

El papel de los esteroides sexuales en la distribución de la grasa corporal y su relación con la obesidad del síndrome de ovario poliquístico

Dr. Nelson Velásquez

Hospital Chiquinquirá de Maracaibo. La Universidad del Zulia, Maracaibo. Venezuela

Breve descripción del síndrome de ovario poliquístico

En el año 1721 se conoció en Italia una comunicación de Vallisneri en la que describía una paciente moderadamente obesa, estéril, con ovarios grandes, blanquecinos y brillantes, que parecían huevos de paloma. Chereau en Francia en 1884 encontró durante una laparotomía unos ovarios que llamó “testículos femeninos”. Pero no fue sino hasta 1935 cuando Irving Stein y Michael Leventhal (1) publicaron la coexistencia de amenorrea y ovarios muy aumentados de volumen con múltiples quistes foliculares en 7 mujeres con hirsutismo y menos consistentemente escaso desarrollo mamario y obesidad, lo que Joe Meigs (2) llamaría en 1949 “síndrome de Stein-Leventhal”, pero que se ha generalizado como síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Los datos clínicos, de laboratorio e imágenes, importantes para el diagnóstico, no han podido constituir un verdadero consenso sobre esta patología. En 1990 se establecieron como diagnósticos aquellas pacientes que presentaran anovulación crónica y evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo, excluyendo otras etiologías. En el año 2003, revisados los conceptos, se concluyó que el diagnóstico se establecía en pacientes con oligoovulación o anovulación, signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, ovarios de aspecto poliquísticos, excluyendo hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing e hiperprolactinemia (3).

Cuando aparece hiperandrogenismo acentuado, en las mujeres por incremento de las concentraciones plasmáticas de andrógenos endógenos o por su administración exógena, se produce supresión

de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias, inhibiéndose la maduración folicular, la ovulación y por consiguiente la formación del cuerpo amarillo, oligomenorreas o amenorrea. Hay fenómenos de desfeminización; disminución del desarrollo mamario y posteriormente virilización con acné, hirsutismo severo, crecimiento del clítoris, aumento de volumen de los músculos, voz grave y ronca, calvicie y muchas veces aumento de la libido (4). Esta marcada sintomatología se observa generalmente en tumores benignos o malignos de ovarios o suprarrenales productores de andrógeno y no en el SOP.

Varios estudios recientes sugieren que la fisiopatología del SOP presume un trastorno multigénico complejo. Se han descrito mutaciones en un gen simple que produciría fenotipos compatibles con SOP (5), genes candidatos que regulan el eje hipotálamo-hipófisis-gónada y los responsables de la insulinorresistencia o sus secuelas (6). Las técnicas de microarreglos (*microarray*) de órganos blanco del SOP han sido utilizados para identificar un novel gen candidato y algunos de ellos parecen contribuir a su fenotipo (7,8).

La grasa corporal. Las hormonas sexuales y su distribución en humanos

Los seres humanos sobrevivimos por el consumo de energía que deriva del almacenamiento de la grasa proveniente de los alimentos ingeridos. El 15 % del peso de la mujer es grasa que provee energía, un 4 % de la grasa lo constituye la llamada “grasa específica sexual” que, distribuida en caderas, nalgas y mamas, son reservadas para las demandas del embarazo y del amamantamiento; otro 4 % se encuentra en órganos como el músculo esquelético y el sistema nervioso central y constituye la grasa esencial, ya que su

depleción total conduce al cese de sus funciones. Una mujer sobrevivirá 60-90 días en inanición utilizando sus reservas corporales de grasa. Tener poca grasa es peligroso, el riesgo de muerte es grande si el índice de masa corporal está por debajo de 18. El color de este tipo de grasa es amarillo, aunque algunos le dicen grasa blanca, el tejido corresponde a células con contenido oleoso, de núcleos excéntricos.

Otro tipo de grasa, menos estudiada es la llamada grasa parda o marrón, es un tipo de tejido graso que se encuentra en mamíferos incluyendo los humanos, pero su cantidad va disminuyendo a medida que se avanza en la edad. A diferencia de la grasa corporal, blanca, sus células son poligonales con gran volumen de citoplasma, gran contenido de gotas de lípidos de tamaño variable; los núcleos son centrales y redondos. Es muy vascularizado con numerosas terminaciones nerviosas no mielinizadas que proporcionan estimulación simpática al adipocito. Está presente en animales y en humanos recién nacidos, donde constituye el 5 % del peso corporal y se encuentra en la parte baja del cuello y región supraclavicular y en los ratones en el dorso torácico, entre las escápulas, cerca de la aorta y en el hilio del riñón.

En humanos adultos también se encuentra funcionalmente, y es más frecuente en mujeres. Existe una correlación inversa entre su contenido y el llamado índice de masa corporal (IMC) especialmente en sujetos más viejos, sugiriendo que pueda proteger de la obesidad (9).

Los estrógenos, secretados principalmente por las gónadas femeninas, son responsables de los cambios, genitales y extragenitales, que ocurren en la pubertad de las niñas, causan desarrollo de vagina, útero, y junto con otras hormonas causan agrandamiento de las mamas, promocionando el crecimiento del estroma e incrementando la acumulación local de grasa (4). Propician la aparición de los cambios puberales característicos y diferenciadores entre ambos sexos, aunque su acción fundamental es el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios femeninos, genitales y extragenitales; contribuyen en el brote del crecimiento que ocurre durante la pubertad, actuando de manera poco conocida al modelaje de los contornos del cuerpo. Dan conformación al esqueleto, intervienen en el crecimiento de los huesos largos y su culminación por fusión de las epífisis e inducen cambios en el desarrollo del sistema óseo de la pelvis, conformando el aspecto característico de cuerpo femenino.

Los estrógenos contribuyen al crecimiento del pelo axilar y púbico y la pigmentación de la región genital,

así como la de las areolas y del pezón que ocurren después del primer trimestre del embarazo; pero los andrógenos: testosterona (T) y androstenodiona hallados normalmente en las venas ováricas, pueden influir secundariamente en la talla, el buen desarrollo del vello púbico y axilar o la aparición de acné, debido al crecimiento y secreción de las glándulas sebáceas (4,10-12). Además desempeñan efectos bien conocidos, como los que ejecutan sobre la hipófisis o el hipotálamo o los metabólicos sobre lípidos sanguíneos, e hígado, y otros pocos conocidos como los que puedan ejercer en el sexo masculino sobre el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios extragenitales: pelo axilar y pubiano. Ejercen acciones en la conformación corporal femenina, la inclinación hacia el sexo opuesto y especialmente en el desarrollo y proliferación de los conductos mamarios, desarrollo del pezón y de los acinos glandulares, preparándolos para la acción de la progesterona y la lactancia. Existen otras acciones menos conocidas como en las encías, dientes u ojos (13).

Los estrógenos, en mujeres, poseen poco efecto sobre la distribución del vello corporal, sobre todo a nivel pubiano. Actuando sobre la piel, hacen que esta tenga un aspecto especial, lisa y elástica, aumentando su vascularización y se ha comprobado que incrementan el contenido de agua de la dermis, la concentración de mucopolisacáridos y el contenido de glucógeno (14), diferente a las características cutáneas de los hombres (14).

En el hombre normal u obeso, la grasa se acumula principalmente en el subcutáneo abdominal y depósitos viscerales con menor cantidad en piernas y caderas, si se compara con la mujer; es la llamada distribución central o androide de la grasa. Por el contrario en las mujeres normales u obesas sin SOP se acumula en las piernas, caderas, muslos y mama, se llama distribución femenina, ginecoide o periférica.

Como la distribución de la grasa corporal se ha relacionado con las características sexuales secundarias, es lógico pensar que las hormonas intervengan en su distribución, así pues las mujeres acumulan más grasa a nivel de las regiones inferiores del cuerpo y se ha sugerido que esta forma contribuye a una función reproductiva-sexual normal.

En cambio el papel de los andrógenos es controversial porque una correlación directa entre la cantidad de T plasmática y la cantidad de grasa visceral o sus funciones no difieren entre hombres y mujeres. Se ha encontrado gran acumulación de grasa abdominal en hombres con concentraciones bajas de T (15,16) y la administración de T ha reducido la

cantidad de grasa abdominal en hombres (17); aunque algunos como Lovejoy (18) no lo logró demostrar.

