

Artículo Original

LA OBESIDAD INCREMENTA EL RIESGO ATEROGENICO EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS

*Cristina Ros Cerro, *Iñaki González Foruria, *José Luis Coloma Blanes, *Camil Castelo-Branco

Resumen

Objetivo: establecer una relación entre las alteraciones de la glucosa, la insulina, el metabolismo de los lípidos, y los niveles hormonales en relación a la obesidad y la textura corporal en mujeres con PCOS.

Pacientes y métodos: estudio observacional tipo casos-controles, con 223 pacientes diagnosticadas de síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) según los criterios de Rotterdam, y 25 controles sanas. Las pacientes han sido divididas en 3 grupos, según su índice de masa corporal (IMC), en pacientes con normopeso (IMC entre 18.5 y 24.9 Kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25.0 y 29.9 Kg/m²) y obesas (IMC > 30 Kg/m²). Se han realizado determinaciones basales hormonales y bioquímicas y se han analizado si existen diferencias en los parámetros estudiados en los distintos grupos, mediante análisis estadístico de ANOVA y comparaciones múltiples realizadas con el programa SPSS.

Resultados: Los niveles de insulina, glucosa, índice HOMA-IR, triglicéridos (TG) y HDL-colesterol son significativamente superiores en las pacientes con SOP que en los controles. Igualmente, los niveles de colesterol, LDL-colesterol y TG fueron superiores, así como los de HDL-colesterol fueron inferiores en las pacientes con SOP obesas comparadas con las pacientes con SOP con sobrepeso o normopeso, siempre de forma significativa. Sólo la testosterona libre se correlaciona con los niveles de TG, HDL-colesterol y APO-B, no hallándose dicha correlación con la testosterona total ni la androstendiona. Tampoco se han encontrado correlaciones significativas entre gonadotropinas, inhibina B o estradiol con ninguno de los parámetros metabólicos estudiados.

Discusión: la obesidad, pero no el sobrepeso en pacientes con SOP está asociada con la dislipemia. Las mujeres hiperandrogénicas muestran los perfiles lipídicos más aterogénicos.

Palabras clave: SOP (Síndrome de Ovarios Poliquísticos), LDL (lipoproteína de baja densidad), HDL (lipoproteína de alta densidad), TG (triglicéridos), APO-A (apolipoproteína A), APO-B (apolipoproteína B), SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales), LH (hormona luteinizante), FSH (hormona foliculo estimulante), DHEA-S (dehidroepiandrosteronedia sulfato), INH-B (inhibina B), IMC (índice de masa corporal).

*Institut Clinic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia, Facultat de Medicina-Universitat de Barcelona, Hospital Clinic - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Barcelona, España.

Abstract

Aim: To assess the relationships between glucose, insulin, lipid metabolism and hormone levels in women with PCOS in relation with their body mass index.

Methods: A total of 223 patients with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam criteria and 25 healthy controls were included in this observational study. Patients were divided into three groups according to body mass index (normal BMI between 18.5 and 24.9 kg/m², overweight BMI between 25.0 and 29.9 kg/m² and obese BMI > 30 kg/m²). Basal blood samples included glucose, insulin, cholesterol, HDL, LDL, triglycerides (TG), apolipoproteins A1 and B, and androgens.

Results: Insulin, glucose, index HOMA-IR, TG and HDL-cholesterol levels were significantly higher in patients with PCOS. In addition, total cholesterol, LDL and TG levels were higher and HDL was lower in obese PCOS compared with PCOS with overweight or normal weight. Only free testosterone was correlated with levels of TG, HDL and APO-B. No correlations were found between gonadotrophins, inhibin B or estradiol with the studied metabolic parameters.

Conclusion: obesity, but not overweight in patients with PCOS was found associated with dislipemia. Hyperandrogenic women showed more atherogenic lipid profiles.

INTRODUCCION

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es una de las endocrinopatías más frecuentes, afectando entre un 5-10% de las mujeres en edad fértil. Los criterios que definen el diagnóstico de SOP han sufrido diversas modificaciones desde la primera descripción de Stein y Leventhal hace más de 70 años, y en la actualidad persisten las controversias respecto a su diagnóstico y tratamiento. En el Congreso Internacional de Rotterdam del 2003, se establecieron los criterios diagnósticos universalmente aceptados para el SOP, que requieren un mínimo de dos de estos tres criterios: **1)** signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo; **2)** oligomenorrea o anovulación; **3)** presencia de distribución de folículos y estructura ovárica típica, descrita en la ecografía ^(1,2).

