

Jelica Bjekić Macut¹, Ivana Božić Antić²,
Danijela Vojnović Milutinović³, Olivera Stanojlović^{4, 5},
Zoran Andrić¹, Dušan Ilić² i Đuro Macut^{2, 5*}

GOJAZNOST I REPRODUKTIVNA FUNKCIJA ŽENE – MEHANIZMI NASTANKA I TERAPIJSKE IMPLIKACIJE

Sažeta: Gojaznost se danas smatra uzrokom nastanka kardiovaskularne bolesti, tipa 2 dijabetesa, osteoartritisa, maligniteta, ali i faktorom koji doprinosi nastanku reproduktivnih poremećaja i problema plodnosti. Postoji povećan relativni rizik za nastanak anovulatornog infertiliteta u žena sa izraženom gojaznošću i produženo vreme do koncepcije. U žena u reproduktivnom periodu gojaznost je povezana sa povećanim rizikom za nastanak hiperandrogenizma i anovulacije, kao što je slučaj u sindromu policističnih jajnika (PCOS) kao najčešćem hiperandrogenom poremećaju. Postoji veliki broj dokaza u prilog postojanja bliskog odnosa adipokina, gojaznosti, metaboličkog sindroma i reproduktivnih posledica. Redukcija težine za 5–10% dovodi do poboljšanja u kliničkim, metaboličkim i reproduktivnim karakteristikama, kao što je slučaj u žena sa PCOS. Primena insulinskih senzitivizatora vodi sniženju hiperinsulinemije, insulinske rezistencije, uspostavljanju normalne menstrualne cikličnosti i ovulacije kod značajnog broja žena sa PCOS. Gojaznost može uticati na stimulaciju ovulacije njenim produžavanjem, povećanjem doze gonadotropina, incidence folikularne asinhronije i prekida stimulacije. Hirurško lečenje gojaznosti predstavlja alternativni vid terapije u slučaju kada ni promena načina života ni farmakoterapijske mere ne daju povoljne rezultate. Za sada ne postoji dovoljno dokaza u prilog preporuke da se barijatrijska hirurgija koristi u lečenju gojaznih žena sa PCOS.

Cljučne reči: gojaznost, reprodukcija, adipokini, sindrom policističnih jajnika, lečenje

¹ KBC Bežanijska kosa.

² Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS.

³ Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković”.

⁴ Institut za fiziologiju.

⁵ Medicinski fakultet u Beogradu.

* Autor za korespondenciju: Prof. dr Đuro Macut, Klinika za endokrinologiju KCS, dr Subotića 13, 11000 Beograd; e-mail: djmacut@gmail.com

Gojaznost se danas smatra multifaktorijalnom hroničnom bolešću koja je pretežno uzrokovana neujednačenim odnosom između energetskeg unosa, predstavljenim dnevnim unosom hrane i drugih visokoenergetskih supstanci, i energetskeg potrošnjom. Poremećaj energetskeg prometa je dalje posredovan neadekvatnim dijetarnim navikama, retkim vežbanjem i genetskom osnovom [1]. Svetska zdravstvena organizacija definisala je telesnu težinu i gojaznost kroz sledeće kategorije indeksa telesne mase (ITM, kg/m^2): neuhranjenost: <18 , normalna težina: $18.5\text{--}24.9$, povećana težina: $25\text{--}29.9$, gojaznost prvog stepena: $30.0\text{--}34.9$, gojaznost drugog stepena: $35.0\text{--}39.9$, gojaznost trećeg stepena: ≥ 40 . Gojaznost je udružena sa nastankom kardiovaskularne bolesti (KVB), dijabetes melitusa, osteoartritisa i maligniteta, kao što je karcinom kolona i endometrijuma. Međutim, sve se više prepoznaje postojanje epidemije gojaznosti koja doprinosi nastanku reproduktivnih poremećaja i problema plodnosti [2].