Elbers y col. (19), mostraron en un grupo de transexuales mujeres a hombres, que la administración de andrógenos disminuyó los depósitos de grasa subcutánea a nivel del abdomen, caderas y muslos, pero aumentó en la visceral; luego demostraron que la administración de 100 μg de etinilestradiol y 100 mg de acetato de ciproterona (antiandrógeno con actividad progestacional) a transexuales adultos varones a hembras durante 12 meses, indujo un aumento significativo de la grasa de todo el tejido subcutáneo, con grado menor pero proporcional y significativo en los depósitos de grasa visceral y disminución a nivel de los muslos, mientras que la administración de 200 mg de un éster de testosterona cada 2 semanas por un año en transexuales femeninos a masculinos, aumentaron marcadamente el área de muslos, redujo los depósitos en todo el subcutáneo en los que se midió, con suave aumento en el área visceral, concluyendo que los esteroides sexuales tienen importantes funciones en la localización de la grasa corporal. Antes del estudio todos los pacientes eran eugonadales y saludables (20).

La forma del cuerpo en las mujeres

La forma del cuerpo femenino varía de acuerdo con su constitución esquelética, de la cantidad de grasa corporal y su distribución. Entre las mismas mujeres no hay acuerdos en lo que debe ser considerada su "forma ideal o preferida", sea por el grado de atracción que pueda causar a los hombres o por razones de salud.

Esta forma ideal varía de acuerdo con las culturas y los tiempos que se analicen, han sido plasmadas en cuadros de pintores famosos, por ejemplo en la "Venus en el espejo" o "La mujer" de Rubens de 1615 y 1625, respectivamente, "El Nacimiento de Venus" de Williams-Adolphe Bouguereau en 1879 y en "The Source" de Jean Auguste Dominique Ingres (1856). Existe una categoría de formas o figuras femeninas consideradas normales; pero cuatro son las más conocidas: forma de banana, reloj de arena, pera y manzana (Figura 1). Una demostración de figura de reloj de arena de mujer estaría representada en "Mohini", avatar de Vishnú, Dios de la mitología Hindú.

Las proporciones y medidas del busto, cintura y caderas han sido utilizadas para definir las formas básicas del cuerpo femenino; por ejemplo, las medidas de 36"-29"-38" (91,44 cm- 73, 66 cm-96, 52 cm-) pudieran representar circunferencias del busto, cintura y caderas respectivamente. No significa, sin embargo que las medidas del "brazier" correspondan a los de la caja torácica. Por otro lado, la talla también afecta la apariencia. En Venezuela es muy común considerar a una perfecta figura femenina de 90 cm, 60 cm, 90 cm en busto, cintura y cadera respectivamente.

La silueta de las mujeres obesas se corresponde principalmente a los tipos pera y manzana. La pera, es decir, la ginecoide en la que la grasa se distribuye en la parte baja del cuerpo: nalgas, piernas y muslos; cuando abunda en las piernas es conocido popularmente como las "revolveras, pistolas o pistoleras o alforjas" y la tipo androide, central o tipo manzana, parecida



Figura 1. Dibujo de los tipos de formas femeninas más frecuentes.

a la acumulación de grasa que ocurre en los hombres normales u obesos. Es de hacer notar que las otras figuras corporales pueden dar como expresión de obesidad otras formas corporales, como por ejemplo, mucha grasa abdominal con poca acumulación en las nalgas o en las mamas, muy comunes en la región occidental de Venezuela.

¿Por qué esta distribución de grasa es diferente en hombres y mujeres?

Desde el punto de vista de procesos de adaptación, se argumenta que la distribución ginecoide de la grasa es almacenada para la lactancia y la alimentación del recién nacido y que los hombres la activan para correr o pelear y en situaciones de defensa y cacería.

En la premenopáusica la progesterona aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa principalmente en la región gluteofemoral, mientras que los estrógenos la suprimen. Después de la menopausia los estrógenos son producidos principalmente por la conversión o aromatización de los andrógenos suprarrenales por el tejido adiposo (especialmente la aromatización de androstenodiona a estrona), mientras que la progesterona cae de manera dramática, ya que la producción suprarrenal es mínima.

Virtualmente todas las mujeres exhiben incremento de su peso corporal después de la menopausia, con tendencia a acumular grasa subcutánea abdominal y visceral, presumiéndose que hay una redistribución corporal, debido al descenso de los estrógenos y al incremento relativo de la T, originada en el estroma ovárico.

Existe una enzima, la lipoproteín-lipasa (LPL), que almacena grasa en el cuerpo, permitiendo que estas dejen la circulación y entren al adipocito. En la premenopausia, en la etapa que las mujeres tienen más grasa gluteofemoral y menos grasa abdominal, la progesterona, es considerada como “la mala de la película”.

Bjöntorp en 1997 (21) estableció que “la T y hormona de crecimiento inhiben la lipoproteín-lipasa y estimulan marcadamente la lipólisis, aunque parece que los estrógenos ejercen efectos similares a la testosterona”. Algunos estudios han demostrado que la T y la dihidrotestosterona (DHT) promueven actividad antilipolítica mediada por adrenerreceptor alfa 2 y promocionan la lipólisis a través del beta-adrenerreceptor (22).

Otro aspecto es que los estrógenos, particularmente el estradiol plasmático, en las mujeres, sobrerregulan los receptores alfa 2 en la célula grasa, retardando la lipólisis, suprimiendo la actividad de LPL,

atribuyéndose el papel “quemador de grasa” de los andrógenos a su aromatización local a estradiol (23). La actividad lipolítica en el tejido femoral mostró correlación inversa con los niveles plasmáticos de T total y biodisponible, la dihidrotestosterona y el estradiol en la región femoral, medida que también se correlacionó con el cambio de peso. La actividad de LPL abdominal mostró correlación débilmente significativa inversa con la T biodisponible, únicamente. Estos resultados sugieren que los esteroides sexuales suprimen la actividad de LPL en el tejido adiposo de las mujeres, más en los muslos que en el abdomen, fenómeno que puede contribuir a la acumulación de grasa central.

Zmuda y col. (24) demostraron que la producción de estradiol puede neutralizar los efectos de la T sobre la lipoproteína ya que cuando la T se administró con un inhibidor de la aromataza se incrementó la actividad de la lipoproteín-lipasa, lo que significa que la aromatización de T a estradiol es responsable de la habilidad de T para inhibir lipoproteín-lipasa.

La administración de 17 B estradiol (500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 2 o 4 semanas) a ratas machos redujo significativamente el peso corporal. La lipólisis basal y la inducida por adrenalina fueron significativamente elevadas en el tejido adiposo del epidídimo de ratas machos tratados con 7 mg de estradiol 12 h antes o con estradiol 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por 2 semanas, demostrándose que el estradiol ejerce fuertes efectos sobre el metabolismo del tejido adiposo, posiblemente mediados por AMP cíclico. (25). Los ratones con receptores “knockout” para estrógenos o con deficiencia en aromataza se hacen obesos (26).

Obesidad, definición, tipos

La obesidad es definida como un exceso de almacenamiento de triglicéridos en las células adiposas, produciendo incremento de la grasa corporal. Es diferente al sobrepeso si se toma en cuenta el denominado “peso ideal”, que se calcula sobre la base de acuerdos o de algunos “estándares”. Se ha considerado como peso ideal al que correspondía a las edades de 20-30 años y se calcula en libras mediante la siguiente fórmula: para los hombres: $120 + (4 \times (\text{talla en pulgadas} - 60))$ y para la mujer: $100 + (4 \times (\text{talla en pulgadas} - 60))$. Los obesos son sobrepesados, ambos tienen aumento de riesgos de morbimortalidad y aumento de costos para la salud (10).

La magnitud y prevalencia de obesidad están aumentando dramáticamente entre los jóvenes. Para el año 2006 los niños y adolescente con sobrepeso en

EE.UU fueron estimados en 17 % y se presume que para el año 2010 alcance el 20 % (27,28). Si el índice de masa corporal es mayor de 25 kg/m² a la edad de 18 años, se tendrá de un riesgo asociado aumentado de un 66 % de muerte de mujeres jóvenes, según el estudio de Nurses' Health Study (29), que también demostró mayor riesgo de infertilidad anovulatoria. Tres alteraciones en las obesas interfieren con la ovulación: aumento de la aromatización periférica de andrógeno a estrógenos, disminución de la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG) que resulta en altos niveles de estradiol y testosterona libres y aumento de los niveles de insulina que estimulan la producción de andrógenos por el estroma ovárico (10). Recientemente ha sido demostrado que la adiposidad en la adolescente causa deterioro en la paridad (28).

