

Article original

## Le syndrome des ovaires micropolykystiques chez les femmes infertiles à Cotonou : résultats de la prise en charge de 74 cas

J. L. Dénakpo,<sup>1</sup> A. Kérékou,<sup>2</sup> V. Tognifodé,<sup>1</sup> M. Houéto,<sup>1</sup> D. Komongui,<sup>1</sup> D. Amoussou-Guénou,<sup>2</sup> F. Djrolo,<sup>2</sup> et R. X. Perrin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hôpital de la mère et de l'enfant Lagune, 01 BP 107 Cotonou, Bénin

<sup>2</sup>Service d'endocrinologie et des maladies métaboliques du centre national hospitalier et universitaire de Cotonou, Bénin

Adresser la correspondance à J. Dénakpo, justindenakpo@hotmail.com

Reçu le 27 novembre 2011 ; accepté le 26 décembre 2011

**Résumé** Le but de l'étude est de déterminer les éléments du diagnostic du syndrome des ovaires micropolykystiques chez les femmes infertiles à Cotonou, analyser les modalités du traitement et établir le pronostic. C'est une étude prospective, longitudinale à but descriptif et analytique sur une période de 12 mois, du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2010. Elle a porté sur des femmes suivies pour infertilité et répondant aux critères PCOS (polycystic ovary syndrome). Les principaux signes cliniques étaient la spanioménorrhée 61 sur 74, l'hirsutisme et l'acné dans les mêmes proportions 35 sur 74. Les critères échographiques ont été retrouvés chez toutes les patientes. Le taux de testostérone était élevé chez 55 sur 60. Les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été observées par toutes les patientes. La metformine a été utilisée chez 50 sur 74. Aucune patiente n'a bénéficié du « drilling » ovarien. Le cycle menstruel a été régularisé dans 34 cas, 15 grossesses ont été enregistrées.

**Mots Clés** ovaires micropolykystiques ; diagnostic ; traitement ; pronostic

### 1 Introduction

En 1935, Stein et Leventhal ont publié pour la première fois le cas de 7 femmes atteintes d'aménorrhée, d'hirsutisme, d'obésité et présentant un aspect ovarien particulier, à cortex épais et blanc nacré, parsemé de petits follicules [21]. Cette symptomatologie correspond au syndrome des ovaires micropolykystiques (SOMPK), dont la base physiopathologique est l'hyperandrogénie [6]. La prévalence globale du syndrome des ovaires micropolykystiques est de 5 à 10% [13, 18]. Outre son impact sur la fertilité ce syndrome peut être responsable d'intolérance aux hydrates de carbone ou de morbidité vasculaire [3, 10, 17]. Après plusieurs décennies, la physiopathologie et la prise en charge du SOMPK se sont améliorées. Mais les critères diagnostiques manquaient de précision. Face à cette situation une conférence de consensus tenue à Rotterdam en 2003 a défini les critères diagnostiques du SOMPK [12]. Toutefois des controverses

persistent autour de ce consensus. Cette étude est la première réalisée au Bénin sur le SOMPK. Les objectifs étaient de déterminer les caractéristiques cliniques et paracliniques de la maladie chez la femme infertile à Cotonou, analyser les modalités du traitement et établir le pronostic.