Gonadna osovina kontroliše reproduktivnu funkciju preko brojnih endogenih i faktora spoljne sredine koji utiču na osovinu. Još pre nekoliko decenija ukazano je da metabolički i nutritivni status utiču na aktivaciju reproduktivne osovine u pubertetu, kao i na dalje održanje reproduktivnog kapaciteta. Sa druge strane, od ranije je prepoznato postojanje veze između promene telesnog sastava i reproduktivne funkcije žene. Nastanak puberteta uslovljen je promenom telesne težine i/ili telesnog sastava [3]. Otkriće leptina se pokazalo kao moguće objašnjenje ovog kompleksnog mehanizma koji podrazumeva spregu regulacije apetita i energetskeg prometa u aktivaciji gonadne osovine kod inicijacije puberteta [4, 5].

Uticao gojaznosti na plodnost

Pokazano je da gojaznost u žena povećava vremenski period do koncepcije [6]. Relativni rizik za anovulatorni infertilitet iznosi 2.7 kod žena sa ITM $\geq 32 \text{ kg}/\text{m}^2$ u dobi od 18 godina, dok se kod ovulatornih ali supfertilnih žena šansa za spontanu koncepciju smanjuje za 5% za svaku jedinicu povećanja ITM [7]. Visok ITM je udružen sa povećanjem leptina u serumu i folikularnoj tečnosti, i sniženjem nivoa adiponektina. Niži adiponektin je udružen sa povećanjem cirkulišućeg insulina koji može uzrokovati hiperandrogenemiju delom preko inhibicije hepatičnog SHBG (sex hormone binding globulin). Hiperandrogenemija rezultuje u apoptozi ćelija granulose, dok periferna konverzija androgena u estrogene u masnom tkivu inhibiše sekreciju gonadotropina [8].

Pored uticaja na ovarijalnu funkciju, gojaznost može uticati i na neuroendokrine funkcije, čime se ukupno smanjuje mogućnost ovulacije i oplodjenja u inače zdravih žena. Gojaznost može uticati na reproduktivnu funkciju rano u životu, bilo tokom ili posle puberteta. Tako je gojaznost povezana sa povećanim rizikom za nastanak hiperandrogenizma i anovulacije u žena reproduktivnog doba, što je glavna karak-

teristika u sindromu policističnih jajnika (PCOS) kao najčešćeg hiperandrogenog poremećaja [9].

Porast telesne težine i mase masnog tkiva udružena je sa poremećajem balansa polnih hormona u plodnih žena. Promene obuhvataju estrogene, androgene i SHBG. Nivo SHBG regulisan je estrogenima, jodotironinima i hormonom rasta kao stimulatorima, i androgenima i insulinom kao inhibitorima. Žene sa abdominalnim tipom gojaznosti imaju niže koncentracije SHBG, što je povezano sa inhibitornim kapacitetom visokih vrednosti insulina na sintezu SHBG u jetri. Zbog većeg smanjenja koncentracije SHBG u žena sa centralnim tipom gojaznosti, frakcija slobodnog testosterona teži da bude veća u odnosu na žene sa perifernim tipom gojaznosti što uzrokuje stanje takozvanog funkcionalnog hiperandrogenizma. Sa druge strane, smanjena koncentracija SHBG može voditi povećanoj estrogenizaciji u gojaznih žena i biti važna u zaštiti od razvoja fenotipa abdominalne gojaznosti i u plodnih i u postmenopausalnih žena [10].

Krajnji produkti glikozilacije (advanced glycation end products, AGEs) smatraju se mogućim posrednicima u nastanku nekoliko bolesti i stanja, kao što su tip 2 dijabetes melitusa (T2DM), gojaznost, metabolički sindrom (MetS), KVB, starenje, inflamacija, neurodegenerativne bolesti i reprodukcija [11, 12]. Sistem AGE-RAGE (receptor za AGE) uključen je u patogenezu multiplih metaboličkih bolesti, i odnedavno PCOS i infertiliteta. Istraživanje sistema bilo je usmereno na animalne modele PCOS, a nalazi su ukazivali na hormonski poremećaj i disfunkciju granulosa ćelija. In vitro primena AGEs, koji su povišeni u serumu žena sa PCOS, ispoljava direktan efekat na ćelije granulose čineći ih da se ponašaju slično kao kod žena sa PCOS [13].