La aparición del síndrome metabólico y de los marcadores para riesgo de eventos cardiovasculares, se han incrementado en jóvenes a la par que lo ha hecho la obesidad (30). Es la causa principal de "muertes prematuras" en el Reino Unido, causando aproximadamente 1 000 muertes por semana (31).

Métodos para la evaluación de la obesidad y del contenido de grasa total y regional

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (NIH, siglas inglesas) recomienda dos métodos para facilitar el diagnóstico de obesidad y son: el IMC y la circunferencia abdominal (CA), sin que esto puede sustituir al juicio clínico, ya que existen condiciones como el edema, la ascitis, las grandes masas musculares o su pérdida, que tienen influencia en el peso y no constituyen obesidad (32).

Es muy simple utilizar el nomograma del IMC que se corresponde adecuadamente con los métodos densitométricos (33) y consiste en dividir el peso en kilogramo entre el cuadrado de la talla en unidades métricas: $IMC = \text{kg/m}^2$, considerándose sobrepeso cuando el IMC se encuentra entre 25-29,9; y obesidad cuando es mayor o igual a 30.

El IMC es una medición muy utilizada para la obesidad generalizada o masa total de grasa, independientemente de su localización. La obesidad abdominal es parte integrante del grupo de síntomas del síndrome metabólico y cuando es alta es un poderoso factor de riesgo cardiovascular, accidentes cerebrovasculares y diabetes (34).

La medida de la circunferencia abdominal o de la cintura considerada normal para la mujer es de hasta 35 pulgadas; es decir, 88 cm y el NIH sugiere que puede reemplazar a la relación cintura cadera (35).

Medir la relación entre el diámetro de la cintura,

a nivel del ombligo en forma circular con una cinta métrica y compararlo con el de la cadera, medidas desde las crestas ilíacas en la misma forma (relación cintura: caderas o ICC), también ha sido considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un método para evaluar el grado de obesidad, considerándose como normal de 0,71-0,85 para varones y de 0,78-0,94 para mujeres (36). Medir únicamente la circunferencia abdominal o cintura puede ser predictivo de anormalidades endocrinas y función metabólica asociados a enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus e hipertensión arterial, considerándose normal, una cintura de 100 cm (aproximadamente 40 pulgadas) en hombres y 90 (aproximadamente 35 pulgadas en la mujer) (10). La OMS establece valores normales entre 94-102 cm y 80-88 cm para hombres y mujeres respectivamente. Son considerados con sobrepeso sustancial si los primeros tienen más de 102 cm y las segundas más de 88 cm (36).

Otros investigadores han empleado la impedancia bioeléctrica (37) y la resonancia magnética nuclear (19,20), con la cual han obtenido excelentes imágenes, son bastantes costosos y engorrosos pero se aproximan muy bien a lo que se busca; además han sido útiles para la cuantificación de grasa subcutánea o visceral, a nivel de los músculos de las piernas en hombres y mujeres.

Existen formas más simples de evaluar la obesidad, la más sencilla consiste en medir en una balanza la cantidad de kilos o libras y compararlo con el peso ideal; pero en ciertas ocasiones, por ejemplo, los pacientes que realizan ejercicios y desarrollan excesiva masa muscular pueden tener sobrepeso, pero no son obesos, ya que no tienen acumulación de triglicéridos en los adipocitos. También son útiles los antropométricos: la correlación talla-peso, las medidas de la circunferencias del tórax, abdomen, cadera, muslo izquierdo y las medidas de pliegues en bíceps, tríceps, región suprailíaca o subescapular, paraumbilical o el cálculo de sus promedios.

La hidrodensitometría ha sido considerada como la medida más exacta para determinar el exceso de grasa corporal y consiste en la determinación de la densidad del cuerpo debajo del agua; no es práctico, como tampoco parece ser el uso de técnicas de imágenes, pero la utilización de calibradores o compases para medir los pliegues cutáneos han sido muy populares (10).

Para algunos, la localización regional de la grasa, que difiere según el sexo, es lo mejor para predecir riesgos para la salud, que la cantidad de grasa corporal.

En particular si es la intraabdominal o visceral la que aumenta, se incrementa también el riesgo de diabetes mellitus 2 y enfermedades cardiovasculares (32,38); aunque los mecanismos no son bien conocidos, parece que contribuye el mayor recambio de la grasa visceral o portal, comparada con la del subcutáneo.

Para la localización y medición de la adiposidad parda se ha utilizado la tomografía computada y tomografía con emisión de positrones (9), este tejido tiene la capacidad de “quemar grasa”, guardar calor, consumiendo calorías y generar calor en los animales que no tienen escalofríos o en los recién nacidos humanos que tampoco lo producen. Muchos de los nuevos avances en el análisis de este tipo de grasa es tratar de conseguir un compuesto análogo que facilite la pérdida de peso (9).

Obesidad en el síndrome de ovario poliquístico. Causas y consecuencias

La obesidad es parte integrante del síndrome de ovario poliquístico, 3 de las 7 pacientes descritas por Stein y Leventhal (1) la presentaban y es considerada por algunos autores como de origen neuroendocrino, similar a la que acontece por lesiones hipotalámicas, en el síndrome y enfermedad de Cushing y en el hipotiroidismo (39).

Aun cuando se consideraba como parte integrante del síndrome la frecuencia de su aparición ha sido reportada “variable” (Cuadro 1), algunos la reportan en la mitad de los casos (40,41). Otros creen que se presenta entre 35 %-60 % (42,43). Goldzieher (42) lo notó en el 41 % de sus pacientes en 1981, unos autores dan cifras tan altas como en el 75 % (44).

Trivax (45) recientemente la reportó entre 30 %-60 % y Huang y col. (46) lo reportan en 60 % después de analizar retrospectivamente, 716 pacientes con SOP, según los criterios del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. Otros han reconocido el síndrome en pacientes delgadas (47). La obesidad en SOP parece que es más frecuente en Estados Unidos de Norte América que en Europa (6).

Las mujeres con SOP de EE.UU son mucho más pesadas que sus homólogas de Europa (6,48) y se pudiese argumentar que es una característica de los norteamericanos por que está relacionada a la “epidemia de obesidad” que allí ocurre (48,49). Azziz y col. (50) en un estudio controlado y multicéntrico en EE.UU el IMC varió de 35 a 38 kg/m². En otros países son más delgadas; así, el promedio del IMC en Inglaterra en las pacientes con SOP es de 25 kg/m² (51), 28 kg/m² en Finlandia (52), 31 kg/m² en Alemania (53), y de 29 kg/m² en Italia (54).

En estudio realizado con relación a la prevalencia de obesidad en SOP en Alabama (EE.UU) se encontró que el 24 % tenían sobrepeso, mientras que el 42 % fueron obesas (55). Globalmente, entre 38 %-88 % de las mujeres con SOP tienen sobrepeso o son obesas (56).

La historia de que la ganancia de peso usualmente precede a la oligomenorrea e hiperandrogenismo sugiere que la obesidad tiene influencia en la aparición del SOP (57). En otro estudio en donadoras de sangre en España, el 30 % tenían sobrepeso y solo el 10 % obesas (58). Yildiz y col. (47) estudiaron la prevalencia del peso en SOP y encontraron pacientes con peso debajo de lo normal, peso normal, sobrepeso y obesas cuyos cifras fueron 8,2 %, 9,8 %, 9,9 % y 9,0 %, respectivamente y alcanzó el 12,4 % y 11,5 % con IMC de 35-40 kg/m² y > 40 kg/m², una diferencia no significativa. Estos datos hacen suponer que la prevalencia de SOP se afecta modestamente por la presencia de obesidad, el grado de obesidad en SOP ha aumentado de una manera similar a lo que ha sucedido en la población general, lo que conduce al concepto de que la obesidad en estas pacientes puede reflejar la gran influencia del medio ambiente. Las razones pueden estar también en el estilo de vida más sedentaria de los norteamericanos, diferencias en las dietas y especial a su composición. Sin embargo, la ganancia de peso y el aumento de grasas abdominal en poblaciones diferentes a Norteamérica están asociados a un aumento de la prevalencia del SOP (59).

