

SINDROMUL HAIR-AN – EVOLUȚIE FAVORABILĂ DUPĂ UN AN DE TRATAMENT

Dr. Adela Emandi Chiriță^{1,2}, Dr. Corina Duncescu^{1,2}, Dr. Ramona Stroescu^{1,2},
Dr. Ioana Micle^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu“, Timișoara

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș“, Timișoara

REZUMAT

Introducere: Sindromul HAIR-AN este subfenotip al sindromului ovarelor polichistice și este caracterizat prin hiperandrogenism (HA), insulinorezistență (IR) și acantozis nigricans (AN), asociate cu obezitate. Nu este o boală rară. Incidența anuală la nivel mondial este estimată la aproximativ 5% dintre adolescente. Insulinorezistența nedagnosticată și netratată presupune riscuri metabolice pe termen lung, cum ar fi boala coronariană, dislipidemia și diabetul zaharat.

Scop: Prezentăm un caz de sindrom HAIR-AN la o adolescentă, cu evoluție favorabilă, după un an de tratament.

Metodă: Pacienta s-a prezentat la spital la 14 ani și 10 luni pentru obezitate, acantozis nigricans, hirsutism, acnee și menstrule neregulate. A primit recomandări pentru obezitate și tratamentul cu metformin, progesteron, ciproteron acetat și tratament topic local pentru acnee. Trimestrial s-a prezentat la control.

Rezultate: Tensiunea arterială a fost normală pentru vârstă. Analizele de laborator au arătat insulinorezistență (HOMA-IR = 6,38) și DHEAS crescut. Ecografia abdominală a relevat ovare polichistice. După 3 luni de tratament, insulinorezistența s-a redus substanțial, în timp ce hirsutismul s-a accentuat, testosteronul și DHEAS au crescut dramatic, alături de scăderea SHBG. A efectuat RMN-ul abdominal, care a infirmat prezența unei tumori suprarenale sau a unor incidentalome în abdomen. Am crescut doza metformin (2 g/zi) și a continuat consilierea pentru a îmbunătăți pierderea în greutate. După un an, IMC a scăzut cu 6,6 kg/m². Insulinorezistența și nivelurile de androgeni au scăzut până aproape de nivelurile de referință.

Concluzii: Diagnosticul precoce și tratamentul sindromului HAIR-AN poate îmbunătăți calitatea vieții pacienților și scade riscul de complicații. Pierderea în greutate are un impact major asupra parametrilor metabolici.

Cuvinte cheie: sindrom HAIR-AN, adolescentă, metformin, sindromul ovarelor polichistice

INTRODUCERE

Sindromul HAIR-AN este un subfenotip al sindromului ovarului polichistic (SOP) și este caracterizat prin hiperandrogenism (HA), insulinorezistență (IR) și acantozis nigricans (AN), asociate cu obezitate (1). Nu este o boală rară. Incidența anuală la nivel mondial este estimată la aproximativ 3-5% dintre adolescentele cu hiperandrogenism (Orphanet). Insulinorezistența nedagnosticată și netratată presupune riscuri metabolice pe termen lung, cum ar fi boala coronariană, dislipidemia și diabetul zaharat. Primum movens este considerat a fi rezistența la insulină în cadrul obezității, cu o creștere secundară a nivelului de insulină și supraproducția ulterioară a androgenilor în ovare (2,3).

Hiperinsulinismul și, posibil, hiperandrogenismul sunt factorii determinanți pentru acantozis nigricans. Pacientele sunt deranjate în principal de aspectul estetic al acantozis nigricans și al virilizării și sunt mai puțin conștiente de problemele metabolice (1,4,5).