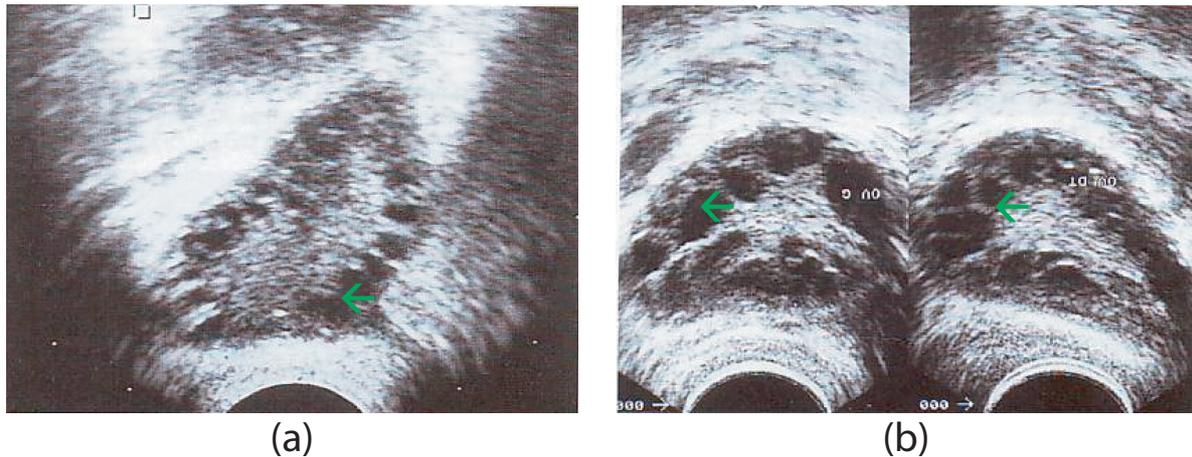
### 2 Patientes et méthode

C'est une étude prospective, longitudinale, à but descriptif et analytique sur une période de 12 mois allant du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2010. Elle a porté sur une population de femmes en âge de procréer vues en consultation pendant la période d'étude dans 3 cliniques de la ville de Cotonou. Les patientes suivies pour infertilité et répondant aux critères PCOS (polycystic ovary syndrome), ont été incluses dans l'étude. Ces critères ont été définis par la conférence de consensus de Rotterdam en 2003 [12]. C'est l'association d'au moins 2 des 3 critères suivants :

- une oligo ovulation ou anovulation dont la traduction clinique est la spanioménorrhée ou l'aménorrhée
- des taux élevés d'androgènes circulants et/ou des manifestations physiques d'excès d'androgènes
- des ovaires micropolykystiques à l'échographie pelvienne, plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des ovaires

Les patientes non consentantes et celles qui présentaient une spanioménorrhée d'autres causes n'ont pas été retenues dans l'étude. En dehors de l'échographie pelvienne par voie vaginale, les examens suivants ont été réalisés : les dosages hormonaux plasmatiques (testostérone, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), la glycémie, la triglycéridémie et la cholestérolémie. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé par le rapport poids sur taille au carré :

- si IMC inférieur à 18 : patiente maigre
- si IMC compris entre 18 et 25 : patiente de poids normal
- si IMC compris entre 25 et 30 : patiente en surpoids



**FIGURE 1:** (←) Aspects micropolykystiques des ovaires.

- si IMC supérieur à 30 : patiente obèse

La répartition des graisses a été appréciée : l'accumulation des graisses au niveau de la hanche est dite gynoïde. Leur répartition viscérale est dite androïde

La taille minimum de l'échantillon a été calculée par la formule de Schwartz

$$N = \frac{\alpha^2 \times p \times q}{i^2}$$

$N = (1.96)^2 \times 0,05 \times 0,95 / (0,05)^2 = 72,99$  soit 73 cas

$N$  : Taille minimum de l'échantillon.

$i$  : Précision désirée dans notre étude : 0,05.

$\alpha$  : 1.96 (Valeur exprimée pour un risque de 5%).

$p$  : Prévalence du SOMPK dans la population 5%.

$q = 1 - p = 0,95$ .

Les variables étudiées sont l'âge, les antécédents personnels médicaux, gynécologiques, obstétricaux, les antécédents familiaux, les critères diagnostiques, les modalités du traitement et le pronostic. Les données ont été collectées et consignées sur une fiche. Elles ont été saisies et analysées dans le logiciel SPSS/PC. L'analyse statistique a consisté au calcul des différentes fréquences des variables pour la description. Pour les considérations éthiques, le consentement des patientes a été obtenu et la confidentialité a été respectée.

### 3 Résultats

La fréquence du SOMPK

Sur une période de 12 mois allant du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2010, 1345 patientes ont consulté pour infertilité. Soixante quatorze répondaient aux critères PCOS. Ainsi la fréquence du SOMPK chez les femmes suivies pour infertilité était de 5,5%. Ce sont des patientes jeunes pour la plupart, dans la tranche d'âge de 26 à 35 ans, 46 /74 soit 61,76%.

**Tableau 1:** Répartition des patientes en fonction des antécédents obstétricaux.

Antécédents obstétricaux	Effectif	Fréquence (%)
<b>Gestité :</b>		
0	51	68,91
1 et plus	23	31,07
<b>Parité :</b>		
0	64	86,48
1 et plus	10	13,51
<b>FCS*</b>		
1	2	2,70
2 et plus	11	14,95

\*FCS : fausse couche spontanée.