Una publicación muy reciente de un diario local de la ciudad de Maracaibo en Venezuela da cuenta de que, según datos de la OMS en el mundo la obesidad

Cuadro 1

Frecuencia de la obesidad en síndrome de ovario poliquístico

Autor (Referencia)	Porcentaje	Año
Stein I (1)	42 %	1935
Goldzieher (42)	41 %	1963
Franks (41)	35 % - 65 %	1995
Azziz (40)	50 %	2004
Trivax (45)	30 % - 60 %	2007
Huang (46)	60 %	2010

está alcanzando cifras epidémicas, con 1 600 millones de adultos mayores de 15 años obesos, calculando que para el 2015 habrá 2 300 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad. Según datos aportados por el Instituto Nacional de Nutrición de Venezuela, el 65 % de la población venezolana padece de sobrepeso y los países con más obesidad actualmente para las Américas son: Estados Unidos con 38,7 %, México el 3,8 %, Venezuela 29,3 % y Guatemala con 27,5 % (60).

Tipo de obesidad en el síndrome de ovario poliquístico

La descripción general de la distribución corporal de la grasa en el síndrome de ovario poliquístico, es decir, la adiposidad excesiva se presenta como sucede en la obesa por excesos de ingestas o por déficit de pérdidas calóricas debido a sedentarismo y, a diferencia de la que aparece en el síndrome de Cushing, no es truncal; es central, tipo androide, de la parte superior del cuerpo, no presenta “joroba de búfalo o giba” ni estrías purpúreas en el abdomen o surcos mamarios y si se presentan como consecuencia de bajar de peso, son de color blanco (61).

El cuadro bioquímico y endocrinológico del SOP es muy heterogéneo como el mismo síndrome; pero hay acuerdos casi unánimes en que hay una relación hormona luteinizante/hormona folículo estimulante (LH/FSH) elevada a favor de LH, sobre todo al inicio del ciclo menstrual (62); incremento constante en la concentración de estrógenos totales, debido principalmente a la conversión periférica de androstenodiona a estrona (10,63); mientras que el estradiol libre aumenta por la disminución de SHBG (11,62,64) y lo que marca el diagnóstico clínico es un hiperandrogenismo clínico o bioquímico (62).

Las pacientes con SOP parece que tienen mucha dificultad en perder peso y mantenerlo a pesar de regímenes dietéticos y de ejercicios adecuados. La esencia de las dietas está encomendada a disminuir el consumo calórico y a estimular su pérdida, pero puede estar condicionada a la patología subyacente: diabetes, hipertensión arterial o dislipidemia (65).

¿Causas de obesidad en el síndrome de ovario poliquístico?

La causa de la obesidad en SOP no ha sido establecida, aunque se considera que pueden existir aspectos genético-hereditarios, ambientales, trastornos hipotalámicos por acción o secreción anómala de leptina o combinación de estos u otros factores y su prevalencia puede reflejar orígenes del

mismo tipo (66,67).

Se ha tratado de establecer si esta condición es de carácter hereditario (68,69), para ello se han realizado estudios buscando una causa genética específica (70,71).

En el SOP la obesidad se inicia tempranamente y está asociada al sistema de los factores de crecimiento parecido a la insulina (IGF) mediada por la hiperinsulinemia, con disrupción de la homeostasis, de la relación IGF-1: IGFBP-1, por virtud de la habilidad de la insulina para inhibir la producción hepática de IGFBP-1 pero no la IGF-1, que al ser biodisponible aumenta la secreción de hormona de crecimiento (GH) y la de andrógenos ováricos, mediada a su vez por la LH (10,11).

Ha sido demostrado que en el SOP la termogénesis puede estar reducida, contribuyendo al incremento del peso (72) y algunos sugieren que puede ser una anomalía en el gasto de energía, especialmente en la termogénesis posprandial (73), no obstante el gasto de energía en reposo ha sido encontrado de ser equivalente a controles normales, sugiriendo que existe disparidad entre el aumento de la ingesta calórica y la disminución del gasto de energía total (74).

Bulimia y ovario poliquístico

En los últimos años ha habido cierta tendencia a analizar la salud mental de las pacientes que presentan SOP (75) y se ha sugerido que las pacientes con SOP, presentan en mayor grado a las normales, cuadro de bulimia nerviosa (76). La bulimia nerviosa, es un trastorno de la alimentación caracterizado por períodos no controlados de sobrealimentación, seguido por conductas compensatorias tendentes a evitar el sobrepeso, induciéndose ayunos prolongados, vómitos o ingiriendo fuertes laxantes; pero no todas las pacientes llegan a obtener su peso previo, sino que por el contrario hay tendencia al sobrepeso y obesidad; por otro lado, se ha demostrado en estas pacientes una reducida secreción de colecistoquinina, que es el “péptido de la saciedad”, lo que ocasiona anomalías del apetito con tendencia a la sobrealimentación. Lo contrario también se ha descrito, es decir, que pacientes con bulimia nerviosa con peso adecuado, presentan aumento de la frecuencia de poliquistosis ovárica. Parece existir relación entre la apariencia poliquística de los ovarios con cambios resolutivos de bulimia que no puede ser explicado simplemente por la adiposidad; es decir, la apariencia de los ovarios se hace “poliquística” en la etapa bulímica y desaparecen con la resolución del cuadro, lo que ha sido observado por Morgan y col.

(77) quienes reportaron persistencia morfológica de los ovarios cuando el trastorno de la ingesta está presente y la recuperación de esos cambios morfológicos cuando mejora el patrón de conducta y han sugerido que en los casos asociados de morfología ovárica en bulimia puede ser diferente a los que se observan en el clásico SOP que han sido considerados persistentes y se ha sugerido que la ingesta de hidrocarbonados pudieran estar condicionándola ya que ha sido reportado cambios en la sensibilidad periférica a la insulina en casos de bulimia nerviosa (78,79).

Cooper (80) reportó una prevalencia de bulimia del 2 % en mujeres jóvenes que pueden tener o no sobrepeso. Con ultrasonografía se ha logrado detectar que aproximadamente el 75 % de mujeres con bulimia tiene ovarios con criterios morfológicos del SOP (81).

Hay mujeres, delgadas con SOP y en ellas existe una amplitud incrementada de los pulsos de LH, que es atenuada en las obesas, además hay aumento de la testosterona libre circulante porque los niveles de SHBG son bajos. Estos cambios son revertidos cuando las obesas con SOP pierden peso (82). Se sabe que esto mejora la resistencia a la insulina, reduce la hiperinsulinemia a través de un defecto reversible de la actividad de transporte de la glucosa del músculo esquelético (83).

Más de la mitad de las pacientes con SOP tienen sobrepeso corporal; en las que no lo tienen, el trastorno parece ser un exceso de la producción de hormona de crecimiento y LH, mientras que en las primeras ocurren grados variables de hiperinsulinemia, aumento de la resistencia periférica a la insulina y concentraciones de LH, GH, SHBG e IGFBP-1 en límites más o menos normales (11).

Aunque la propuesta de asociar bulimia a SOP ha sido sugerida y a la vez cuestionada, un grupo de investigadores del Instituto Karolinska de Stockholm en Suecia, estudiaron 77 pacientes con SOP y lo compararon con 59 controles, con relación a su estatus menstrual, ovarios poliquísticos, acné, hirsutismo y concentraciones de hormonas sexuales y encontraron una frecuencia aumentada de trastornos menstruales, hirsutismo, SOP en mujeres bulímicas, mientras que el acné y concentraciones hormonales no difirieron del grupo control, aunque el hirsutismo y los índices de actividad biológica de la testosterona se correlacionaron positivamente con las bulímicas pero no con los controles, con poca diferencia en la concentración androgénica y concluyeron que existe un aumento de la frecuencia de SOP en mujeres con bulimia nerviosa y que puede también indicar aumento de la sensibilidad a los andrógenos en estas personas

y que la conducta bulímica puede ser promovida por los andrógenos, que tienen efectos estimuladores del apetito y pueden dañar el control del mismo (84).

La causa del exceso de peso en el SOP no está clara y es posible que preceda a la disfunción menstrual y se ha propuesto que la obesidad puede ser un factor etiológico en el desarrollo de la enfermedad poliquística porque existe en el adipocito un incremento de la conversión del andrógeno delta 4- androstenodiona al estrógeno débil estrona (39,85).

Factores reguladores del apetito y sus relaciones con SOP

Desde hace tiempo se ha tratado de implicar al hipotálamo como centro regulador del apetito y aunque es cierto, son muchos los mecanismos que regulan la ingesta de alimentos, como factores fisiológicos, la distensión abdominal, hormonas neuronales e intestinales, presencia de glucosa y otros combustibles en la sangre o de factores ambientales como la apariencia u olor de los alimentos, y los horarios de las comidas. En el sistema nervioso central actúan péptidos gastrointestinales y neuropéptidos, glucosa, insulina, péptido similar al glucagon y otras sustancias, que pueden ser inhibitoras (anorexígenos) o estimuladoras (orexígenos).