Adipokini u gojaznosti, metaboličkom sindromu i reprodukciji

Centralni tip gojaznosti i insulinska reistencija su glavni faktori rizika za razvoj MetS. Kompleksni mehanizmi koji povezuju postojanje viška masnog tkiva sa MetS nisu u potpunosti poznati ali se smatra da adipokini imaju važnu ulogu u razvoju MetS [14]. Smatra se da je insulinska rezistencija izazvana akumulacijom slobodnih masnih kiselina u jetri koje su oslobođene iz visceralne masti gojaznih osoba usled stalne hiperinsulinemije [15]. Takođe se smatra da disfunkcionalna regulacija adipokina može imati važnu ulogu u objašnjenju insulinske rezistencije u gojaznih osoba. Adipokini se najviše sintetišu u supkutanom masnom tkivu i smatra se da bi povećana produkcija citokina od strane visceralne masti predstavljala mehanizam kojim se inhibira supkutana produkcija adipokina.

Smatra se da neki od adipokina imaju ključnu ulogu u razvoju i evoluciji MetS. Leptin ispoljava efekte na hipotalamičku regulaciju apetita, a takođe ima ulogu u regulaciji potrošnje energije i metabolizma glukoze. Selektivna leptinska rezistencija može biti mehanizam koji povezuje povećanje masnog tkiva i nastanak metaboličkog

sindroma [16]. Adiponektin deluje preko sistema AMP kinaze, što dovodi do stvaranja ćelijskog azot-monoksida (NO), povećane oksidacije masti i inhibicije inflamacije. Sniženje adiponektina u gojznosti uzrokovano je insulinskom rezistencijom i hiperinsulinemijom [17]. Prevalenca MetS je u direktnoj vezi sa prevalencom gojznosti, i sa velikom učestalošću se javlja i kod žena sa PCOS [18, 19]. U PCOS povišene vrednosti androgena mogu uticati na produkciju adipokina i na taj način povećati prevalencu i kardiovaskularne efekte metaboličkog sindroma. Adiponektin je u obrnutoj korelaciji sa vrednostima slobodnog testosterona u žena sa PCOS. Androgeni su u pozitivnoj vezi sa vrednostima TNF- α i IL-18 u cirkulaciji, i utiču na aktivaciju makrofaga da sekretuju citokine. Veza između androgena i inflamacije je složena i može delom zavisiti od efekata dejstva androgena na masno tkivo [20].

Gojznost i kvalitet oocita

Sama gojznost povećava rizik od neplodnosti, pre svega zbog ovulatorne disfunkcije i udruženosti sa negativnim reproduktivnim ishodima (Tabela 1).

Tabela 1. Metabolički i reproduktivni poremećaji u gojznosti i PCOS

	Prevalenca	Efekat na fertilitet	Metabolički sindrom	Mehanizam	Potencijalno lečenje
PCOS	5–8% žena reproduktivnog doba	Anovulacija	30–75% gojaznih, 30–40% IGT	1. hiperinsulinemija 2. hiperandrogenizam koji vodi amenoreji / infertilitetu	1. Redukcija težine / fizička aktivnost 2. Insulinski senzitivizatori 3. ART
Gojznost	25% žena u SAD	Anovulacija ITM > 30 kg/m ² vodi 3x većem riziku od pojave infertiliteta u poređenju sa ITM > 24 kg/m ²	IR Faktori rizika za T2DM i KVB	1. IR / insulinski eksces 2. hiperandrogenizam koji vodi amenoreji / infertilitetu	1. Redukcija težine / fizička aktivnost 2. Barijatrijska hirurgija

* ART, asistirana reproduktivna tehnika; KVB, kardiovaskularna bolest; IR, insulinska rezistencija; IGT, oštećena glukozna tolerancija; T2DM, tip 2 dijabetesa

Rizik od anovulatorne neplodnosti raste sa porastom ITM. Žene sa ITM > 30 kg/m² imaju približno tri puta veću mogućnost za anovulatornu neplodnost u poređenju sa ženama čiji je ITM < 24 kg/m² [21]. Takođe, žene sa prekomernom težinom ili gojaznošću imaju povećanu mogućnost za spontani pobačaj i mrtvorodenost u

poređenju sa ženama normalne telesne težine, kao i povećan rizik od nastanka komplikacija u trudnoći i kongenitalnih anomalija [40].