Estas tres son las principales características del síndrome, pero el SOP se caracteriza por otras alteraciones que condicionan

secuelas a corto y largo plazo. Aproximadamente el 50% de las mujeres con SOP padecen sobrepeso u obesidad⁽³⁾. Además, diversas patologías frecuentes en el SOP, como la resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión, son comunes al síndrome metabólico, asociado a un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular⁽⁴⁾. Así, en la actualidad, existen diversas líneas de investigación enfocadas a la salud metabólica y cardiovascular de las pacientes con SOP para aclarar si estas pacientes padecen más eventos cardiovasculares que justifiquen un cribado de estas características⁽⁵⁾.

Las pacientes con SOP presentan una amplia variedad de contexturas corporales, muchas de ellas con sobrepeso u obesidad. Se sabe que las pacientes con SOP obesas presentan un perfil hormonal androgénico y un perfil lipídico más aterogénico. Además, es frecuente la presencia de resistencia a la insulina y en algunos casos, de diabetes mellitus tipo II.

Uno de los avances más importantes sobre la fisiopatología del SOP en la pasada década, que podría ser el nexo de unión entre las anomalías inherentes al síndrome sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y las externas al mismo, ha sido la constatación de la presencia de resistencia a la insulina (RI) con hiperinsulinemia secundaria a ésta en muchas de las pacientes con SOP. En algunos estudios, afecta hasta un 65-70% de las mujeres con SOP⁽⁶⁾. La RI se produce a nivel posreceptor y parece independiente a la resistencia a la insulina asociada a la obesidad⁽⁷⁾.

Se han descrito diversos efectos de la RI sobre el perfil lipídico, pues contribuye a la disminución de la concentración de HDL y APO-A1, y aumenta el LDL y la APO-B⁽⁸⁾. La APO-B es la principal proteína estructural de proteínas proaterogénicas, mientras que la APO-A1 forma parte de las partículas de HDL, conocidas por su actividad antiaterogénica.

Por otro lado, la RI también contribuye al hiperandrogenismo y a la anovulación crónica al estimular la síntesis de andrógenos ováricos y suprarrenales, inhibir la producción hepática de SHBG (aumentando la concentración de testosterona libre) y por un efecto central aumentando la secreción de LH⁽⁹⁾.

Los andrógenos producen, además, cambios en el metabolismo de los lípidos y los glúcidos. En distintos estudios se ha demostrado que la disminución de la testosterona plasmática produce un incremento en el colesterol total, sobre todo a expensas del HDL y de las apolipoproteínas A1 y B.^(10,11) En cambio, los estrógenos endógenos producen una disminución de la actividad de la lipasa hepática, aumentando el clearance plasmático

de LDL⁽¹²⁾ y presentando así un efecto protector de la enfermedad cardiovascular⁽¹³⁾.

Parece que todos estos parámetros están relacionados entre sí, siendo difícil establecer cuáles son las causas y cuáles las consecuencias. Así, los objetivos de este trabajo son demostrar si en pacientes con SOP existen diferencias en el perfil lipídico, glucémico y hormonal dependiendo del IMC, y evaluar si dividiendo las pacientes con SOP según el IMC, alguno de estos grupos presenta mayor riesgo cardiovascular, determinado por el aumento de lipoproteínas aterogénicas, disminución de lipoproteínas antiaterogénicas, presencia de resistencia a la insulina y sobrepeso u obesidad.

PACIENTES Y METODOS

Pacientes: Un total de 223 pacientes diagnosticadas de SOP fueron reclutadas del dispensario de Consultas Externas de Endocrinología Ginecológica del Hospital Clínic de Barcelona. Todas las pacientes cumplían al menos 2 de los criterios aceptados actualmente para el diagnóstico de SOP: **1)** oligomenorrea o amenorrea y/o **2)** hiperandrogenemia con concentraciones aumentadas de testosterona (>80 ng/ml), androstenediona (>250 ng/ml) o por el índice de andrógenos libres (FAI = testosterona \times 100 / SHBG mayor a 4) o hiperandrogenismo clínico (hirsutismo definido con la escala modificada de Ferriman-Gallwey mayor de 8, acné o ambas). **3)** presencia de distribución de folículos y estructura ovárica típica, descrita en la ecografía. En todos los casos se excluyó la presencia de hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, diabetes mellitus, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos y cualquier otra patología significativa.