La proteína r- Agouti (AgrP), fue identificada en 1997, es un potente inhibidor de los receptores de la melanocortina MC3 y MC4 y regula el comportamiento alimentario y el peso corporal. Se encuentra en el hipotálamo y está incrementado en obesos; su administración causa sobrepeso a los animales de experimentación y los ratones transgénicos que expresan este gen AgrP en cantidades elevadas son obesos. En los humanos que presentan un gen polimórfico de AgrP son genéticamente delgados (86).

Los péptidos anorexígenos más conocidos son: la proopiomelanocortina (POMC) y la transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina o CART. La POMC es sintetizada en las células corticotrópicas de la hipófisis y en otras áreas del sistema nervioso central como el hipotálamo y ejerce su efecto anorexígeno al unirse a los receptores de la melanocortina MC3 y MC4., inhibiendo la acción de la AgrP. La transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina se produce en el hipotálamo y su acción se produce a nivel de receptores, poco estudiados hasta el presente. Esta sustancia disminuye su producción hipotalámica al quitarles los alimentos a los animales y su inyección o la de sus fracciones incrementan la ingestión de alimentos.

Leptina

La leptina es un péptido secretado por el tejido adiposo, circula en la sangre unida a proteínas; actúa en el sistema nervioso central sobre las neuronas que regulan la conducta de comer y en el balance energético. Es un producto del “gen ob” que es el responsable de la obesidad de algunos animales y humanos, conocido como Gen Lep.

Puede haber obesidad por trastornos en la regulación del gen o por resistencia a la leptina. Su déficit total o resistencia a sus efectos por mutación a sus receptores ocasionan marcada obesidad (87) y su administración en forma recombinante a los animales ob/ob ha sido efectiva en la conducción de la obesidad (88). Se ha sugerido que tiene un papel en la función reproductiva y en la patogénesis del SOP (89). Altos niveles de leptina pueden asociarse a infertilidad; pero el mecanismo no ha sido esclarecido (90), aunque pudiese ejercer sus efectos en las neuronas hipotalámicas productoras de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), sobre los gonadotropos hipofisarios o en los ovarios (89,91).

El hecho de que pacientes normales y con SOP quienes se embarazaron en tres ciclos de fertilización *in vitro* y transferencia intratubárica de gametos tenían significativamente más bajas concentraciones de leptina en líquido folicular cuando se comparó con las que no se embarazaron, provee cierta evidencia de que cuando existen elevadas concentraciones de esta sustancia se afecta la función reproductora (89,92).

Ha sido señalada correlación entre leptina sérica e IMC (94,95) y también se ha demostrado que la reducción de peso conduce a bajar sus niveles (96); pero otros factores deben estar involucrados en el IMC (97). Las mujeres tienen niveles más altos que los hombres y la administración de testosterona reduce sus niveles (98). El ayuno también la disminuye y la administración de glucocorticoides la aumenta (99).

La mayoría de los estudios revelan incremento de leptina en portadoras de SOP en relación con sujetos normales y como la obesidad es común en SOP se ha atribuido el exceso de leptina como factor para el incremento de IMC. La hiperandrogenemia, la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia afectan sus concentraciones séricas; con base a estos criterios.

Erturk y col. (100) realizaron un estudio en mujeres delgadas y obesas portadoras del SOP para tratar de establecer si los cambios en leptina son debidos a la obesidad o a otras alteraciones hormonales y concluyeron que, las concentraciones de leptina sérica se correlacionan con la obesidad; pero no con la hiperinsulinemia, ya que las mujeres delgadas con SOP

no mostraron correlación significativa entre los niveles de leptina y la insulino-resistencia. La secreción endógena de insulina no produjo alteraciones en las concentraciones de leptina en SOP, hallazgo que es consistente con la posibilidad de que el transporte de glucosa estimulada por la insulina esté disminuido en los adipocitos de estas pacientes, de manera independiente de la obesidad.

Otro aspecto interesante fue que la leptina suprimió el neuropéptido Y (que tiene un papel en la supresión de GnRH) en el hipotálamo, y elevó los niveles de GnRH y LH, y como se sabe el SOP está asociado con altas concentraciones de LH y de esta forma contribuir a la ganancia de peso (101).

Brzechffa y col. (90) encontraron altos niveles de leptina en pacientes con SOP; pero no fueron apareadas por IMC, que como se sabe puede modificar las concentraciones de leptina.

Algunos autores no han encontrado concentraciones altas de leptina en SOP cuando se comparan con controles; pero si han sido correlacionadas con la cantidad de tejido graso, no solo en SOP, sino en mujeres saludables (102).

Chapman y col. (103) y Rouro y col. (104) no han reportado diferencias ya que las concentraciones de leptina en sus pacientes con SOP no fueron diferentes de los controles, cuando son pareados por edad y peso; concluyen que no se ha podido establecer un papel definitivo de esta hormona en la patogénesis del SOP.

El tratamiento con antiandrógenos, estrógenos y agentes sensibilizadores de la insulina generalmente no muestran efecto sobre las concentraciones de leptina en los humanos (89,105); aunque una escasa disminución fue señalada con el uso de metformina en obesas con SOP (106).

Existe mucha controversia en relación con leptina y SOP, algunos autores la encuentran elevada en pacientes obesas y con SOP (92), otros no hallan diferencias entre mujeres normales o SOP (104,107) y Laughlin reportó que la relación entre peso corporal y leptina se mantienen (107).

Colecistoquinina

La colecistoquinina reduce el apetito y el consumo de alimentos en animales de experimentación y en humanos. Es secretada por las células duodenales como respuesta a la presencia del alimento, sobre todo de las grasas y se cree que actúa inhibiendo el vaciado gástrico, produciendo sensación de plenitud y saciedad. Disminuye la presión y función digestivas en corto tiempo, produciendo señales para sentirse satisfecho.

En algunas pacientes con SOP la colecistoquinina disminuye después de comer, este aspecto puede tener influencia en la frecuencia de la ingestas de alimento, en las mujeres con sobrepeso.

Neuropéptido Y

Los péptidos más conocidos como orexígenos son el neuropéptido Y (NPY) y la AgrP; el primero estimula el ansia de comer, disminuye el gasto energético e incrementa la actividad de las enzimas lipogénicas del hígado y del tejido adiposo favoreciendo la obesidad. El neuropéptido Y es un polipéptido producido en el sistema nervioso central, considerado el más potente inductor del apetito que inyectado en los ventrículos cerebrales o en el hipotálamo de ratas estimula el ansia de comer, disminuye la pérdida calórica y de energía y aumenta la actividad de las enzimas lipogénicas hepáticas y del tejido adiposo, produciendo obesidad. El SOP está asociado a altos niveles de LH (101) y la leptina, suprime el neuropéptido Y en el hipotálamo, que tiene papel supresor de GnRH, produciendo elevación de la LH (101).

Sin embargo, existen aún contradicciones en este sentido, e investigadores como Telly y col. (102) encontraron que los niveles de leptina no fueron significativamente más altos en SOP (obesas y no obesas) comparándolas con grupos controles delgadas u obesas; pero sí fueron más altos en el subgrupo de obesas controles y con SOP, hallaron buena relación con la cantidad de tejido adiposo de mujeres y también más alta relación en las obesas con SOP que en las no SOP controles; sin embargo, cuando se evaluaron con análisis de covarianza, excluyendo el índice de masa corporal, no hubo diferencias estadísticas significativas. Los niveles de leptina sí tuvieron correlación con el índice de masa corporal tanto en pacientes con SOP como en los controles.

Grelina y otros péptidos menos estudiados

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos secretado por el estómago que aumenta antes de las comidas y disminuye después de comer; se considera un antagonista de la leptina. Actúa en el centro ventromedial y núcleo arcuato del hipotálamo. Si se administra a humanos aumenta exageradamente el apetito. En adición a los efectos de esta sustancia en la conducta de ingestión de comidas, puede disminuir el metabolismo y reducir la habilidad de "quemar grasa".

Anormalidades en el gasto energético y en la respuesta disminuida de las hormonas gastrointestinales responsables por la ingestión de alimentos, especialmente la grelina son posibles

hipótesis para explicar la obesidad asociada SOP (108).