Les antécédents des patientes

Soixante dix patientes sur 74 avaient des antécédents familiaux pathologiques. 30 cas d'hypertension artérielle familiale (40,54%), 28 cas d'obésité familiale (37,83%) et 11 cas de diabète familial (14,86%); 49 patientes avaient des antécédents personnels médicaux pathologiques dont 40 cas d'obésité (54,05%) et 8 cas d'HTA.

*Les antécédents obstétricaux des patientes sont résumés dans le tableau 1*

Cinquante et une patientes étaient nulligestes et 23 ont conçu au moins une fois. La plupart des patientes étaient des nullipares 64 sur 74 soit 86,48%.

*Les principaux signes cliniques du SOMPK à Cotonou (tableau 2)*

Les principaux signes cliniques étaient les troubles des règles, 61 cas de spanioménorrhée sur 74 et l'aménorrhée présente chez 13 patientes. Il a été retrouvé également des signes cliniques d'hyper androgénie à type d'acné et d'hirsutisme dans les mêmes proportions.

**Tableau 2:** Répartition des patientes en fonctions des signes cliniques.

Signes	Effectif	Fréquence (%)
Spanioménorrhée	61	82,43
Aménorrhée	13	17,56
Oligoménorrhée	0	0,0
Douleur pelvienne	0	0,0
Acné	35	47,29
Hirsutisme	34	45,94

**Tableau 3:** Répartition des patientes en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC).

IMC	Effectif	Fréquence (%)
IMC < 18	0	0,0
IMC (18–24)	20	27,02
IMC (25–30)	14	18,91
IMC > 30	40	54,05

**Tableau 4:** Répartition des patientes en fonction des signes biologiques.

Signes biologiques	Effectif	Fréquence (%)
<b>Testostérone :</b>		
Elevée :	55	91,66
Normale :	5	8,33
<b>FSH* :</b>		
Elevée :	44	73,33
Normale :	16	26,66
<b>LH** :</b>		
Elevée :	7	11,66
Normale :	53	88,33

\* follicle stimulating hormone.

\*\* luteinizing hormone.

#### *L'indice de masse corporelle (tableau 3)*

54 patientes sur 74 avaient un excès pondéral et se répartissent comme suit : 40 patientes obèses avec un IMC supérieur à 30 et 14 patientes en surpoids avec un IMC compris entre 25 et 30. Par ailleurs la répartition des graisses était normale de type gynoïde chez 58 patientes sur 74 et androïde chez 16 patientes.

#### *Les signes échographiques*

Les critères échographiques d'ovaires micropolykystiques (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur les ovaires) étaient présents chez toutes les patientes.

#### *Les signes biologiques (tableau 4)*

Le dosage de la testostérone n'a pu être réalisé que chez 60 patientes sur les 74. Le taux de testostérone était élevé dans 55 cas. Outre le bilan hormonal, le bilan lipidique a été fait par 60 patientes ; il était revenu normal dans tous les cas. Soixante six patientes ont honoré la glycémie ; elle était élevée dans 3 cas.

**Tableau 5:** Répartition des patientes en fonction des modalités du traitement.

Traitement	Effectif	Fréquence (%)
<b>Mesures hygiéno-diététiques :</b>		
Activité physique	54	72,97
Régime hypocalorique	54	72,97
<b>Médicaments :</b>		
Oestroprogestatifs	7	9,45
Metformine	50	67,56
Citrate de clomiphène	1	1,35
« <b>Drilling</b> » ovarien	0	0

#### *Prise en charge thérapeutique*

Les mesures hygiéno-diététiques ont été prescrites à toutes les patientes mais n'ont été observées que par 54 sur 74. La metformine a été utilisée par 50 sur 74.

#### *Pronostic*

Le pronostic était évalué après un délai minimum de 3 mois. La régularisation du cycle menstruel a été obtenue chez 34 patientes, une réduction pondérale de 5 à 16% dans 27 cas, 15 grossesses enregistrées dont 12 induites et 3 spontanées. Cinq grossesses se sont compliquées de des fausses couches spontanées.

