

# Complicaciones metabólicas y cardiovasculares del síndrome de ovario poliquístico

*Drs. Imperia Brajkovich\*, Armando Pérez Monteverde\*\**

*\* Médica Internista – Endocrinóloga. Profesora Titular – Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV. Presidente de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. \*\* Médico Internista – Endocrinólogo – FACP. Servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad. Ex Presidente de la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis*

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en la mujer en edad reproductiva y afecta a otros órganos como son el páncreas, el cerebro, hígado, músculo, sistema cardiovascular y la grasa corporal, especialmente la visceral o abdominal (1).

Las mujeres con este síndrome presentan un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes, por tanto, una vez diagnosticado el SOP, debemos investigar los trastornos metabólicos y factores de riesgo cardiovascular (2-5).

## Obesidad y tejido adiposo

La obesidad y sobrepeso se ha ido incrementando en los últimos años, siendo su prevalencia variable entre los diferentes países, en Italia (10 %), en Kuwait (37 %) y la mayor prevalencia de obesidad es en Estados Unidos de América (61 %) y Australia (76 %) (6). Recientemente en un metaanálisis la prevalencia estimada global reportada fue de 49 % (7).

Estudios publicados han demostrado que la obesidad per se no confiere riesgo de tener SOP en la población en general (8). Sin embargo, está establecido en las pacientes con SOP tiene mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad. Es posible que el aumento de la obesidad mundial promueva el desarrollo de SOP en persona con cierta susceptibilidad (9,10).

Mujeres con SOP tiene una mayor distribución de grasa visceral comparada con sus controles. Esto a su vez está asociado a una insulino-resistencia (11) y síndrome metabólico que puede exacerbar las anormalidades metabólicas y de fertilidad, teniendo esta población más riesgo de presentar prediabetes

y posteriormente diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (12). El riesgo es tres veces mayor comparado con sus controles y este difiere según las regiones geográficas (13). Cuanto más severo sea el fenotipo mayor asociación tendrá con estos riesgos sean o no obesa (14,15).

La obesidad está asociada a disfunción ovárica; en un grupo de mujeres con IMC > 27 kg/m<sup>2</sup> se reportó un riesgo mayor de ciclos anovulatorios (RR: 3.1) comparado con grupo control, y ameritan mayores dosis de fármacos inductores de ovulación (16).

Los estudios de intervención con cambios de estilo de vida han demostrado que la pérdida de peso reduce los andrógenos circulantes, mejora los ciclos menstruales y la fertilidad (17) y aumenta los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), reduce el volumen ovárico y el conteo folicular (18), mejorando la sensibilidad de la insulina (19-21).

Las células adiposas viscerales producen un número importante de sustancias llamadas adipocinas como la leptina, adiponectina y grelina. En el SOP se elevan los niveles de leptina y resistina, con disminución de adiponectina y grelina. Ellas controlan el apetito, influyen la insulino sensibilidad, modulan el número y tamaño de las células adiposas, y la angiogénesis, este mecanismo por vía paracrina ejercen un rol en la regulación de la masa del adipocito. Además, altos niveles de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral, disminución de los niveles del activador del plasminógeno, conllevan a trastornos metabólicos e incremento de los factores de riesgo cardiovascular (22-26). En la Figura 1 podemos apreciar los mecanismos descritos (27).

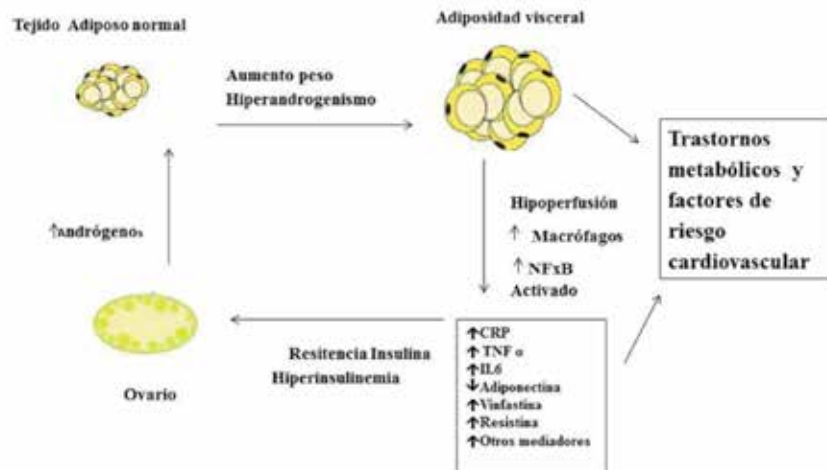


Figura 1. Interrelaciones entre tejido adiposo, resistencia a insulina y exceso de andrógeno en SOP (27).