Otros factores periféricos, además de colecistoquinina, son el péptido intestinal Y (PYY), el similar al glucagon 1 (GLP), la insulina, y la grelina. Todos, excepto la grelina inhiben el apetito, mientras que la glucosa lo aumenta o reduce de acuerdo con sus concentraciones plasmáticas. El PYY también se origina en la porción final del intestino, en el sistema nervioso central y periférico. Inhibe directamente al neuropéptido Y, estimulando una fracción anorexígena de la POMC, bloquea los efectos orexígenos de la Agouti, uniéndose a su receptor. Su administración reduce el hambre y el consumo de alimentos en hombres y animales (31,109).

Las pacientes portadoras de SOP muestran desórdenes en los niveles de grelina o pueden tener dañada la capacidad para metabolizarla. Un estudio mostró que estas pacientes fueron menos saciadas y más hambrientas después de comer que las normales, las concentraciones de grelina no disminuyeron tanto como en las mujeres normales después de comer. Sus concentraciones basales han sido halladas disminuidas en pacientes con SOP y muy pesadas (110) y más bajas que las obesas pero que no presentan el SOP (111). Schöfl y col., en 2002 (112), detectaron concentraciones similares de grelina en las mujeres sin resistencia a la insulina (insulino-sensibles) con SOP, que en controles saludables y muy disminuidas en las SOP e insulino-resistencia, sugiriendo una conexión entre sensibilidad a la insulina y grelina.

Las dietas inapropiadas pueden aumentar el nivel de grelina y el apetito y por consiguiente la ingestión de comidas. En el síndrome de Prader-Willy-Lambert, caracterizado por hiperfagia, obesidad e hipotonía sus niveles están muy elevados lo que sugiere una resistencia a la grelina.

Otras sustancias relacionadas con el apetito son el polipéptido pancreático y el oxyntomodulin, este último es producido por las células L del intestino delgado; usado en humanos ha logrado disminuir la ingesta de alimentos en 19 % y administrado por vía subcutánea 3 veces al día redujo un promedio de 2,8 kg en 4 semanas, en obesos (113).

Resistina

Un péptido de 114 aminoácidos, llamado "resistina" ha sido identificada recientemente (114,115). Los niveles de esta sustancia disminuyen con administración de rosiglitazona y aumentan en la obesidad de origen genética o en la inducida por dietas en ratones. El uso de un anticuerpo antiresistina

mejora la acción de la insulina y la obesidad inducida por dietas y ocurre aun en animales normales tratados con resistina de origen recombinante. La captación de la glucosa por los adipocitos estimulada por la insulina, también se reduce mediante el tratamiento con resistina, mientras que es realizada por la neutralización de este polipéptido, al punto que ha sido llamada por Steppan (115), “hormona Resist + In (de Insulina)”, sobre la base a sus hallazgos experimentales, que la asocian a obesidad y diabetes.

Panidis y col. (116), tratando de determinar si existe relación entre resistina y SOP, evaluaron 3 grupos de mujeres: 35 con SOP e IMC > 25, 35 con SOP y IMC < de 25, y un grupo control, ovulatorias normales sin hiperandrogenemia e IMC < 25, logrando establecer que el grupo SOP con IMC de >25, tenían resistina significativamente más elevadas que los grupos de IMCMI < 25 y los controles. En los 2 últimos grupos no se encontraron diferencias significativas a pesar de las discrepancias en los niveles de insulina y la relación glucosa-insulina. Sus análisis mostraron que los niveles de resistina no se correspondieron con gonadotropinas o andrógenos, parámetros independientes del IMC, pero la correlación de los niveles de resistina a los de glucosa, insulina y SHBG fueron IMC-dependientes. Presumen los autores que esta sustancia no debe jugar papel importante en resistencia a la insulina asociada a SOP y no debe participar activamente en la fisiopatología de esta entidad.

Poco tiempo después este mismo grupo diseñó un estudio para investigar una posible asociación del gen de la resistina con SOP, comprobando que pacientes con SOP y un genotipo CC tenían IMC aumentados, en comparación con los genotipos CG y GG, y como anteriormente lo habían expresado, la resistina no juega papel en la génesis del síndrome; pero que algunas de sus variantes, tienen relación con el IMC, sugiriendo que esta sustancia pueda estar relacionada con la adiposidad y el desarrollo del SOP (117).

En resumen, aunque no se sabe con exactitud porque hay obesidad en algunas mujeres con SOP, algunos aspectos como los aquí señalados lo han tratado de explicar. Sin embargo, hace falta nuevas investigaciones para tratar de establecer la influencia que pudieran tener otros factores, como señales en el sistema nervioso central o periférico (lipostáticos, glucostáticos o de saciedad como la colecistoquinina, bombesina, incretinas o glucocorticoides) o si existe interrelación entre ellos o con los órganos que regulan el peso, como por ejemplo los orexígenos como el neuropéptido Y, la galanina, orexinas,

opiodes o los anorexígenos del sistema pro-opiomelanocortina, factor liberador de corticotropina, cocaína, anfetaminas y neurotensina.

Las hormonas gonadales como anorexígenos

Los estrógenos también son potentes anorexígenos, probablemente inhibiendo las concentraciones de la hormona melanina, neuropéptido que se halla en hipotálamo y que parece estar envuelto en la regulación del anorexígeno leptina, que actúa sobre receptores cerebrales y suprime la expresión de la melanocortina (MC) y de su receptor. La administración intracerebral de MC induce hiperfagia, mientras su deficiencia causada por “delección” del gen conduce a hipofagia y pérdida de la grasa corporal.

Por otro lado, la administración de 2 mg de 17 beta estradiol/día a hombres ejercitándose en bicicletas durante 8 días, disminuyó la oxidación de los carbohidratos en 5 %-16 % y la de leucina en 16 %, indicando un limitado efecto sobre el glucógeno y el músculo, mientras que incrementó la oxidación lipídica en 22 %-24 % en reposo y durante el ejercicio. Los autores de este estudio, concluyeron que los estrógenos influyen en la energía reposo y durante el ejercicio en hombres, reduciendo la dependencia de aminoácidos y carbohidratos, reforzando el concepto que se tiene de los lípidos como fuentes de energía (118).

Price y col. (119) también aportan datos que implican a los estrógenos como anorexígeno y antitejido adiposo, mientras señalan que la progesterona es una hormona lipogénica, inculpándola en la acumulación de altos niveles de grasa gluteofemoral en las mujeres premenopáusicas (los hombres almacenan más grasa en el área abdominal).

Una hipótesis diferente al tipo de obesidad en SOP

La literatura médica generalmente ha dado cuenta de que la distribución de la grasa en las mujeres con SOP es del tipo androide, central y que se almacena como en los hombres, tanto en el panículo adiposo abdominal como en las vísceras, como consecuencia del aumento de los andrógenos plasmáticos. Pero, es que en el SOP existe también incremento de los estrógenos totales sanguíneos. De todos es conocido que el tipo de distribución de grasa ginecoide, inducido por estrógenos, es en la parte baja del cuerpo, en los glúteos, muslos y cadera; y habría de preguntarse: ¿Como habiendo hiperestrogenismo en SOP, no se produce una obesidad inferior? Y si existe hiperandrogenismo y se produce obesidad central, abdominal o androide ¿no existe una mezcla de ambas

obesidades: estro-androgénica combinada?

Con base en la observación clínica y de la bibliografía en relación al tipo de obesidad en el SOP, objeto de esta publicación, parece lógico pensar que la figura de las mujeres que padecen esta

enfermedad posea una mezcla de “obesidades”, tipo pera y manzana, al mismo tiempo. Un modelo que puede estar representado como en el de las figuras 2 y 3 (Figuras 2,3).

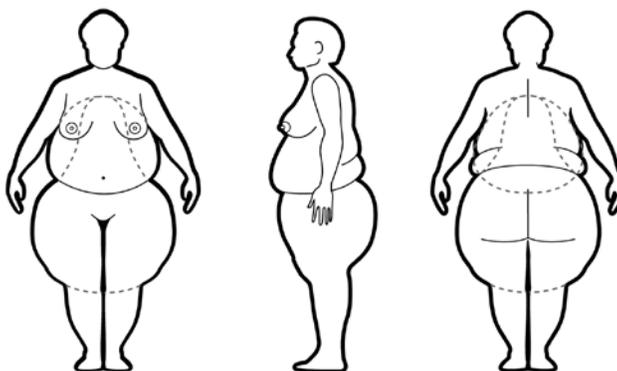


Figura 2.