Scop. Prezentăm un caz de sindrom HAIR-AN la o adolescentă, cu evoluție favorabilă, după un an de tratament.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta s-a prezentat la spital la 14 ani și 10 luni pentru creștere ponderală continuă în ultimii 4 ani (11 kg în ultimul an), acantozis nigricans, hirsutism, acnee și menstrule neregulate. Antecedentele

Adresa de corespondență:

Dr. Adela Emandi Chiriță, Spitalul de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu“, Str. Dr. Iosif Nemoianu, Nr. 2, Timișoara

heredo-colaterale arată obezitate pe linie maternă. Antecedentele personale relevă menarha la 10 ani și cicluri menstruale neregulate. La examenul clinic se observă: greutate = 101 kg, talie = 166 cm, IMC = 36,72 kg/m² (>percentila 97% OMS 2007), acantozis nigricans cervical și axilar bilaterale, acnee la nivelul feței, toracelui anterior și posterior, vergeturi latero-abdominale violacee, pilozitate excesivă, cu dispoziție masculină (*Scor Ferriman Gallwey = 26 hirsutism moderat*), adipozitate androidă, genu valgum, picior plat. Stadiu pubertar Tanner V. Tensiune arterială cu valori normale pentru vârstă.

Analizele de laborator sunt prezentate în Tabelul 1.

Consultul ginecologic și ecografia abdominală stabilesc diagnosticul de ovare polichistice. Medicul dermatolog recomandă tratament topic local pentru acnee. Consultul psihologic relevă complexe de inferioritate și stimă de sine scăzută, **QI** (matrice progresive Raven) = **117** (inteligență peste nivelul mediu). În urma evaluării clinico-biologice se

stabilesc diagnosticele de SOP, subtip HAIR-AN, obezitate, genu valgum, picior plat. Pacienta a urmat tratamentul prezentat în tabelul 2.

TABELUL 2. Obiective și metoda de tratament

Obiective	Tratament
– scădere ponderală – ameliorarea insulinorezistenței – inhibarea gluconeogenezei hepatice – reducerea nivelurilor de insulină și androgeni	dietă, exercițiu fizic zilnic, psihoterapie Metformin 1 g/zi
– inducerea menstruației	Didrogesteron 10 zile/lună – 3 luni
– reglarea menstruelor, efect antiandrogenic	Ciproteron acetat & Etinilestradiol
– ameliorarea acneei	Acid azelaic – cremă aplicații locale
– monitorizare pentru diabet zaharat, HTA, dislipidemie	Dispensarizare la 3 luni

După 3 luni de tratament adolescenta prezintă scădere ponderală de 5 kg, diminuarea insulinorezistenței, HOMA = 1,31, dar totodată prezintă

TABELUL 1. Evaluare paraclinică metabolic și profil hormonal

Ce căutăm?	Analize	Valori	Valori normale
Anemie, inflamație	HLG, VSH, CRP	N	Valori normale
Dislipidemie	Lipidograma	N	Valori normale
Steatoză hepatică non-alcoolică	Transaminaze	N	Valori normale
Toleranță scăzută la glucoză sau diabet zaharat	TTGO Glicemia bazală 2 ore	78mg/dl(4,58mmol/l) 77mg/dl(4,52mmol/l)	<100mg/dl <140 mg/dl
	Insulinemia	35,3 μUI/ml	6-27μUI/ml
	HOMA-IR Insulinemie (μUI/ml) x glicemie (mmol/l)/22,5	6,84	<2,5
	HbA1c	5,62%	4,5-6%
Patologie tiroidiană	TSH	1,894 μU/ml	0,49-4,67μU/ml
	Anticorpi anti TPO	<1 UI/ml	< 34 UI/ml
	Anticorpi anti Tiroglobulina	24,61 UI/ml	<34UI/ml
Tulburări de reglare hipofizară	LH	7,5 mUI/ml	0,5-25 mUI/ml
	FSH	4,8 mUI/ml	1,52-11,3mUI/ml
Tulburări ovariene	Estrogen	41,2 pg/ml	16-136 pg/ml
	Progesteron	0,62 ng/ml	0,56-12,3 ng/ml
Prolactinom	Prolactină	543 μIU/ml	127-637 μIU/ml
Boala Cushing	ACTH	26,8 pg/ml	7,2-63,3 pg/ml
	Cortizol	16,7 μg/dl	8,1-27 μg/dl
Sdr. adrenogenital Hiper-androgenism	17-OH Progesteron	1,61 ng/ml	0.07-1,7 ng/ml
	DHEA-S	394,6 μg/dl	65,1-368 μg/dl
	Testosteron	82,1 ng/dl	26-117 ng/dl
	SHBG	14,2 nmol/l	16,6-77 nmol/l
	FAI = indice testosteron liber testosteron (nmol/l) x (factor de transformare 0,0347) x 100/ SHBG (nmol/l)	20,72	5-30 = ovar polichistic >30= tumoră suprarenală