Ninguna de las pacientes presentaba IMC menor de 18 ni tomaba medicamentos que pudieran interferir en los niveles de esteroides plasmáticos o los parámetros metabólicos estudiados, por lo menos en los 6 últimos meses antes del estudio. Además, incluimos en nuestro estudio un grupo control de 25 pacientes, reclutadas de las Consultas Externas de Ginecología del Hospital Clínic de Barcelona. Todas estas pacientes tenían una morfología ovárica normal comprobada por ecografía, ciclos menstruales regulares, y ninguna padecía hirsutismo. Por lo tanto, ninguna cumplía ninguno de los criterios de Rotterdam. Las pacientes no tomaban anticonceptivos hormonales ni ninguna otra medicación que pudiera interferir con los estudios hormonales y metabólicos.

Las pacientes control no eran familiares de las pacientes con SOP incluidas en el estudio.

Este estudio estaba basado en la práctica clínica habitual, se obtuvo aprobación por el Comité de Ética, y un consentimiento informado fue firmado por las pacientes incluidas en el estudio.

METODOS

Para el diagnóstico de los parámetros clínicos de SOP, la oligomenorrea se definió como períodos menstruales mayores de 35 días y la amenorrea, como ausencia de sangrado vaginal por más de 6 meses. La disfunción ovulatoria se consideró con un número de ciclos menstruales inferior o igual a 8, y se definió ciclo regular como el que se producía entre 21 y 35 días. Se valoró el hiperandrogenismo clínico mediante la presencia de acné y/o hirsutismo, con un valor en la escala modificada de Ferriman-Gallwey mayor de 8. El índice de masa corporal se calculó según la fórmula peso /talla² y separados en tres grupos: normopeso: IMC \leq 25; sobrepeso: IMC 25–29.9; obesidad: IMC \geq 30 (definición de la OMS) ⁽¹⁴⁾.

La ecografía transvaginal (Toshiba Eccocee SAA-340^a/EF unit. Toshiba Co., Tokio, Japan) se utilizó para detectar morfología de ovarios poliquísticos, con la presencia de más de 12 folículos de entre 2 y 9 mm, o un volumen ovárico >10 ml, en al menos 1 ovario (15). El límite de sensibilidad fue de 2mm.

Se realizó un estudio analítico completo que constaba de medidas hormonales (testosterona, SHBG, androstendiona, LH, FSH, INH-B, 17-hidroxiprogesterona, DHEA-S, 17 β -E2) y metabólicas (glucosa e insulina, colesterol, TG, LDL, HDL, APO-A y APO-B). Todas las muestras de sangre se extrajeron entre las 8.30 y las 10 a.m., tras un buen descanso nocturno y sin haber consumido alimentos, líquidos ni cigarrillos (sólo fue permitido beber agua). El plasma congelado y las muestras de suero de las pacientes fueron examinadas en un mismo tiempo.

Las concentraciones plasmáticas de FSH y LH fueron medidas mediante ensayo quimioluminiscente (ADVIA Centaur CP System; Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA). Los valores fueron expresados en términos de IS 94/632 y IS 80/552 para FSH y LH respectivamente. La sensibilidad del ensayo fue 0.1 IU/L para la FSH y de 0.3 IU/L para la LH y el coeficiente de variación entre ensayos (CV) fue de 2.7 y 3.1 % respectivamente. El estradiol en suero fue determinado por ensayo competitivo quimioluminiscente (ADVIA Centaur System; Siemens Healthcare Diagnostics). La sensibilidad fue de 10 pg/mL y el CV entre ensayos fue de 5%. La androstenediona fue medida mediante radioinmunoensayo competitivo (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas, USA); la sensibilidad del ensayo fue de 10 ng/dL y el CV entre ensayos fue de 12%. Los niveles plasmáticos de SHBG y testosterona fueron medidos mediante inmunoensayo electroquimioluminiscente (Roche Elecsys, Mannheim, Germany) El límite mínimo de

detección fue de 0.350 nmol/L para la SHBG y de 8ng/dL para la testosterona, y el CV entre ensayos fue menor al 5% y 9.5% respectivamente. El hiperandrogenismo fue definido cuando la testosterona total \geq 60 ng/dl y/o la testosterona libre \geq 2.5 pg/ml. La glucosa plasmática fue medida usando el método de la glucosa oxidasa (ADVIA 2400; Siemens Healthcare Diagnostics).