### La insulino-resistencia

La acción de la insulina está disminuida en el músculo esquelético por defectos en la señalización, siendo la insulino-resistencia hepática más importante en la mujer obesa con SOP. Hay un efecto negativo sinérgico al tener SOP y obesidad en la acción de la insulina. La disfunción de la célula beta pancreática está presente, pero más relacionada cuando hay factores de riesgo para DM2, especialmente cuando hay antecedentes familiares de DM2 de primera línea (28,29).

El riesgo de prediabetes es mayor en las mujeres que presentan oligoovulación /anovulación e hiperandrogenismo (30). Comenzando desde la adolescencia la prediabetes y la DM2 es más prevalente 4:1 y ocurre en un 40 % a nivel de la 4ª década de la vida relacionándose más con el aumento de peso y la edad (31).

Las pacientes con SOP tienen riesgo aumentado de intolerancia a la glucosa (31 % a 35 %) y diabetes tipo 2 (7,5 % a 10 %). La tasa de progresión de tolerancia de glucosa normal a intolerancia, y a diabetes tipo 2, es de 5 % a 15 % en 3 años (32,33).

El “estándar de oro” para la evaluación de la resistencia metabólica a la insulina *in vivo* es la técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico (34), sin embargo, es un procedimiento que requiere personal altamente entrenado y equipo especializado, por lo cual es muy costoso (34,35). Debido a la complejidad y el costo del clamp y la FSIGT (prueba de tolerancia

a la glucosa endovenosa) se han utilizado métodos indirectos más simples para cuantificar la RI (36-38). El modelo homeostático (HOMA-IR) = [Insulina en ayunas ( $\mu$ IU/mL) x Glucosa en ayunas]/ 22,5] a pesar de sus limitaciones, ha sido reconocido como el método más sensible para estimar la sensibilidad a la insulina y riesgo de DM tipo 2. En estudios epidemiológicos el HOMA-IR es aceptado como el método estándar para determinar la resistencia a la insulina (34).

Actualmente no hay consenso para evaluar la RI en pacientes con SOP (39). La determinación de insulina plasmática y estimación de RI no son requeridos en la práctica clínica diaria (40-42). Acorde con las guías de la Sociedad de Exceso de Andrógenos-SOP y la Sociedad Americana de Endocrinología (43), así como otras Sociedades Internacionales Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (44), se debe realizar despistaje en todas las mujeres con SOP independientemente de su índice de masa corporal, adolescentes y adultas, mediante el uso de la prueba de tolerancia oral glucosada (PTOG) con 75 g de glucosa para determinar glucosa en ayunas y 2 horas pos-carga (45-47).

La PTGO debe repetirse cada dos años, si la paciente presenta otros factores de riesgo para diabetes, o cada año si los valores de glucosa obtenidos por PTOG indican intolerancia a la glucosa o prediabetes. La prueba debe realizarse en pacientes adultas de cualquier edad con sobrepeso u obesidad

## COMPLICACIONES METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES

(IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> o 23 kg/m<sup>2</sup> en americanas asiáticas) quienes tienen uno o más factores de riesgo para diabetes (47) que son:

- Sedentarismo
- Familiares de primer grado con diabetes
- Raza/etnia de alto riesgo (latinas)
- Mujeres con antecedentes de recién nacido que pesaron >4,5 kg o quienes fueron diagnosticadas con diabetes gestacional.
- Hipertensión arterial
- Colesterol HDL < 35 mg/dL
- Hipertrigliceridemia > 250 mg/dL
- Mujeres con SOP
- HbA1c = 5,7 %
- Intolerancia a la glucosa o glucosa alterada en ayunas en exámenes previos
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular
- Otras condiciones asociadas con resistencia a la insulina (RI) como obesidad severa y acantosis nigricans

Los puntos de corte para el diagnóstico de los trastornos del metabolismo de la glucosa utilizando la PTGO o HbA1C son (47,48):

	Normal	Prediabetes	Diabetes mellitus
Glicemia basal	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL*	>126 mg/dL
Glicemia PTGO) pos 2 horas	< 140 mg/dL	140-199 mg/mL**	>200 mg/dL
A1c	< 5,6 %	5,7 %-6,4 %	> 6,5 %

Prediabetes (Glicemia en ayunas alterada \* Intolerancia a la glucosa \*\*)

### Síndrome metabólico

Definido como el conjunto de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y DM2, muy usado por los clínicos para identificar poblaciones a riesgo. Su prevalencia en mujeres de Latinoamérica es de 25,3 % (49).