## **4 Discussion**

### *La fréquence du SOMPK à Cotonou*

La fréquence du SOMPK dans une population de 1345 femmes suivies pour infertilité à Cotonou était de 5,50%. La fréquence du SOMPK pour la plupart des auteurs [3,10] est estimée entre 5 et 10% dans des populations infertiles, qui constituaient selon eux un important critère de sélection. Selon les experts de la conférence du « National Institute of Health (NIH) » en 1990, la prévalence du SOMPK dans la population générale est de 4 à 8% [11]. Pour certains auteurs [17], le SOMPK est la plus fréquente des endocrinopathies de la femme jeune, avec une prévalence de 6 à 10% dans la population générale.

Le SOMPK a touché toutes les tranches d'âge de notre série, avec une prédominance pour la tranche d'âge de 26 à 35 ans qui représentait à elle-seule 61,76% des patientes. La tranche d'âge des 26–35 ans représente les âges de la fertilité maximum. C'est aussi dans cette tranche d'âge que les femmes consultent le plus souvent pour désir de maternité.

### *Les caractéristiques cliniques*

Toutes les patientes avaient des troubles menstruels à type de spanioménorrhée ou d'aménorrhée. Les troubles menstruels constituent un critère diagnostique important du SOMPK. Dans la série de Carmina et al. [10], le SOMPK était responsable de plus de 70% des cas d'anovulation. Aussi, lors d'une conférence de la « National Institute of Health (NIH) » en 1990, une majorité de praticiens

s'était accordée pour définir le SOMPK comme une maladie primitive conjuguant irrégularité menstruelle et hyperandrogénie [11]. Les manifestations cliniques d'hyperandrogénie, hirsutisme et acné étaient retrouvées chez 69 patientes sur 74 soit un taux de 93,24%. La majorité des patientes étaient soit obèses 40/74, soit en surpoids 30/74. Charnvises et al. [4] avait rapporté que 50 à 70% des femmes asiatiques atteintes du SOMPK sont obèses. Pour la plupart des auteurs l'obésité n'a pas de rôle causal dans le développement du syndrome mais est plutôt la conséquence de l'insulinorésistance. Aux États-Unis, selon l'étude de Mokdad et al. [20] 30 à 70% des femmes atteintes du SOMPK sont obèses, beaucoup plus qu'en Europe. Selon les mêmes auteurs, il existe une corrélation entre l'incidence du SOMPK et l'augmentation de l'obésité aux États-Unis. Dans notre étude, l'obésité a été mesurée par l'indice de masse corporelle. Elle est gynœïde chez 58 patientes et androïde chez 16 patientes. L'obésité androïde est corrélée au risque cardio-vasculaire [2]. Elle peut être également mesurée par le tour de taille, et selon les auteurs, il faut garder un tour de taille inférieur à la moitié de sa hauteur pour rester en bonne santé. En effet le tour de taille est directement corrélé à l'insulinorésistance quel que soit l'âge, le sexe ou l'IMC [5]. Pour d'autres auteurs la mesure du tour de taille standardisé est le paramètre anthropométrique prédictif de maladie cardio-vasculaire et métabolique après l'IMC. Huit patientes sur 74 avaient une hypertension artérielle (HTA) soit un taux de 10,81%. La fréquence de l'HTA dans le SOMPK est liée à l'insulinorésistance aggravée par l'obésité. Dans la série de Eltingg et al. [3], l'HTA frappe 6% des femmes atteintes de SOMPK avec un poids normal et 11% des femmes obèses atteintes du SOMPK. Les fausses couches spontanées : 23 patientes dans l'étude ont conçu au moins une fois. 13 patientes sur les 23 ont fait au moins une fois, une fausse couche spontanée (FCS) soit un taux de 56,52% de FCS. Des études dont celles de Jakubowicz et al. [16], ont prouvé que la fréquence de FCS au 1<sup>er</sup> trimestre est supérieure à 45% mais que la responsabilité du SOMPK comme cause indépendante reste discutée. Chez les patientes obèses atteintes du SOMPK les fausses couches à répétition pourraient être liées à un facteur confondant comme l'obésité qui n'est pas l'apanage du SOMPK.

#### Les caractéristiques biologiques

Soixante patientes avaient réalisé le bilan hormonal. L'élévation du taux de testostérone a été observée chez 55 patientes soit 91,66% des cas. L'augmentation du taux de testostérone n'est pas un critère absolu du diagnostic du SOMPK. Pour Franks et al. [12], l'hyper androgénie est un élément physiopathologique essentiel mais actuellement n'est plus nécessaire au diagnostic du SOMPK.