Los niveles en suero de insulina fueron medidos por ensayo inmunoradiométrico monoclonal (IRMA; Medigenix Diagnostics, Flunes, Belgium). El CV intra e inter ensayo fue menor de 5% y menor de 7% respectivamente.

Los resultados obtenidos de las concentraciones de insulina y la glucosa fueron usadas para estimar la sensibilidad a la insulina utilizando el homeostasis model assessment insuline resistance index (HOMA-IR) según el cálculo de: insulina en ayunas (mU/mL) x glucosa (mg/dl) / 405.

Los datos fueron analizados con el software estadístico SPSS (SPSS 13.0, SPSS Inc. Headquarters, 223 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606, USA). El análisis de la variancia (ANOVA) fue usado para la comparación de las múltiples variables entre grupos, usando el LSD (diferencia significativa menor de Fisher) para determinar entre qué grupos existían diferencias. Para analizar posibles correlaciones entre los niveles hormonales, y los perfiles lipídicos y glucémicos, se utilizó el coeficiente de Pearson (r). El análisis de regresión logística se usó para evaluar la influencia simultánea de diferentes variables, considerando los lípidos como variable independiente, y los andrógenos como variable dependiente. Los resultados se expresaron como media \pm DE, y el nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características basales de las pacientes incluidas en el estudio se muestran en la *Tabla 1*. La inmensa mayoría de las mujeres (91.03%) tenían edades inferiores a 40 años. La media de edad de las pacientes con SOP fue 28.4 ± 8.4 años, mientras que la de los controles fue 30.7 ± 7.5 .

Como se esperaba, las pacientes con SOP presentaban valores superiores en la escala de Ferriman-Gallwey que los controles. Además, las pacientes con SOP también presentaban valores significativamente superiores de TG y HDL-colesterol comparadas con los controles, aunque no se detectaron diferencias en los niveles de colesterol total, LDL ni apolipoproteínas (*Tabla 1*).

Tabla 1. Características basales de la población incluida en el estudio.

SOP: síndrome de ovarios poliquísticos, IMC: índice de masa corporal, puntuación. F-G: puntuación en la escala de Ferriman-Gallwey. Los lípidos están expresados en mg/dl, y la edad en años.

| | CONTROL | SOP |
|----------------|-------------|--------------|
| n | 25 | 197 |
| Edad | 30.7 ± 7.5 | 28.00±6.13 |
| IMC | 25.51± 3.2 | 26.52±6.53 |
| Puntuación F-G | 6.31 + 4.01 | 13.63±3.82 |
| Colesterol | 191.1±33.6 | 191.14±33.38 |
| Triglicéridos | 69.2±29.0 | 81.66±47.01 |
| LDL-Colesterol | 117.5±31.5 | 105.51±27.29 |
| HDL-Colesterol | 60.32±12.5 | 66.84±15.05 |
| APO-A1 | 162.5±16.5 | 164.26±37.72 |
| APO-B | 92.1±25.4 | 88.34±21.45 |
| Glucosa | 80.44±7.15 | 86.71±6.44 |
| Insulina | 10.68±6.07 | 15.55±5.35 |

Al ajustar por IMC, se encontraron correlaciones significativas entre la testosterona, el índice de testosterona libre (ITL) y la androstendiona con los TG; también entre la testosterona y el ITL con el HDL-colesterol. Sin embargo, al considerar sólo las pacientes con SOP, sólo el ITL (pero no la androstendiona ni la testosterona total) se correlacionó significativamente con los TG, HDL-colesterol y APO-B. Los niveles de androstendiona mostraron correlación inversa con la insulina. No se encontraron correlaciones significativas entre gonadotropinas, inhibina B ni estradiol con los parámetros metabólicos estudiados (Tabla 2).