En los últimos años se han descrito diversos criterios, el de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ATP III, Federación Internacional de Diabetes (IDF). En el último consenso que incluyó a todas

estas sociedades, se recomendó que el diagnóstico de síndrome metabólico se realice si la mujer tiene 3 de los 5 los criterios mencionados a continuación (50):

- Aumento del perímetro de la cintura (para cada población en particular)
- Presión arterial > 130/85 mmHg (o bajo tratamiento)
- Triglicéridos > 150 mg/mL
- HDLc < 50 mg/mL
- Glicemia en ayunas > 100 mg/mL (o bajo tratamiento)

En 2011 el grupo latinoamericano de estudio de síndrome metabólico y obesidad (GLESMO), determinó el perímetro de la cintura en una población latinoamericana, utilizando como patrón de oro para la medición de la grasa visceral la tomografía axial computarizada de abdomen, y establecieron un punto de corte de 90 cm para la mujer con una sensibilidad de 78,9 % y especificidad de 67,6 % (51).

El estudio IDEA fue elaborado en 12 países latinoamericanos, incluyó 18 526 mujeres, 60 % de dicha población tenían sobrepeso/ obesidad. La frecuencia de sobrepeso (IMC: 25–29,9 kg / m<sup>2</sup>) en mujeres fue (35,0 %; 95 % CI: 34,3–35,7). En contraste la frecuencia de obesidad (IMC > 30 kg / m<sup>2</sup>) fue 29,4 %, de las cuales 76 % tenían obesidad visceral coincidiendo con la medida de cintura abdominal propuesta por GLESMO. Las mujeres de peso normal, con obesidad visceral, 9 % tenían diabetes y 7 % ECV. Con este trabajo se demostró que la obesidad visceral en población latinoamericana y del Caribe está fuertemente asociada con ECV y DM2, concluyendo que la medición de la cintura es un método clínico sencillo y que la determinación de los criterios de síndrome metabólico pueden identificar aquellos individuos con riesgo aumentado de DM2 y ECV (52,53).

Otro concepto que se ha estudiado es la identificación de dos poblaciones como son SOP-metabólicamente sano (MS-SOP) y SOP-metabólicamente no sano (MNS-SOP), este último grupo presenta los criterios de síndrome metabólico, siendo los más importantes el perímetro de la cintura como expresión de la obesidad visceral, los niveles de triglicéridos y HDL, lo cual les confieren un riesgo aumentado de ECV (54).

### Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático

La enfermedad cardiovascular está relacionada con

la disfunción autonómica. Las condiciones clínicas asociadas a SOP como son: hiperandrogenismo, hiperinsulinemia / insulinoresistencia, hipertensión arterial, síndrome de apnea obstructiva del sueño, y depresión (55,56), se relacionan con un aumento de la actividad del sistema simpático. La insulina aumenta la actividad simpática muscular por el incremento del metabolismo de la glucosa en las neuronas hipotalámicas. Esto suprime las señales inhibitorias entre el hipotálamo y centros nerviosos cerebrales (57,58). Sin embargo, la relación entre hiperinsulinemia y la activación del sistema simpático es compleja y está afectada en la obesidad. La obesidad, particularmente, la visceral está asociada a una actividad simpática aumentada (59). Por tanto, esta alteración del sistema simpático y una disminución de la actividad parasimpática pueden estar involucradas en el SOP (60-62).

### **Dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular**

Las alteraciones de los niveles de triglicéridos, lipoproteína de baja densidad (LDL-colesterol), lipoproteína de alta densidad (HDL-colesterol), y la relación apolipoproteína B (Apo B)/Apo A, son frecuentes en pacientes con SOP. Hay una inflamación sistémica asociada a una disfunción endotelial y marcadores de trombosis que están presentes y relacionados con la insulino-resistencia (63).