Figura 3.

REFERENCIAS

1. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;39:181-191.
2. Angelino de Blanco MC, Febres-Ballestrini F, Molina-Vilchez R. Evolución histórica acerca del conocimiento del síndrome de ovario poliquístico. En: Bajares de Lilue M, Pizi R, Velásquez-Maldonado E, editoras. *Consenso Venezolano de Síndrome de ovario poliquístico 2007.* Caracas: Editorial Ateproca; 2007.p.13-16.
3. The Rotterdam ESHRE/ASMR- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.
4. Litter M. Farmacología del sistema genital femenino. Hormonas sexuales femeninas. En: *Compendio de Farmacología.* Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1976.p.447-461.
5. Draper N, Walter EA, Bujaslka IJ, Tomilson JW, Chalder SM, Arlt W, Lavery GG, et al. Mutations in the genes encoding 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. *Nat Genet.* 2003;34:434-439.
6. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-1236.
7. Roldan B, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Genetic basis of metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome: Implications for therapy. *Am J Pharmacogenomics.* 2004;4:93-107.
8. Carmine E. Genetic and environmental aspect of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:1151-1159.

9. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult human. *N Engl J Med.* 2009;30:1509-1517.
10. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 6ª edición. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, editores. Baltimore 1999.
11. Pardo-Palma R.A. Síndrome de ovarios poliquísticos. En: Terán-Dávila J, Febres-Ballestrini F, editores. *Endocrinología ginecológica y reproducción humana.* Caracas: Editorial Ateproca; 1995.p.413-459.
12. Guess MK, Andrew E, Gagliardi CL, Emmi AM. Hirsutism. En: Decherney AH, Goodwin TM, Nathan L, Laufer N, editores. Nueva York: McGraw-Hill Company; 10ª edición. 2007.p.937-947.
13. Velásquez N, Fernández- M. Efectos pocos publicados de los estrógenos. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2004;64:139-153.
14. J de Santiago García M, León C, Cabrillo Rodríguez E. Fisiología femenina I: Ciclo ovárico. Fisiología del ovario: gametogénesis. Ovulación. Esteroidogénesis. Acciones de las hormonas ováricas. Ciclo y fisiología tubárica. En: Cabero Roura L, editor. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción.* Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A; 2003.p.73-83.
15. Seidell JC, Björntorp P, Sjörtröm L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism.* 1990;39:897-901.
16. Tchernof AJ, Després A, Bélanger A, Dupont D, Prud'homme S, Moorjani P, et al. Reduced testosterone and adrenal C19 steroids levels in obese men. *Metabolism* 1995;44:513-519.
17. Rebuffé- Scrive MO, Márin P, Björntorp P. Effect of the testosterone on abdominal adipose tissue in men. *Int J Obes.* 1991;15:791-795.
18. Lovejoy JC, Bray GA, Greeson M, Kemperer J, Morris C, Partington C, et al. Oral anabolic steroid treatment, but not parenteral androgen treatment decrease abdominal fat in obese, older men. *Int J Obes.* 1995;19:614-624.
19. Elbers JM, Assheman H, Seidell JC, Magens JAJ, Gooren JG. Long-term testosterone administration increase visceral fat in female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2044-2047.
20. Elbers JM, Assheman H, Seidell JC, Gooren JG. Effects of sex steroid hormones on regional fat depots as assessed by magnetic resonance imaging in transsexuals. *Am J Physiol.* 1999;276:E317-E325.
21. Björntorp P. Hormonal control of regional fat distribution. *Human Repro.* 1997;12(Suppl 1): 21-25.
22. Boloumie A, Valet P, Dauzats M, Lafontan M, Saulnier-Blanche JS. In vitro upregulation of adipocyte alpha 2-adrenoreceptors by androgens is consequence of direct action on the fat cells. *Am J Physiol.* 1994Oct;267(4Pt 1):C926-31.
23. Ramirez ME, McMurry MP, Wiebke GA, Felten KJ, Ren K, Meikle AW, et al. Evidence for sex steroid inhibition of lipoprotein- lipasa in human: Comparison of abdominal and femoral adipose tissue. *Metabolism.* 1997;46:179-185.
24. Zmuda JM, Fahrenbach MC, Younkin BT, Bausserman LL, Terry RB, Catlin DH, et al. The effect of testosterone aromatization on high-density lipoprotein cholesterol level and postheparin lipolytic activity. *Metabolism.* 1993;42:446-450.
25. Tomita T, Yonekura I, Okada T, Hayashi E. Enhancement in cholesterol-esterase activity and lipolysis due 17 Beta-estradiol treatment in rat adipose tissue. *Horm Metab Res.* 1984;16:525-528.
26. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and females estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:12729-12734.
27. Koplan JP, Liverman CT, Kraak VI, Wisham SL. Progress in preventing childhood obesity: How do we measure up? Washington, D.C.: Institute of Medicine of the National Academy Press; 2006.
28. Polotsky AJ, Hailpern SM, Skurnick JH, Lo JC, Sternferd B, Santoro N. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity. The study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril.* 2010;93:2004-2011.
29. van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. The relationship between overweight in adolescence and premature death in women. *Ann Intern Med.* 2006;145:91-97.
30. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362-2374.
31. Druce MR, Small CJ, Bloom SR. Minireview: Gut peptides regulating satiety. *Endocrinology.* 2005;145:2660-2665.
32. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and blood Institute: National Institute of Diabetes and Digestive and kidney Disorders, National Institute of Health; 1998. NIH Publ. No 8-4083.
33. Thomas AE, McKay DA, Cutlip MB. A nomograph method for assessing body weight. *Am J Clin Nutr.* 1976;29:302-304.
34. Björntorp P. Abdominal fat distribution and disease: An overview of epidemiological data. *Ann Med.* 1992;24:15-18.
35. Practical guide, identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and blood Institute, North American Association for the study of obesity, 2000, NIH Publ. No 00-4084.
36. World Health Organization- Technical Report series 894: Obesity. Preventing and managing the Global

- Epidemic: Report of a WHO consultation. Geneva 2000.p.203.
37. Lukaski HC, Johnson CPE, Bolonchuck WW, Lykken. Assessment of fat free mass using bioelectric impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr.* 1985;41:810-817.
 38. Kissebach AH, Krakower. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* 1994;74:761-811.
 39. Dananberg J, Caro JF. Obesity. En: DeGroot L, editor. *Endocrinology.* 4ª edición. Filadelfia: Saunders; 2001.p.615-630.
 40. Azziz R, Sánchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephans KC, et al. Androgen excess in women: Experience with over 1 000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453-462.
 41. Franks S, Kiddy D, Sharp P, Sing A, Reed M, Seppala M, et al. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 1991;626:201-206.
 42. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1963;14:631-653.
 43. Franks KS. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333:853-861.
 44. Azziz R, Ehrman D, Legro RS, et al. Atrogliatazone improves ovulation and hirsutismo in the polycystic ovarian syndrome: A multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1626-1632.
 45. Trivax B, Azziz R. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Ginecol.* 2007;50:168-177.
 46. Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by National Institutes Health 1990 criteria. *Fertil Steril.* 2010;93:1938-1941.
 47. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:162-168.
 48. Carmine E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with Polycystic ovarian syndrome: Influence of the diet. *Hum Reproduc.* 2003;18:2289-2293.
 49. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: The complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91:456-488.
 50. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Witcomb RW, Hanley R, Ferestian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutismo in polycystic ovary syndrome: A multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1626-1632.
 51. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techtrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995;10:2107-2111.
 52. Taponen S, Martikainen H, Javerlyn MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, et al. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2114-2118.
 53. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, et al. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res.* 2005;37:438-444.
 54. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the finding of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2545-2549.
 55. Azziz R, Woods KS, Rena R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in a unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745-2749.
 56. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Mill JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med.* 2006;23:2081-2086.
 57. Pasqualini R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas.* 2006;54:363-371.
 58. Asunción M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2434-2438.
 59. Laitinen J, Taponen S, Markitainen H, Pouta A, Millwood I, Hartikainen AL, et al. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:710-715.
 60. Maidolis Ramones Servet. *Diario Panorama*, lunes 30 de agosto de 2010, página 6.
 61. Velásquez N. Diagnóstico clínico del síndrome de ovario poliquístico En: Bajares de Lilue M, Pizzi R, Velásquez-Maldonado E, editoras. *Consenso Venezolano de Síndrome de ovario poliquístico 2007.* Caracas: Editorial Ateproca; 2007.p.24-28.
 62. Pérez Monteverde A. Diagnóstico bioquímico del síndrome de ovario poliquístico. En: Bajares de Lilue M, Pizzi R, Velásquez-Maldonado E, editoras. *Consenso Venezolano de Síndrome de Ovario Poliquístico 2007.* Caracas: Editorial Ateproca; 2007.p.29-35.
 63. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Mangrini O, Gammi L, Paradisi R, et al. Episodic pulsatile secretion on FSH, LH, prolactin, oestradiol, estirones, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1988;28:93-105.
 64. Bajares de Lilue M, Pizzi R, Velásquez-Maldonado E, editoras. *Consenso Venezolano de síndrome de ovario poliquístico 2007.* Caracas: Editorial Ateproca.
 65. Jeffrey Chang R, Coffler MS. Polycystic ovary syndrome: Early detection in the adolescent. *Clin Obstet Ginecol.* 2007;50:178-187.