Tabla 2. Correlación parcial entre hormonas, lípidos y glucosa ajustada por el índice de masa corporal (IMC) en pacientes con SOP. Inh-B: inhibina B, E2: estradiol, A4: androstendiona, OHP: 17-hidroxiprogesterona, DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato, ITL: índice de testosterona libre.

| | | LH | FSH | INH B | E2 | Testosterona | A4 | OHP | DHEA-S | ITL | insulina |
|-------------------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------------|--------|--------|--------|--------|----------|
| Colesterol | Correlación | -0,025 | 0,060 | 0,293 | -0,351 | -0,136 | -0,038 | -0,238 | 0,102 | 0,355 | 0,019 |
| | P | | | | | | | | | | |
| Triglicéridos | Correlación | 0,032 | 0,204 | 0,186 | -0,354 | -0,193 | 0,094 | 0,097 | -0,294 | 0,569 | -0,083 |
| | P | | | | | | | | | 0,014* | |
| LDL-colesterol | Correlación | -0,100 | -0,076 | 0,445 | -0,329 | -0,134 | -0,155 | -0,150 | 0,000 | 0,385 | 0,234 |
| | P | | | | | | | | | | |
| HDL-colesterol | Correlación | 0,105 | 0,149 | -0,187 | 0,178 | 0,126 | 0,127 | -0,319 | 0,276 | -0,533 | -0,376 |
| | P | | | | | | | | | 0,043* | |
| Apolipoproteína-A | Correlación | -0,118 | 0,087 | -0,208 | -0,182 | -0,075 | -0,044 | -0,380 | 0,170 | -0,189 | -0,175 |
| | P | | | | | | | | | | |
| Apolipoproteína-B | Correlación | 0,028 | 0,078 | 0,399 | -0,335 | -0,062 | 0,080 | 0,138 | -0,145 | 0,685 | 0,007 |
| | P | | | | | | | | | 0,002* | |
| Glucosa | Correlación | -0,137 | -0,051 | 0,327 | -0,203 | -0,129 | 0,254 | 0,434 | -0,373 | 0,333 | -0,167 |
| | P | | | | | | | | | | |

La Tabla 3 muestra los resultados de las regresiones lineales entre andrógenos y lípidos ajustados según el peso en pacientes con SOP. Se encontró una correlación negativa entre los niveles de 17-OH-progesterona y HDL-colesterol y APO-A. De nuevo, el ITL pero no la testosterona total se asoció significativamente con los valores superiores de TG, colesterol y APO-B.

Finalmente, para analizar si el peso es un posible factor de confusión en las pacientes con SOP, interfiriendo sobre el efecto de los andrógenos sobre el metabolismo lipídico, las pacientes con SOP fueron divididas en 3 grupos según su IMC (Tabla 4). Las mujeres obesas con SOP presentaron niveles superiores de colesterol total y LDL-colesterol comparadas con las pacientes SOP con normopeso. También los TG presentaron valores más elevados en las pacientes obesas, comparadas con las con sobrepeso o normopeso. Debemos destacar que los niveles de HDL-colesterol fueron inferiores en el grupo de pacientes obesas, comparado con el de pacientes con normopeso o sobrepeso. Finalmente, como se esperaba, los valores de HOMA-IR fueron mayores en las mujeres SOP obesas que en las con normopeso o sobrepeso.

DISCUSION

La dislipemia es, posiblemente, la metabolopatía más frecuente en pacientes con SOP, aunque la prevalencia poblacional de un trastorno en al menos un parámetro lipídico alcanza el 70 % (según datos de las guías del National Cholesterol Education Program)⁽¹⁶⁾. Sin embargo, muchas mujeres con SOP tienen todavía un perfil lipídico

Tabla 3.

Regresión lineal múltiple para analizar el efecto de los niveles de andrógenos sobre los lípidos.

Datos ajustados por el peso. Las correlaciones estadísticamente significativas están marcadas en negrita. **TG:** Triglicéridos, **APO:** Apolipoproteína, **Total T:** Testosterona total, **A4:** Androstendiona, **OHP:** 17-Hydroxyprogesterona, **DHEA-S:** Dehidroepiandrosterona-sulfato, **ITL:** índice de testosterona libre.