Un engrosamiento de la carótida-intima media, calcificación de la arteria coronaria y en menor cuantía la calcificación aórtica está presente en mujeres con SOP comparadas a sus controles independientemente de la edad y del IMC (64-67).

Hay estudios aleatorizados de intervención para bajar de peso, con cambios de estilo de vida logrando beneficios metabólicos y reproductivos (68).

Un metaanálisis demostró que mujeres con SOP tiene niveles altos de triglicéridos, elevado LDL-colesterol y colesterol total, con un bajo HDL-colesterol, comparado al grupo control, no relacionado con su IMC (69).

El manejo terapéutico de la dislipidemia, debe incluir (70):

- Modificación de estilo de vida: esencial para la disminución de peso corporal y la grasa visceral. La reducción de grasas saturadas, grasas trans y de alimentos ricos en colesterol, el incremento de la ingesta de ácidos grasos Omega-3, fibras

viscosas, vegetales y frutas, todos ellos efectivos para mejorar el perfil lipídico. El ejercicio regular durante 150 minutos por semana, reduce el peso corporal y mejora la resistencia cardiovascular.

- En caso de hipertrigliceridemia se debe optimizar el control glucémico, reducir la ingesta de carbohidratos y alcohol y aumentar el ejercicio
- En individuos con triglicéridos en ayunas  $\geq 500$  mg/dL deben evaluarse causas secundarias de hipertrigliceridemia y considerar tratamiento para reducir pancreatitis.
- La terapia intensiva con estatinas se recomienda para mujeres de todas las edades, con diabetes y enfermedad cardiovascular. No hay estudios a larga data sobre el efecto de estatinas y la disminución de eventos clínicos cardíacos en mujeres con SOP.
- La adición de ezetimibe a dosis moderadas de estatinas reduce beneficios cardiovasculares.
- La combinación de estatinas y fibratos no ha demostrado mejoría en la placa aterosclerótica ni en enfermedad cardiovascular, por lo cual no se recomienda.
- La combinación de estatinas y niacina no ha demostrado beneficio adicional al adquirido por estatinas.
- Las estatinas están contraindicadas durante el embarazo.

### **La hipertensión arterial**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se define como hipertensión arterial (HTA), cifras de presión arterial sistólica (PAS)  $>140$  mmHg y presión arterial diastólica (PAD)  $>90$ , y / o el uso de fármacos antihipertensivos (71).

Un estudio realizado en el noreste de Brasil (72) en mujeres con y sin síndrome de ovario poliquísticos, reportó la asociación entre HTA y esta enfermedad endocrina, revelando una prevalencia 2 veces superior de HTA en el grupo con síndrome de ovario poliquístico (18,6 vs 9,9,  $P < 0,05$ ).

La RI e hiperinsulinemia pueden explicar la patogénesis de la hipertensión en pacientes con SOP: se alteran las células musculares lisas vasculares, ocasionando hipertrofia del músculo liso vascular, alteración del mecanismo de vasodilatación endotelio dependiente, activación del sistema renina angiotensina aldosterona y retención de sodio (71).

Incluso teniendo en cuenta los pacientes con SOP sin hipertensión franca, un estudio realizado en

Suecia (73), demostró que las mujeres con SOP tenían PAS más alta durante el día ( $P < 0,05$ ), la media de los valores arteriales de la presión arterial ( $P < 0,06$ ) y un aumento en el pulso ( $P < 0,05$ ) comparado con los controles. Sin embargo, los grupos no diferían en PAD ( $P = 0,05$ ). Por otra parte, las mujeres con SOP tenían valores altos de la presión arterial durante el día también después de ajustar el IMC, la distribución de la grasa corporal y la resistencia a la insulina, por lo que estos resultados pueden sugerir una susceptibilidad de la presión arterial o estado pre-hipertensivos en pacientes con SOP (71).