Gojaznost je povezana sa smanjenim vrednostima anti-Müller-ianskog hormona (AMH), koga sekretuju granuloza ćelije jajnika, a što može prouzrokovati smanjenje ovarijalne rezerve ili raspoloživih sekundarnih folikula u gojaznih žena. Vrednosti AMH su u pozitivnoj korelaciji sa telesnom težinom žena sa PCOS [23]. Žene sa ITM > 25 kg/m² imaju niže vrednosti progesterona lutealne faze, što ukazuje da gojaznost ima negativan efekat na funkciju žutog tela [24]. Nedavno je nađen odnos između intrafolikularnog AMH i serumskog solubilnog RAGE ukazao da AGEs mogu da imaju ulogu u inhibiciji celularne proliferacije ili poboljšanju procesa ćelijske apoptoze [13].

Direktno ispitivanje kvaliteta oocita pokazalo je da izmenjena metabolička sredina majke dovodi do nastanka poremećene mikrosredine u folikularnoj tečnosti, a samim tim i posledično slab kvalitet oocita i embriona [25]. Povećan nivo CRP u folikularnoj tečnosti gojaznih žena je od posebne važnosti, jer može ukazivati na inflamaciju i povećan oksidativni stres, što je udruženo sa smanjenim potencijalom razvoja oocita. Povećan oksidativni stres može biti dodatni mehanizam kojim gojaznost utiče na kvalitet oocita [26].

Međuzavisnost gojaznosti, infertiliteta i terapijskih mogućnosti

Lečenje gojaznosti kod žena poboljšava njihovo metaboličko i reproduktivno zdravlje u različitom stepenu. Pokazano je da kod žena sa PCOS gubitak telesne težine 5–10% dovodi do poboljšanja kliničkih karakteristika sindroma. Kod gojaznih žena sa PCOS praćenih u dužem vremenskom periodu, a koje su inicijalno bile podvrgnute dijeti i promeni stila života, praćeno je poboljšanje metaboličkih i reproduktivnih karakteristika. Pokazano je da individualni odgovor na gubitak težine može značajno varirati. Od ukupnog broja praćenih, kod 48% žena nastajalo je delimično poboljšanje, dok je kod 37% žena sa PCOS nastala potpuna normalizacija karakterističnih poremećaja [27]. Higijensko-dijetetski režim tako dovodi do smanjenja ili normalizacije androgena, uspostavljanja menstrualne regularnosti i ovulacije, i ispravljanja metaboličkih poremećaja. U praćenju efekata promene telesne mase od pomoći može biti praćenje nivoa steroidnih hormona. Visok nivo androstenediona u žena sa PCOS, a koji je prisutan i posle gubitka težine, može ukazati na povećanu produkciju androgena od strane teka ćelija jajnika i/ili adrenalnih žlezda nezavisno od porasta težine ili gojaznosti [28].

Poznato je da primena insulinskih senzitivizatora dovodi do smanjenja hiperinsulinemije i insulinske rezistencije, uspostavljanja normalnog menstrualnog ciklusa i ovulacija u 30–60% žena sa PCOS [29].

Gojaznost negativno utiče i na ishod asistiranih reproduktivnih tehnika. Tako kod žena koje se leče zbog steriliteta, gojaznost može uticati na ovarijalnu stimulaciju

produžavanjem dužine stimulacije, povećavanjem doze gonadotropina, incidence asinhronije folikula i stope prekida stimulacije. Gojazne žene slabo odgovaraju na indukciju ovulacije pomoću klomifen citrata. Gojaznost i insulinska rezistencija predstavljaju prediktore supoptimalnog ishoda indukcije ovulacije pomoću gonadotropina. Ženama sa visokim ITM potrebne su veće ukupne doze FSH kako bi postigle ovulaciju. Ove žene se takođe suočavaju sa većim rizikom od prekida terapijskog ciklusa i manjom verovatnoćom za ovulaciju [30]. Međutim, drugi autori pokazuju da su u gojaznih žena sa anovulatornim infertilitetom, uprkos povećanim dozama gonadotropina i dužeg vremena do ovulacije, stope ovulacije i kliničkih trudnoća bile uporedive sa stopama kod žena normalnog ITM [31]. Slično navedenom, kod žena sa PCOS kod kojih je indukovana ovulacija klomifenom ili gonadotropinima, povećanje ITM negativno utiče na stopu ovulacije [32].