| Lípidos | Andrógenos | Coeficientes no estandarizados | | Coeficientes estandarizados | T | Sig | IC-95% parámetro B | |
|-------------------|----------------|--------------------------------|---------------|-----------------------------|--------------|-------------|--------------------|---------------|
| | | B | Error St. | Beta | | | Límite inf. | Límite sup. |
| Colesterol | TOTAL T | -0.309 | .451 | -.268 | -.685 | .503 | -1.264 | .647 |
| | A4 | .043 | .112 | .180 | .381 | .708 | -.194 | .279 |
| | OHP | -18.271 | 11.794 | -.426 | -1.55 | .141 | -43.273 | 6.732 |
| | DHEA-S | -1.716 | 9.242 | -.045 | -1.86 | .855 | -21.309 | 17.877 |
| | FTI | 2.331 | 1.068 | .548 | 2.18 | .044 | .066 | 4.596 |
| | HOMA | 1.859 | 4.819 | .079 | .386 | .703 | -8.087 | 11.805 |
| LDL | TOTAL T | -.237 | .419 | -.223 | -.565 | .580 | -1.120 | .647 |
| | A4 | .033 | .104 | .154 | .320 | .753 | -.186 | .252 |
| | OHP | -3.480 | 10.855 | -.088 | -.321 | .752 | -26.382 | 19.423 |
| | DHEA-S | -4.988 | 8.605 | -.142 | -.580 | .570 | -23.143 | 13.168 |
| | FTI | 1.336 | .980 | .345 | 1.36 | .191 | -.732 | 3.404 |
| | HOMA | 5.341 | 4.237 | .244 | 1.26 | .219 | -3.386 | 14.067 |
| HDL | TOTAL T | .124 | .177 | .215 | .704 | .491 | -.248 | .497 |
| | A4 | -.010 | .044 | -.089 | -.239 | .814 | -.103 | .082 |
| | OHP | -11.105 | 4.576 | -.516 | -2.42 | .027 | -20.759 | -1.451 |
| | DHEA-S | 5.309 | 3.627 | .277 | 1.45 | .162 | -2.344 | 12.962 |
| | FTI | -.201 | .413 | -.095 | -.486 | .633 | -1.073 | .671 |
| | HOMA | -5.347 | 2.040 | -.464 | -2.62 | .015 | -9.548 | -1.147 |
| TG | TOTAL T | -.383 | .619 | -.191 | -.618 | .545 | -1.690 | .924 |
| | A4 | -.020 | .153 | -.048 | -.129 | .899 | -.343 | .304 |
| | OHP | -6.471 | 16.056 | -.087 | -.403 | .692 | -40.346 | 27.405 |
| | DHEA-S | -21.955 | 12.728 | -.330 | -1.72 | .103 | -48.809 | 4.899 |
| | FTI | 4.907 | 1.450 | .670 | 3.38 | .004 | 1.848 | 7.966 |
| | HOMA | 8.548 | 10.272 | .164 | .832 | .413 | -12.606 | 29.703 |
| APO A | TOTAL T | -.040 | .434 | -.031 | -.093 | .927 | -.957 | .876 |
| | A4 | .018 | .108 | .068 | .166 | .870 | -.209 | .245 |
| | OHP | -29.772 | 11.257 | -.622 | -2.64 | .017 | -53.523 | -6.022 |
| | DHEA-S | 12.839 | 8.924 | .302 | 1.44 | .168 | -5.989 | 31.667 |
| | FTI | .315 | 1.016 | .067 | .310 | .760 | -1.830 | 2.460 |
| | HOMA | -7.889 | 4.860 | -.309 | -1.62 | .117 | -17.899 | 2.120 |
| APO B | TOTAL T | -.207 | .219 | -.311 | -.947 | .357 | -.670 | .255 |
| | A4 | .039 | .054 | .291 | .727 | .477 | -.075 | .154 |
| | OHP | -2.674 | 5.681 | -.108 | -.471 | .644 | -14.659 | 9.311 |
| | DHEA-S | -5.682 | 4.503 | -.257 | -1.26 | .224 | -15.183 | 3.819 |
| | FTI | 1.486 | .513 | .611 | 2.90 | .010 | .404 | 2.568 |
| | HOMA | 1.395 | 2.719 | .102 | .513 | .612 | -4.204 | 6.994 |

Table 4.-
Diferencias en el perfil lipídico en pacientes con SOP agrupadas según su IMC. Grupo 1: normopeso, 2: sobrepeso, 3: obesidad. Test LSD (diferencia menor significativa) de Fisher (*) denota diferencias significativas.