En las pacientes con SOP, diabetes, resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico, se recomienda (70):

- La meta de PAS debe ser  $< 140$  mmHg. Metas sistólicas más bajas como  $< 130$  mmHg para ciertas mujeres jóvenes.
- Pacientes con diabetes, incluyendo mujeres con SOP, deben ser tratadas con meta de presión diastólica  $\leq 90$  mmHg. Es deseable un valor  $\leq 80$  mmHg en mujeres jóvenes con albuminuria, HTA y factores de riesgo cardiovascular.
- En pacientes con  $PA \geq 140/90$  durante la evaluación en el consultorio, adicional a cambios de estilo de vida deben iniciar tratamiento farmacológico. En adultos mayores, la meta de valores de  $PA \leq 130/70$  no es recomendable por el riesgo a hipotensión y no reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Si la paciente tiene sobrepeso u obesidad y padece de hipertensión arterial, se recomienda el patrón de dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) lo cual incluye reducción de sodio (1 500 a 2 300 mg/día), ingesta de potasio, consumo de frutas y vegetales (8 a 10 porciones diarias), ingesta de lácteos descremados, moderación de alcohol y aumento de actividad física (74).
- La terapia farmacológica de PA en diabéticos e hipertensos, incluyen inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de receptores de angiotensina II (ARB). No se recomienda la combinación de IECA + ARB, por riesgo de hipotensión y síncope.
- La terapia con drogas múltiples incluyendo tiazidas y/o antagonistas de calcio como amlodipina, son efectivas.

#### Otras alteraciones cardiovasculares en SOP

En el SOP se ha descrito una inflamación sistémica asociada a disfunción endotelial e incremento de

marcadores de trombogénesis (PAI-1), relacionados con la insulino-resistencia (71).

El engrosamiento de la carótida-intima media, calcificación de la arteria coronaria y en menor cuantía calcificación aórtica, han sido reportados en estas pacientes comparadas a controles sanos, independientemente de la edad y del IMC (74).

Christian y col. (75) demostraron calcificaciones coronarias significativas cerca de 40 % en mujeres con SOP de 38 años, comparado con 20 % de los controles. Otro estudio de seguimiento por 10 años reportó mayor prevalencia de calcificaciones coronarias, en mujeres con SOP en edad media (76). Las calcificaciones coronarias estaban relacionadas con RI y síndrome metabólico.

Talbot y col. (76) en un estudio prospectivo de 10 años, reportaron una incidencia elevada de calcificaciones aórticas en mujeres con SOP comparado con controles, asociados únicamente con niveles de testosterona. Otro estudio realizado en mujeres jóvenes con SOP (media de 24 años) se demostró que engrosamiento endotelial se relacionó principalmente con el hiperandrogenismo (77). En el estudio *Dallas Hearth Study* no se reportó aumento de placa aórtica en mujeres entre 35 y 49 años con SOP (78).

#### Enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico

Estudios transversales y de caso control han demostrado la relación entre SOP e hígado graso no alcohólico, esteatosis no alcohólica, fibrosis avanzada y cirrosis en mujeres jóvenes con esta endocrinopatía, independientemente de la presencia o no de obesidad y coexistencia de otros componentes de SM. Por ello tienen más riesgo de un daño hepático progresivo que se ha relacionado con factores de riesgo cardiovascular (79), por tanto, se recomienda la determinación de las enzimas hepáticas y ultrasonido hepático para la detección temprana de esta patología. La elastografía combinada con el uso de un sistema de puntaje de fibrosis no invasiva, puede ayudar a decidir la biopsia hepática (80).

#### Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)

Hay pocos datos acerca de esta complicación en pacientes con SOP. Existe una relación entre la insulino-resistencia, los trastornos de la glucosa y la obesidad como factores de riesgo para presentar apnea

obstructiva del sueño (81). El exceso de andrógenos puede estar asociada a esta patología en la presencia de obesidad. Se sugiere hacer interrogatorio y pruebas pertinentes como la polisomnografía en el caso de sospecha de SAOS para hacer un correcto diagnóstico por ser un predictor de isquemia (82).

### Conclusiones

- La obesidad tiene una prevalencia mayor en pacientes con SOP
- El SOP es un factor de riesgo para desarrollar prediabetes, DM2 y ECV.
- El incremento de la obesidad en esta población conlleva a un incremento de DM2 en años subsiguientes
- Se debe realizar el despistaje con PTGO en todas las pacientes con SOP, especialmente en aquellas con otros factores de riesgo.
- Debe evaluarse los criterios de síndrome metabólico en todas las pacientes con SOP.
- La dislipidemia, hipertensión arterial y aterosclerosis son frecuentes en este síndrome y deben recibir la terapia adecuada.
- Los marcadores subrogados de ECV están alterados en SOP, por la disfunción endotelial.
- Los cambios de estilo de vida deben promoverse desde etapas tempranas, ya que disminuyen el riesgo de DM2 y ECV.