Usmeravanje lečenja u pravcu sistema AGE-RAGE može predstavljati potencijalno terapijsko polje sa mogućim ispravljanjem ovarijalne disfunkcije koja se zapaža u PCOS. Uz navedeno, postoji povećan stepen sumnje da akumulacija AGE produkata na nivou ovarijalnog folikula može pokrenuti proces ranog ovarijalnog starenja koji može biti od značaja kod infertilnih žena sa sniženom ovarijalnom rezervom. Ovo je potkrepljeno činjenicom o postojanju pozitivne korelacije između nivoa sRAGE u folikularnoj tečnosti i koncentracije AMH proteina. Moguća akumulacija AGEs u ovarijumu može se uzeti u obzir kao objašnjenje kompromitovane vaskularizacije i aktivacije odgovora na oksidativni stres kroz interakciju sa ćelijskim RAGE [33].

Hirurško lečenje gojaznosti predstavlja alternativni vid terapije u slučaju kada ni promena načina života ni farmakoterapijske mere ne daju povoljne rezultate. Za sada ne postoji dovoljno dokaza u prilog preporuke da se barijatrijska hirurgija koristi u lečenju gojaznih žena sa PCOS. Pokazano je da se barijatrijskom hirurgijom može postići potpuno izlečenje kod određenog broja žena, smanjenje hirzutizma, normalizacija vrednosti androgena, uspostavljanje normalnog menstrualnog ciklusa i ovulacije, poboljšanje insulinske senzitivnosti i stabilizacija dijabetesa i hipertenzije [34].

Napomena: Ovaj rad je podržan istraživačkim projektima 175032 i 41009 Ministarstva obrazovanja i nauke Republike Srbije.

Literatura

- [1] Marti A, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 1–8
- [2] Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obesity Rev* 2007; 8: 515–23.

- [3] Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycle: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; 185: 949–951.
- [4] Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879–884.
- [5] Macut D, Micić D, Pralong FP, Bischof P, Campana A. Is there a role for leptin in human reproduction? *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 321–326.
- [6] Law DC, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2007; 22: 414–20.
- [7] Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008;23:324-8).
- [8] Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 87–120.
- [9] Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697–738.
- [10] Yamagishi S, Nakamura K, Imaizumi T. Advanced glycation end products (AGEs) and diabetic vascular complications. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1: 93–106.
- [11] Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Patsouris E, Korkolopoulou P, Panidis D, Pawelczyk L, Papavassiliou AG, Duleba AJ. Immunohistochemical localization of advanced glycation end-products (AGEs) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries. *Histochem Cell Biol* 2007; 127: 581–589.
- [12] Merhi Z. Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction. *Hum Reprod* 2014; 29: 135–145.
- [13] Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 753–768.
- [14] Carmina E, Orio F, Palomba S et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 389–394.
- [15] Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest* 2011; 121: 2087–2093.
- [16] Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 1896–1901.
- [17] Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929–1935.
- [18] Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, Tsourdi EA, Tantanasis T, Mavromatidis G, Katsikis I. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 586–592.
- [19] Gonzales F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids* 2012; 77: 300–305.
- [20] Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 171–177.
- [21] Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 636–650.

- [22] Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E238–243.
- [23] Santoro N, Lasley B, McConnell D, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Allsworth%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15181033 et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol. Metab* 2004; 89: 2622–2631.
- [24] Robker RL, Akison LK, Bennett BD, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1533–1540.
- [25] Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 28.
- [26] Pasquali R, Gambineri A, Cavazza C et al. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 53–60.
- [27] Stener-Victorin E, Holm G, Nilsson L et al. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 95: 810–819.
- [28] Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009; 30: 1–50.
- [29] Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology – a systematic review. *Human Reproduction Update* 2007; 13: 433–444.
- [30] Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sorensen P, Helmgaard L, et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG* 2006; 113: 1195–1202.
- [31] Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 205–210.
- [32] Tatone C, Amicarelli F. The aging ovary-the poor granulosa cells. *Fertil Steril* 2013; 99: 12–17.
- [33] Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6364–6369.