Soixante quatre patientes sur 74 avaient réalisé le bilan lipidique. Ce bilan est revenu normal chez toutes les

patientes. Beaucoup d'auteurs ont rapporté des cas de dyslipidémie chez des patientes atteintes de SOMPK sans preuve statistique. Selon Abbott et al. [1], une hypertriglycéridémie, des taux élevés de cholestérol LDL (low density lipoprotein), et un taux faible de cholestérol HDL (high density lipoprotein) prédisposent des patientes atteintes du SOPK à une morbidité vasculaire. Dans une étude multicentrique qui a porté sur 394 patientes atteintes du SOMPK, Ehrmann et al. [9] avaient retrouvé une hypertriglycéridémie dans 32% des cas, une hypercholestérolémie HDL dans 66% des cas. La glycémie a été réalisée chez 69 patientes sur 74. Elle était élevée dans 3 cas. Dans la série de Legro et al. [19], 30 à 40% des patientes atteintes du SOMPK souffraient d'une intolérance au glucose et plus de 10% auront un diabète de type 2 à la quarantaine.

#### Aspects thérapeutiques et pronostiques

Le traitement du SOMPK est avant tout médical et fait appel à des mesures diététiques, l'activité physique et au traitement médicamenteux. Dans certains cas il peut être nécessaire de recourir à la chirurgie, c'est le « drilling » ovarien. Le régime hypocalorique et l'activité physique étaient au premier plan du traitement des patientes. Cinquante quatre patientes avaient suivi le régime hypocalorique et l'activité physique. Après un délai minimum de trois mois, une réduction pondérale de 5 à 16% a été notée chez 27 patientes, la régularisation du cycle menstruel a été obtenue chez 34 patientes et 15 grossesses ont été enregistrées. Pour Huber-Buchholz et al. [15] une réduction pondérale de 2 à 7% du poids corporel par la modification du style de vie s'accompagne en pratique d'une baisse du taux d'androgène circulant et régularise le cycle menstruel chez les patientes atteintes du SOMPK. Selon les auteurs le rétablissement de la fonction ovarienne dans 55 à 100% des cas est obtenu dans les 6 mois suivant la perte de poids. Cette mesure simple, efficace, bon marché et sans effets secondaires constitue la première ligne du traitement de la femme atteinte du SOMPK, mais l'adhésion au traitement est souvent difficile. En témoigne le nombre de femmes qui ont observé les mesures hygiéno-diététiques dans notre étude. La metformine, un biguanide antidiabétique oral est reconnu depuis plusieurs années comme le traitement médicamenteux le mieux adapté au SOMPK. Malgré son efficacité reconnue seules 50 patientes de l'étude ont accepté de faire le traitement. Associé aux mesures hygiéno-diététiques, il a contribué à la régularisation du cycle menstruel et à la survenue des grossesses. Beaucoup d'études ont fait état de l'effet bénéfique de la metformine, rétablissement de l'ovulation et réduction du taux de fausses couches spontanées sans aucune preuve statistique [15]. Douze patientes avaient été traitées par le citrate de clomiphène. L'induction de l'ovulation par le citrate de clomifène n'est pas le traitement

de première intention dans la prise en charge des femmes atteintes du SMOmPK à Cotonou. Selon Homburg et al. [14], le citrate de clomifène est capable d'induire l'ovulation et la grossesse chez la plupart des femmes non ovulantes avec 40% de grossesses. Mais ce traitement comporte des effets secondaires de toute stimulation à type de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et de survenue de grossesse multiple dans 7 à 13% des cas [7]. Aucune patiente dans notre étude n'a bénéficié du drilling ovarien. En effet le « drilling » ovarien n'est pas le traitement de première intention du SMOmPK. C'est un traitement chirurgical qui consiste à réaliser des perforations dans les ovaires. Selon Donesky et al. [8], l'ovulation a été obtenue chez 82% des 947 patientes qui ont bénéficié du « drilling » ovarien. 63% ont conçu spontanément ou après l'association de médicaments auxquels elles avaient précédemment été résistantes. Pour Charnvises et al. [4] 50% des patientes atteintes du SMOmPK et résistantes au citrate de clomifène obtiendront spontanément une grossesse dans les 6 mois après la chirurgie. Aucune patiente dans notre étude n'a été traitée par les gonadotrophines. Nous avons en effet redouté le risque d'hyperstimulation lié à l'induction de l'ovulation par les gonadotrophines sur des ovaires micropolykystiques.