*HLG = hemoleucograma, VSH = viteza de sedimentare a eritrocitelor, CRP = proteina C reactivă, TTGO = test de toleranță orală la glucoză, HOMA = homeostatic model of assessment – insulinorezistența, anticorpi anti TPO = *Anticorpi anti-tireoperoxidaza*, LH = hormone luteinizant, FSH = Hormon de stimulare foliculară, ACTH = Hormon adrenocorticotrop, DHEA-S = Dehidroepiandrosteron sulfat, SHBG = *Sex hormone-binding globulin*

accentuarea hirsutismul. Analizele de laborator relevă o creștere dramatică a androgenilor, astfel: DHEAS = 515,1 μg/dl, Testosteron = 149 ng/dl, SHBG = 12,9 nmol/l, FAI = 40,22, moment în care s-a efectuat RMN abdominal care infirmă prezența unei tumori suprarenale sau a unui rest de țesut adrenal secretant. Am crescut doza de Metformin la 2 g/zi.

După un an de tratament, pacienta prezintă o scădere ponderală de 17 kg, IMC = 30,12 kg/m² și acantozis nigricans ameliorat. Paraclinic prezintă: diminuarea insulinorezistenței și a excesului de androgeni, valorile DHEAS rămânând totuși crescute (485 μg/dl). Pacienta rămâne în observație, efectuând controale și analize de laborator la 3 luni pentru monitorizarea riscurilor metabolice.

DISCUȚII

Acest caz a ridicat întrebări legate de:

A) Criteriile de diagnostic pentru sindrom HAIR-AN nu sunt definite pentru populația pediatrică. Azziz (6,7), în studiile sale pe femei adulte, stabilește diagnosticul de sindrom HAIR-AN la valori ale insulinemiei bazale de 80 μIU/ml sau valori >300 μIU/ml ale insulinemiei după 3 ore de la stimulare cu glucoză. Nu există studii pe adolescente. Pacienta noastră nu prezintă niveluri atât de mari ale insulinorezistenței, dar am considerat că implicațiile metabolice la vârsta ei sunt considerabile. De asemenea, nu este încă foarte clară distincția dintre SOP și HAIR-AN, deoarece multe paciente cu SOP prezintă insulinorezistență. Sunt necesare mai multe studii de fenotipare și genotipare în acest sindrom. În prezent, sindromul HAIR-AN este acceptat ca fiind un subtip al SOP (8,9,10).

B) Fiziopatologia sindromului HAIR-AN Insulinorezistența este clasificată ca tip A, tip B și tip C (în HAIR-AN), în funcție de etiologie. Tipul A este o formă moștenită de rezistență severă la insulină, cauzată de mutații ale receptorilor de insulină sau tulburări ale răspunsului la insulină. Rezistența la insulina de tip B este dobândită, rezultă din producția de autoanticorpi împotriva receptorilor insulinei (1). Tipul C de insulinorezistență este prezentă, în general, la femeile cu obezitate. Gradul de obezitate, la aceste paciente, joacă un rol substanțial

în determinarea insulino-rezistenței. La aceste femei s-au demonstrat defecte ale receptorului de insulină sau ale genei receptorului γ proliferator de peroxizom-activat, deși au fost raportate cazuri care au defect de receptor de insulină. Legarea insulinei de monocite și fibroblaști pare să fie normală, sugerând prezența defectului postreceptor. Pacientele au rate crescute ale gluconeogenezei hepatice, număr scăzut de receptori de insulină sau deficiențe în activarea tirozin-kinazei (enzimă ce mediază acțiunea insulinei) (1,6).