66. Kaufman RP, Barrer VM, DiMarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in White and Mexican American women: A comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1362-1369.
67. Williamson K, Gunn A, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2001;41:202-206.
68. Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1303-1306.
69. Kashar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relative of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75:53-58.
70. Urbanek M, Spielman R. Genetic analysis of candidate genes for the polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2002;9:492-501.
71. Word JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M, McAllister JM, Mosselman S, Strauss JF. The molecular phenotype of the polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cell and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem.* 2003;278:26380-26390.
72. Robinson S, Chan SP, Spacey S, Anyaoku V, Johnston DG, Frank S. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36:537-543.
73. Ravussin E, Acheson KJ, Vevrnet O, Danforth E, Jequier E. Evidence that insulin resistance is responsible for the decreased thermogenic effect of glucose in human obesity. *J Clin Invest.* 1985;76:1268-1273.
74. Segal KR, Dunaif A. Resting metabolic rate and postprandial thermogenesis in polycystic ovarian syndrome. *Int J Obes.* 1990;14:559-567.
75. Himelink MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health. A review. *Obstet Gynec Surv.* 2006;61:723-732.
76. McCluskey S, Evans C, Lacey JH, Pearse JM, Jacobs H. Polycystic ovary syndrome and bulimia. *Fertil Steril.* 1991;55:287-291.
77. Morgan JF, McCluskey SE, Psych MRC, Brutton JN, Psych MRC, Lacey JH. Polycystic ovarian morphology and bulimia nervosa: A 9 years follow-up study. *Fertil Steril.* 2002;77:928-930.
78. Schweiger U, Poellinger J, Laessle R, Wolfram G, Fichter MM, Pirke KM. Altered insulin response to a balanced test meal in bulimic patients. *Int J Eat Disord.* 1987;6:551-556.
79. Blouin AG, Blouin JH, Braaten JT, Sarwar G, Bushnik T, Wakter J. Physiological and psychological response to a glucose challenge in bulimia. *Int J Eat Disord.* 1991;10:285-296.
80. Cooper PJ, Fairburn CG. Binge-eating and self-induced vomiting in the community: A preliminary study. *Br J Psychiatry.* 1983;142:139-144.
81. McCluskey SE, Evans C, Lacey JH, Pearse JM, Jacobs H. Binge-eating and polycystic ovaries. *Lancet.* 1992;340(8821):723.
82. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaou V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1992;36:105-111.
83. Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, Elton CW, Tapcott W, Pories P, et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients with weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT 4. *J Clin Invest.* 1992;89:701-705.
84. Naessen S, Carlström K, Garoff L, Glant R, Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome in bulimic women: an evaluation based on new criteria. *Gynecological Endocrinology.* 2006;22:388-394.
85. Longcope C, Pratt JH, Schneider SH, Finerberg SE. Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;46:146-152.
86. Ollman MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz L, et al. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science.* 1997;278:135-138.
87. Zhang YY, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature.* 1994;372:425-432.
88. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science.* 1995;269:546-549.
89. Mantzoros CS, Dunaif A, Fliers JS. Leptin concentration in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1687-1691.
90. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Buyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4166-4169.
91. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JL, et al. Leptin is a metabolic signal to reproductive system. *Endocrinol.* 1996;137:3144-3147.
92. Mantzoros CS, Cramer DW, Liberman RF, Barbieri RL. Predictive values of serum and follicular fluid leptin concentration during assisted reproductive cycle in normal women and women with polycystic ovarian syndrome. *Human Reprod.* 2000;15:539-544.
93. Moschos Stergios, Chan JL, Mantzoros Ch S. Leptin and reproduction: A review. *Fertil Steril.* 2002;77:433-444.
94. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med.* 1995;950-953.

95. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentration in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292-295.
96. van Diemen FM, van't Veer C, Buurman WA, Greve JW. Serum leptin and soluble leptin receptor levels in obese and weight-losing individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1708-1716.
97. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*. 1999;130:671-680.
98. Hislop MS, Ratanjee BD, Soule S, Gand Marais AD. Effect of anabolic-androgenic steroid use or gonadal suppression on serum leptin concentration in men. *Eur J Endocrinol* 1999;141:40-46.
99. Nishiyama M, Makino S, Suemaru S, Nanamiya W, Asaba K, Kaneda T, et al. Glucocorticoid effect on the diurnal rhythm of circulating leptin levels. *Horm Res*. 2000;54:69-73.
100. Erturk E, Kuru N, Savci V, Tuncel E, Ersoy C, Imamoglu S. Serum leptin levels correlate with obesity parameters but not with hyperinsulinism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;82:1364-1368.
101. Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome. En: Seibel MM, editor. *Infertility: A comprehensive text*. 2ª edición. Stamford CT: Appleton & Lange; 1997.
102. Telli MH, Yildirim M, Noyan V. Serum leptin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77:932-935.
103. Chapman IM, Wittert GA, Norman JR. Circulating leptin concentration in polycystic ovary syndrome: Relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol*. 1997;46:175-181.
104. Rouru J, Antilla L, Koskinen P, Penttilä TA, Irjala K, Huupponen R, et al. Serum leptin concentration in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1697.
105. Panidis DK, Rousso DH, Matalliotakis IM, Kourtis AI, Stamatopoulos P, Koumantakis E. The influence of long-term administration of conjugated estrogens and antiandrogens to serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynaecol Endocrinol*. 2000;14:169-172.
106. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Tomas C, Ruokonen A, Martikainen HK. Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2566-2568.
107. Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC. Serum leptin level in women with polycystic ovarian syndrome: The role of the insulin resistance/hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1687-1696.
108. Rodrigues de O F, Camila Cremonezi J, Flávia Troncon R, Izabel de Arruda L, Wanda R, García Ch P. Interfaces nutricionales y metabólicas en el síndrome del ovario poliquístico: el papel de la obesidad y de los macronutrientes de la dieta. *Rev Chil Nutr*. 2009;36:278-284.
109. Pritchard LE, Tumbul AV, White A. Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: Impact on melanocortin signaling and obesity. *J Endocrinol*. 2002;172:411-421.
110. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Tomlison L, Galletly, et al. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3337-3344.
111. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschöp M, Pasqualini R. Plasma ghrelin, obesity, and polycystic ovary syndrome: Correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5625-5629.
112. Schöfl C, Horn R, Schill T, Schösser HW, Müller MJ, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4607-4610.
113. Druce MR, Bloom SR. Oxyntomodulin: A novel potential treatment for obesity. *Treat Endocrinol*. 2006;5:265-272.
114. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, et al. FIZZ1, a novel Cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation defines a new gene family. *EMBO J*. 2000;19:4046-4055.
115. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409:307-312.
116. Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:361-366.
117. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A, Kourtis A, Kukuvtis A, Panadis D. A polymorphism in resistin gene promoter is associated with body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;82:1466-1467.
118. Hamadeh MJ, Devries MC, Tarnopolsky MA. Estrogen supplementation reduces whole body leucine and carbohydrate oxidation and increases lipid oxidation in men during endurance exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3592-3599.
119. Price TM, O'Brien SN, Welter BH, George R, Anandjiwala J, Kilgore M. Estrogen regulation of adipose tissue lipoprotein lipase. Possible mechanism of body fat distribution. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:101-107.

Agradecimiento

El autor debe agradecer a la Dra. Noramaica Briñez por su desinteresada colaboración en la redacción y revisión de este manuscrito.