## 5 Conclusion

Le syndrome des ovaires micropolykystiques est assez fréquent dans la population des femmes suivies pour infertilité à Cotonou. Mais c'est une pathologie qui reste encore mal connue par les praticiens et les patientes. Les éléments du diagnostic appelés critères PCOS étaient présents chez la plupart des patientes. Un traitement bien conduit, qui repose sur les mesures hygiéno-diététiques et la prise d'un biguanide, la Metformine, a permis d'améliorer le pronostic de la maladie, en terme de régularisation du cycle menstruel et en terme de grossesse.

## Bibliographie

- [1] D. H. Abbott, D. A. Dumesic, and S. Franks, *Developmental origin of polycystic ovary syndrome – a hypothesis*, J Endocrinol, 174 (2002), 1–5.
- [2] M. Ashwell and S. D. Hsieh, *Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity*, Int J Food Sci Nutr, 56 (2005), 303–307.
- [3] E. Carmina and R. A. Lobo, *Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women*, J Clin Endocrinol Metab, 84 (1999), 1897–1899.
- [4] K. Charnvises, S. Weerakiet, Y. Tingthanatikul, S. Wansumrith, S. Chanprasertyothin, and A. Rojanasakul, *Acanthosis nigricans: clinical predictor of abnormal glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome*, Gynecol Endocrinol, 21 (2005), 161–164.
- [5] B. D. Cox and M. Whichelow, *Ratio of waist circumference to height is better predictor of death than body mass index*, BMJ, 313 (1996), 1487.
- [6] D. Dewailly, *Physiopathology of polycystic ovary syndrome*, Ann Endocrinol, 60 (1999), 123–130.
- [7] D. Dewailly, *How many of the items in the polycystic ovary syndrome can be validated statistically?*, Fertil Steril, 85 (2006), 529; author reply 530.
- [8] B. W. Donesky and E. Y. Adashi, *Surgical ovulation induction: the role of ovarian diathermy in polycystic ovary syndrome*, Baillieres Clin Endocrinol Metab, 10 (1996), 293–309.
- [9] D. A. Ehrmann, R. L. Rosenfield, R. B. Barnes, D. F. Brigell, and Z. Sheikh, *Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess*, N Engl J Med, 327 (1992), 157–62.
- [10] M. W. Elting, T. J. Korse, P. D. Bezemer, and J. Schoemaker, *Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population*, Hum Reprod, 16 (2001), 556–560.
- [11] B. Emperauger and F. Kuttann, *Polycystic ovarian dystrophies. Diagnostic criteria and treatment*, Presse Med, 24 (1995), 863–868.
- [12] S. Franks, *Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defence of the Rotterdam criteria*, J Clin Endocrinol Metab, 91 (2006), 786–789.
- [13] R. Hart, M. Hickey, and S. Franks, *Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome*, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 18 (2004), 671–683.
- [14] R. Homburg, *The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome*, Reprod Biol Endocrinol, 1 (2003), 109.
- [15] M. M. Huber-Buchholz, D. G. Carey, and R. J. Norman, *Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone*, J Clin Endocrinol Metab, 84 (1999), 1470–1474.
- [16] D. J. Jakubowicz, M. J. Iuorno, S. Jakubowicz, K. A. Robert, and J. E. Nesler, *Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome*, J Clin Endocrinol Metab, 87 (2002), 524–529.
- [17] C. J. Kelly, A. Speirs, G. W. Gould, J. R. Petrie, H. Lyall, and J. M. Connell, *Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome*, J Clin Endocrinol Metab, 87 (2002), 742–746.
- [18] E. S. Knochenhauer, T. J. Key, M. Kahsar-Miller, W. Waggoner, L. R. Boots, and R. Azziz, *Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study*, J Clin Endocrinol Metab, 83 (1998), 3078–3082.
- [19] R. S. Legro, A. R. Kusanman, W. C. Dodson, and A. Dunaif, *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, 84 (1999), 165–169.
- [20] A. H. Mokdad, E. S. Ford, B. A. Bowman, W. H. Dietz, F. Vinicor, V. S. Bales, et al., *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001*, JAMA, 289 (2003), 76–79.
- [21] I. F. Stein and M. L. Leventhal, *Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries*, Am J Obstet Gynecol, 38 (1939), 465–473.