C) Etiologia DHEAS crescut este neclară. S-a observat că jumătate dintre pacientele cu SOP au niveluri crescute de testosteron, dar 25%-50% dintre acestea vor avea, de asemenea, DHEAS ridicat. Au fost implicate ca mecanisme potențiale: creșterea ACTH, creșterea sensibilității suprarenale la ACTH, modificarea activității enzimatică steroidogene (17-20 liaza, activitatea 3-beta-hidroxisteroid dehidrogenazei) și o supraproducție de androgeni ca răspuns la hiperprolactinemie. De asemenea, a fost evaluată relația dintre producția de estrogen ovarian și sinteza androgenilor suprarenali. Estrogenii ar putea avea un efect direct (sau prin intermediul prolactinei) asupra suprarenalelor. Estrogenii cresc secreția hipofizei de prolactină, care va spori producția DHEAS din suprarenale. Unele dintre aceste caracteristici metabolice pot avea un fond genetic (11).

D) Scăderea în greutate este cel mai important factor care influențează implicațiile metabolice. La cazul prezentat, diminuarea indicelui de masă corporală s-a corelat cu scăderea insulinorezistenței și a nivelului androgenilor. Consilierea pentru schimbarea stilului de viață în vederea scăderii ponderale este consumatoare de timp și aduce puține satisfacții medicului curant, dar reprezintă, de fapt, prima linie de tratament (12,13).

CONCLUZII

Diagnosticul precoce și tratamentul sindromului HAIR-AN poate îmbunătăți calitatea vieții pacienților și scade riscul de complicații. Pierderea în greutate are un impact major asupra parametrilor metabolici și psihologici.

HAIR-AN syndrome – favorable outcome after one year treatment

Emandi Adela Chirita^{1,2}, Corina Duncescu^{1,2}, Ramona Stroescu^{1,2}, Ioana Micle^{1,2}

¹*Pediatric Clinic 1, Children's Emergency Hospital "Louis Turcanu", Timisoara*

²*Pediatric Clinic 1, University of Medicine and Pharmacy „V. Babes”, Timisoara*

ABSTRACT

Introduction: HAIR-AN syndrome is a subphenotype of polycystic ovary syndrome and is characterized by hyperandrogenism (HA), insulinresistance (IR) and acanthosis nigricans (AN) associated with obesity. It is not a rare disease. The annual incidence worldwide is estimated at around 5% of adolescent girls. Undiagnosed and untreated insulin resistance is linked to long-term complications, such as coronary artery disease, dyslipidemia, and diabetes.

Aim: We report a case of HAIR-AN syndrome in an adolescent girl with favorable outcome after one year of treatment.

Methods: The patient presented at 14 years 10 months with obesity, acanthosis nigricans, hirsutism, acne and irregular menses. She received recommendations for weight loss and treatment with metformin, progesterone, cyproterone acetate and topic agents for acne. She came regularly to follow-up every 3 months.

Results: Her blood pressure was normal for age. Her blood work revealed insulin resistance (HOMA-IR = 6,38) and elevated DHEAS. Abdominal ultrasound showed polycystic ovary. After 3 month of treatment the insulin resistance was substantially reduced, while her hirsutism, testosterone and DHEAS increased dramatically, with decrease of SHBG. At that moment we performed abdominal MRI, that infirmed the presence of adrenal tumor or adrenal rest tumors in abdomen. We increased metformin dosage (2 g/day) and continued to offer counseling to improve weight loss (psychologist involvement). After one year, her BMI decreased by 6.6 kg/m², along with her insulin resistance and androgen levels.

