7(6A): 549-551.
11. Wada K, Imai A, Itoh T, *et al*. Endocrine Features in eutestosteronemic women with P.C.O. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37(2): 106-109.
12. Wild RA. Lipid metabolism and hyperandrogenism. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(4): 864-871.
13. Wild RA and Bartholomew MJ. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *AMJ Obstet Gynecol* 1988; 159(2): 423-427.
14. Wild RA, Applebaum-Bowden D, Demers LM, *et al*. Lipoprotein lipids in women with androgen excess: Independent associations with increased insulin and androgen. *Clin Chem* 1990; 36(2): 283-289.