### REFERENCIAS

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group *Fertil Steril*. 2012;97:28-38.
2. Cobin R, Futterweit W, Nestler J, Reaven G, Jellinger P, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Practice*. 2005;11:125-134.
3. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the Polycystic Ovary Syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2745-2749.
4. Hart R, Hickey M, Frank S. Definitions, prevalence and symptoms of Polycystic Ovaries and Polycystic Ovary Syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2004;18:671-683.
5. Legro RS. Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular disease. A premature Association? *Endocr Rev*. 2003;24:302-312.
6. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: A long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*. 1992;57:505-513.
7. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:618-637.
8. Lunger F, Wildt L, Seeber B. Accurate screening for insulin resistance in PCOS using fasting insulin concentrations. *Ginecol Endocrinol*. 2013;29:541-544.
9. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14:95-109.
10. Lunger F, Wildt L, Seeber B. Accurate screening for insulin resistance in PCOS using fasting insulin concentrations. *Ginecol Endocrinol*. 2013;29:541-544.
11. Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, Bentley CM, Dodson WC, Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2571-2579.
12. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:347-363.
13. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: Relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril*. 2004;82: 970-972.
14. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum Müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril*. 2002;77:141-146.
15. Azziz R, Ehrmann DA, Legro RS, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN. Troglitazone decreases adrenal androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;79:932-937.
16. American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: A committee opinion Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2015;104:0015-0282.
17. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to

- a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized, 12-month, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3970-3980.
18. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: Parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod.* 2003;18:1928-1932.
  19. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36:105-111.
  20. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: Role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1470-1474.
  21. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2586-2593.
  22. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014;20:334-352.
  23. Chedraui P, Pérez-López FR, Escobar GS, Palla G4, Montt-Guevara M, Cecchi E, et al. Research Group for the Omega Women's Health Project Circulating leptin, resistin, adiponectin, visfatin, adipisin and ghrelin levels and insulin resistance in postmenopausal women with and without the metabolic syndrome. *Maturitas.* 2014;79:86-90.
  24. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol.* 2007;2:31-56.
  25. Reaven G, Abbasi F, Mc Laughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:207-223.
  26. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 35-42.
  27. Spritzer PM, Lacke SB, Satler F, Mersch D. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction.* 2015; 149:219-227
  28. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;82:661-665.
  29. De Ugarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005; 83: 1454-1460.
  30. Moguetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Marc Kaufman J, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E628-E637
  31. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002;77:1095-105.
  32. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro R. Scientific Statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews.* 2015;36:487-525.
  33. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part 2. *Endocr Pract.* 2015;21:1415-1426.
  34. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev.* 1985;6:45-86.
  35. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:E214-E223.
  36. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-419.
  37. Hřebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:144-147.
  38. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med.* 2002;19:527-534.
  39. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2694-2698.
  40. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure in mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;83:1273-1276.
  41. Fung L, Pizzi R, Centeno I, Hernández E. Resistencia a la insulina en la mujer: ¿cómo y cuándo evaluarla? *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2015;75:200-211.
  42. Gayoso P, Otero A, Rodríguez MX, Gude I F, García F, De Francisco A, et al. Insulin resistance (HOMAIR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: Effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders.* 2013;13:47:1-10.
  43. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E,

- Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, on behalf of the ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:1-29.
44. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Obesity and reproduction: A committee opinion *Fertil Steril.* 2015;104:0015-0282.
  45. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4546-4556.
  46. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4565-4592.
  47. Cefalu WT. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care.* 2015;38:S9-S10.
  48. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:S1-S93.
  49. Marquez-Sandoval G, Macedo-Ojeda D, Viramontes-Horner JD, Fernandez Ballart, J Salas S, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: A systematic review F, *Public Health Nutrition:* 14:1702-1713.
  50. Iberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation;* 2009;120:1640-1645.
  51. Aschner P, Buendia R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez X, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93:243-247.
  52. Aschner P, MD, Ruiz A, Balkau, B, Massien, C, Haffner S on behalf of the Latin America and the Caribbean International Day for Evaluation of Abdominal Adiposity (IDEA) National Coordinators and Investigators. Association of Abdominal Adiposity With Diabetes and Cardiovascular Disease. *Latin America J Clin Hypertens.* 2009;11:769-774.
  53. Lorenzo C, Williams K, Hunt K. Haffner S. The National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization. Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:8-13.
  54. Amato MC, Guarnotta V, Forti, Donatelli, D, Dolcimascolo S, Giordano C. Metabolically healthy polycystic ovary syndrome (MH-PCOS) and metabolically unhealthy polycystic ovary syndrome (MU-PCOS): A comparative analysis of four simple methods useful for metabolic assessment *Hum Reprod.* 2013;28:1919-1928.
  55. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: Implications for rigorous glycemic control. *Diabetes.* 2009;58:360-366.
  56. Fagius J. Sympathetic nerve activity in metabolic control—some basic concepts. *Acta Physiol Scand.* 2003;177:337-343.
  57. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: Role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens.* 2001;19:523-528.
  58. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation.* 2002;106:2533-2536.
  59. Grassi G, Dell’Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens.* 2004;22:2363-2369.
  60. Tekin G, Tekin A, Kiliçarslan EB, Haydardedeoğlu B, Katircibaşı T, Koçum T, et al. Altered autonomic neural control of the cardiovascular system in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Cardiol.* 2008;130:49-55.
  61. Armando I, Levin G, Escobar ME, Barontini M. Peripheral catecholamine alterations in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:221-228.
  62. Barria A, Leyton V, Ojeda SR, Lara HE. Ovarian steroid response to gonadotropins and -adrenergic stimulation is enhanced in polycystic ovary syndrome: Role of sympathetic innervation. *Endocrinology.* 1993;133:2696–2703.
  63. Kim JJ, Choi YM. V Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2013;56:137-142.
  64. Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Cable NT, et al. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol* 2012;78:438-446.
  65. Studen B, Sever J, Pfeifer M. Cardiovascular risk and subclinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. *Fron Horm Res.* 2013;40:64-82.
  66. Ketel IJ, Stehouwer CD, Henry RM, Serne EH, Hompes P, Homburg R, et al. Greater arterial stiffness in polycystic ovary syndrome (PCOS) is an obesity – but not a PCOS-associated phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4566-4575.
  67. Ketel IJ, Serne EH, Ijzerman RG, Korsen TJ, Twisk JW, Hompes PG, et al. Insulin-induced capillary



## COMPLICACIONES METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES

- recruitment is impaired in both lean and obese women with PCOS. *Hum Reprod.* 2011;26:3130-3137.
68. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro R. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews* 2015; 36: 487–525.
  69. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;95:1073-1079.
  70. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care.* 2015;39:60-71.
  71. Scicchitano P, Dentamaro I, Carbonara R, Bulzis G, Dachille A, Caputo, et al. Cardiovascular Risk in Women With PCOS. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10:611-618.
  72. Martins W, Soares GM, Vieira CS, Reis R, Sá M, Ferriani RA. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome modifies the cardiovascular risk factors. *Rev Brasileira Ginecol Obstet.* 2009;31:111-116.
  73. Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: A sign of a prehypertensive state? *Hum Reprod.* 1996;11:23-28.
  74. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. DASH/Sodium Collaborative Research Group. Effect on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10.
  75. Christian RC, Dumesic DR, Bebrabeck T, Oberg AL, Sheedy PF II, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcifications in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2562-2568.
  76. Talbott EG, Zborowski JV, Roger JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Gusik DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5954-5961.
  77. Luque-Ramírez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blanco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in Young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22:3197-3203.
  78. Victor RG, Haley RW, Willett DL, Peshock RM, Vaeth PC, Leonard D, et al. The Dallas Heart Study: A population-based probability sample for the multidisciplinary study of ethnic differences in cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2004;93:1473-1480.
  79. Ramezani-Binabaj M, Motalebi M, Karimi-sari H, Saeid Rezaee-Zavareh M, Moayed Alavian S. Are Women With Polycystic Ovarian Syndrome at a High Risk of NonAlcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Hepat Mon.* 2014;14:e23235.
  80. Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: A novel hepato-ovarian axis? *Endocrine.* 2016;51:211-221.
  81. Tasali E, Van Cauter E, Hoffman L, Ehrmann DA. Impact of obstructive sleep apnea on insulin resistance and glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3878-3884.
  82. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:365-374.