Conclusions: Early diagnosis and treatment of HAIR-AN syndrome may improve the quality of life of patients and decrease risk of future complications. Weight loss has a major impact on metabolic parameters.

Key words: HAIR-AN syndrome, adolescent, metformin, polycystic ovaries syndrome

INTRODUCTION

HAIR-AN syndrome is a subfenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) and is characterized by hyperandrogenism (HA), insulin resistance (IR) and acanthosis nigricans (AN), associated with obesity (1). It is not a rare disease. Worldwide annual incidence is estimated at about 3-5% of girls with hyperandrogenism (Orphanet). Undiagnosed and untreated, insulin resistance leads to long-term metabolic risks such as coronary artery disease, dyslipidemia and diabetes mellitus. Primum movens is considered to be insulin resistance as a consequence of obesity, with a secondary increase in insulin levels and subsequent overproduction of androgens in the ovaries (2,3). Hyperinsulinemia and hyperandrogenism are the determinants of acanthosis nigricans. Patients are mainly disturbed by the aesthetics of acanthosis nigricans and hirsutism and are less aware of the metabolic implications (1,4,5).

Aim: We report a case of HAIR-AN syndrome in an adolescent girl, with favorable evolution after one year of treatment.

CASE REPORT

The patient came to our hospital at 14 years and 10 months for continuous weight gain in the last 4 years (11 kg last year), acanthosis nigricans, hirsutism, acne and irregular menses. Her family history shows obesity on maternal side. Personal history reveals menarche at 10 years and irregular menses. Clinical exam noted: weight = 101 kg, height = 166 cm, BMI = 36.72 kg/m² (> 97% WHO 2007 percentile), bilateral axillary and cervical acanthosis nigricans, acne, latero-abdominal striae, excessive hair growth, with masculine disposition (Ferriman Gallwey score = 26 = moderate hirsutism), android adiposity, genu valgum, flat feet. Pubertal Tanner stage V. Normal blood pressure for age.

Laboratory tests are presented in Table 1.

The abdominal ultrasound performed by the gynecologist showed polycystic ovary. The dermatologist recommended topical treatment for acne. Psychological consult revealed low self esteem and inferiority complex and intelligence above average (IQ-Raven = 117). After clinical and biological assessment we established the following diagnoses:

TABLE 1. Metabolic and hormonal profile assessment

Indication	Blood work	Values	Normal Values
Anemia, inflammation	CBC, ESR, CRP	N	Normal Values
Dyslipidemia	Blood lipids	N	Normal Values
Non alcoholic hepatic steatosis	Transaminases	N	Normal Values
Low glucose tolerance or diabetes	OGTT Glucose fasting 2 hours	78 mg/dl (4,58mmol/l) 77 mg/dl (4,52mmol/l)	<100 mg/dl <140 mg/dl
	Insulin	35,3 µUI/ml	6-27 µUI/ml
	HOMA Insulin(µUI/ml) x glucose (mmol/l)/22,5	6,84	<2,5
	HbA1c	5,62%	4,5-6%
Thyroid	TSH	1,894 µU/ml	0,49-4,67 µU/ml
	Anti TPO Antibodies	<1 UI/ml	< 34 UI/ml
	Antithyroglobulin antibody	24,61 UI/ml	<34 UI/ml
Pituitary	LH; FSH	7,5 mUI/ml	0,5-25 mUI/ml
		4,8 mUI/ml	1,52-11,3 mUI/ml
Ovarian	Estrogen, Progesteron	41,2 pg/ml 0,62 ng/ml	16-136 pg/ml 0,56-12,3 ng/ml
Prolactinoma	Prolactin	543 µU/ml	127-637 µU/ml
Cushing Disease	ACTH, Cortisol	26,8 pg/ml 16,7 µg/dl	7,2-63,3 pg/ml 8,1-27 µg/dl
Congenital adrenal hyperplasia	17-OH Progesterone	1,61 ng/ml	0.07-1,7 ng/ml
	DHEA-S	394,6 µg/dl	65,1-368 µg/dl
Hyper-androgenism	Testosterone	82,1 ng/dl	26-117 ng/dl
	SHBG	14,2 nmol/l	16,6-77 nmol/l
	FAI = free testosterone index= testosterone (nmol/l) x (conversion factor 0,0347)x 100/ SHBG (nmol/l)	20,72	5-30 = polycystic ovaries >30 = adrenal tumour

*CBC = complete blood count; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive proteine; OGTT = oral glucose tolerance test

polycystic ovary syndrome (POCS)-subtype HAIR-AN, obesity, genu valgum, flat feet. The patient followed treatment as shown in Table 2.

TABLE 2. Objectives and method of treatment

Objectives	Treatment
– Weight loss – Improve insulin resistance – Inhibition of hepatic gluconeogenesis – Reduce insulin levels and androgen	Diet Daily exercise Psychotherapy Metformin 1 g/zi
– Inducing menstruation	Dydrogesterone 10 days/month – 3 months
– Menses regulation, antiandrogenic effect	Cyproterone acetate & ethinylestradiol
– Improvement of acne	Azelaic acid – topical cream
– Monitoring for diabetes, hypertension, dyslipidemia	3 months follow-up

After 3 months of treatment the patient lost weight (5 kg), decreased her insulin resistance, HOMA-IR = 1.31, but also showed increased hirsutism. Laboratory analysis revealed a dramatic increase in androgens as follows: DHEAS = 515.1

mg/dl Testosterone = 149 ng/dl, SHBG = 12.9 nmol/l, FAI = 40.22, at which time abdominal MRI was performed to exclude the presence of an adrenal tumor or abdominal adrenal rest tissue. We increased the Metformin dose at 2 g/day.

After one year of treatment the patient lost of 17 kg, BMI decreased to 30.12 kg/m² and acanthosis nigricans improved. Her blood work showed diminished insulin resistance and excess androgen, although DHEAS values were still elevated (485 mg/dl). The patient remains in observation, with 3 months follow-up to monitor the metabolic risks.

DISCUSSION

This case has raised questions about:

A) Diagnostic criteria for HAIR-AN syndrome are not defined for the pediatric population. Azziz (6,7) in his studies on adult women diagnosed HAIR-AN syndrome when values of fasting insulin were above 80 µIU / ml or > 300 µIU/ml at 3 hours after OGTT. There are no studies on adolescents. Our patient does not have such high levels of insulin, but we believe that taking into account her

age, the metabolic implications are considerable even at lower levels. Also there is not a very clear distinction between PCOS and HAIR-AN, because many patients with PCOS have insulin resistance. Phenotype and genotype studies for this syndrome are required. Currently, HAIR-AN syndrome is accepted as a subtype of PCOS (8,9,10).

B) HAIR-AN syndrome pathophysiology. Insulin resistance is classified as type A, type B and type C (HAIR-AN), depending on etiology. Type A is an inherited form of severe insulin resistance caused by mutations in the insulin receptor or impaired response to insulin. Type B insulin resistance is acquired, resulting in the production of autoantibodies against insulin receptors (1). Type C insulin resistance is present, in general, in women with obesity. The degree of obesity in these patients plays a substantial role in determining insulin-resistance. These women have demonstrated defects in insulin receptor or the peroxisome proliferator-activated receptor γ genes, although insulin receptor defects have been reported. The insulin binding to monocytes and fibroblasts appears to be normal, suggesting the presence of postreceptor defect. Patients have high rates of hepatic gluconeogenesis, decreased number of insulin receptor or impaired tyrosine kinase activation (enzyme that mediates the action of insulin) (1,6).

C) Increased DHEAS etiology in PCOS is unclear. It was noted that half of patients with PCOS

have elevated testosterone levels, and 25% -50% of them will also be high DHEAS. Potential mechanisms might be related to: increased ACTH, increased adrenal sensitivity to ACTH, alterations of steroidogenic enzyme activity (17 to 20 lyase, the activity of 3 beta-hydroxysteroid-dehydrogenase) and an overproduction of androgens in response to hyperprolactinemia. The relationship between ovarian estrogen production and synthesis of adrenal androgens was also evaluated. Estrogens may have a direct effect (or via prolactin) on the adrenal glands. Estrogens increase pituitary secretion of prolactin, which will increase production of adrenal DHEAS. Some of these metabolic characteristics may have a genetic background (11).

D) Weight loss is the most important factor influencing the metabolic implications. The body mass index reduction, in our case, was correlated with decreased insulin resistance and androgen levels. Behavioral interventions for weight reduction is time consuming and bring little reward to the physician, but is actually the first line of treatment (12,13).

CONCLUSIONS

Early diagnosis and treatment of HAIR-AN syndrome can improve the patients quality of life and decreases the risk of complications. Losing weight has a major impact on metabolic parameters.

REFERENCES

1. Elmer K.B., George R.M. – HAIR-AN syndrome: a multisystem challenge. *Am Fam Physician*. 2001 Jun 15; 63(12):2385-2390.
2. Somani N., Harrison S., Bergfeld W.F. – The clinical evaluation of hirsutism. *Dermatol Ther*. 2008 Oct; 21(5):376-391.
3. Omar H.A., Logsdon S., Richards J. – Clinical Profiles, Occurrence, and Management of Adolescent Patients with HAIR-AN Syndrome. *The Scientific World JOURNAL*. 2004 7; 4:507-511.
4. Hart R., Doherty D.A., Mori T., Huang R., Norman R.J., Franks S., et al. – Extent of metabolic risk in adolescent girls with features of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011
5. McClanahan K.K., Omar H.A. – Navigating adolescence with a chronic health condition: a perspective on the psychological effects of HAIR-AN syndrome on adolescent girls. *Scientific World Journal*. 2006; 6:1350-1358.
6. Azziz R., Nestler J.E., Dewailly D. – Androgen excess disorders in women: polycystic ovary syndrome and other disorders. *Humana Press*; 2006: 136-139
7. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S., Moran C., Lazenby J., Stephens K.C., et al. – Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb 1; 89(2):453-462.
8. Rager K.M., Omar H.A. – Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Scientific World Journal*. 2006;6: 116-121.
9. Bronstein J., Tawdekar S., Liu Y., Pawelczak M., David R., Shah B. – Age of onset of polycystic ovarian syndrome in girls may be earlier than previously thought. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011 Feb;24(1):15-20.
10. Huang A., Brennan K., Azziz R. – Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil. Steril*. 2010 Apr; 93(6):1938-1941.
11. Legro R.S., Kusanman A.R., Demers L., Wang S.C., Bentley-Lewis R., Dunaif A. – Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002 May;87(5):2134-2138.
12. Garnett S.P., Baur L.A., Noakes M., Steinbeck K., Woodhead H.J., Burrell S., et al. – Researching Effective Strategies to Improve Insulin Sensitivity in Children and Teenagers - RESIST. A randomised control trial investigating the effects of two different diets on insulin sensitivity in young people with insulin resistance and/or pre-diabetes. *BMC Public Health*. 2010;10:575.
13. Christian J.G., Byers T.E., Christian K.K., Goldstein M.G., Bock B.C., Pioreschi B., et al. – A computer support program that helps clinicians provide patients with metabolic syndrome tailored counseling to promote weight loss. *J Am Diet Assoc*. 2011 Jan;111(1):75-83