| | Grupo vs Grupo | | Diferencia media | Error Std. | P |
|-----------------------|----------------|---|------------------|------------|------|
| Colesterol | 1 | 2 | -18.875 | 13.333 | .170 |
| | | 3 | -35.000(*) | 12.649 | .011 |
| | 2 | 1 | 18.875 | 13.333 | .170 |
| | | 3 | -16.125 | 12.649 | .215 |
| | 3 | 1 | 35.000(*) | 12.649 | .011 |
| | | 2 | 16.125 | 12.649 | .215 |
| Triglicéridos | 1 | 2 | -.194 | 26.725 | .994 |
| | | 3 | -74.650(*) | 26.089 | .009 |
| | 2 | 1 | .194 | 26.725 | .994 |
| | | 3 | -74.456(*) | 25.271 | .007 |
| | 3 | 1 | 74.650(*) | 26.089 | .009 |
| | | 2 | 74.456(*) | 25.271 | .007 |
| LDL-colesterol | 1 | 2 | -15.19444 | 11.84692 | .212 |
| | | 3 | -28.3500(*) | 11.56481 | .022 |
| | 2 | 1 | 15.19444 | 11.84692 | .212 |
| | | 3 | -13.15556 | 11.20219 | .252 |
| | 3 | 1 | 28.3500(*) | 11.56481 | .022 |
| | | 2 | 13.15556 | 11.20219 | .252 |
| HDL-colesterol | 1 | 2 | -6.30556 | 6.24530 | .323 |
| | | 3 | 23.15000(*) | 6.09658 | .024 |
| | 2 | 1 | 6.30556 | 6.24530 | .323 |
| | | 3 | 24.45556(*) | 5.90542 | .022 |
| | 3 | 1 | -23.15000(*) | 6.09658 | .024 |
| | | 2 | -24.45556(*) | 5.90542 | .022 |
| APO-A | 1 | 2 | -11.18056 | 14.99095 | .463 |
| | | 3 | 12.27500 | 14.63397 | .410 |
| | 2 | 1 | 11.18056 | 14.99095 | .463 |
| | | 3 | 23.45556 | 14.17511 | .111 |
| | 3 | 1 | -12.27500 | 14.63397 | .410 |
| | | 2 | -23.45556 | 14.17511 | .111 |
| APO-B | 1 | 2 | -1.45833 | 7.94469 | .856 |
| | | 3 | -13.22500 | 7.75551 | .101 |
| | 2 | 1 | 1.45833 | 7.94469 | .856 |
| | | 3 | -11.76667 | 7.51233 | .130 |
| | 3 | 1 | 13.22500 | 7.75551 | .101 |
| | | 2 | 11.76667 | 7.51233 | .130 |

dentro de los valores de normalidad, y el tipo y la gravedad de las alteraciones lipídicas descritas en el SOP varían de un estudio al otro^(16,17). Nuestro estudio muestra evidencia,

de nuevo, de los efectos del IMC sobre el metabolismo lipídico observados en las pacientes con SOP. En esta cohorte de pacientes jóvenes con SOP, se muestra que las mujeres obesas tienen valores más elevados de colesterol y LDL-colesterol que las mujeres con normopeso; y también valores superiores de TG e inferiores de HDL-colesterol que el grupo de mujeres con normopeso y sobrepeso. Sorprendentemente, los valores de HDL-colesterol se han encontrado más elevados en pacientes con SOP que en la población control. Todos estos hallazgos coinciden con dos estudios publicados en la literatura en mujeres de mediana edad con historia de SOP^(16,18).

El grupo de mujeres con SOP no muestra diferencias significativas en los valores de resistencia a la insulina (RI) expresados mediante el test de HOMA-IR comparado con el grupo control; pero, el valor absoluto de dicho test en pacientes SOP delgadas se encuentra por debajo del valor umbral de resistencia a la insulina. En contraste, las pacientes obesas con SOP muestran valores significativamente superiores en el test de HOMA-IR comparadas con el resto de pacientes SOP (con normopeso o sobrepeso). Estos resultados sugieren que la obesidad y la severidad de la resistencia a la insulina parecen tener efecto aditivo sobre la dislipemia en el SOP. Esto se expresa también en el análisis de regresión múltiple, indicando que el test de HOMA-IR y el ITL, y no el diagnóstico de SOP, parecen ser los mayores determinantes de los niveles lipídicos cuando se ajustan los resultados según el peso. La resistencia a la insulina, y la hiperinsulinemia secundaria a ésta han sido asociadas con otros patrones de dislipemia⁽¹⁹⁾, como niveles inferiores de HDL-colesterol, y superiores de LDL-colesterol y TG. En estos estudios, el efecto del SOP sobre el perfil lipídico se amplifica con un mayor IMC, observándose un perfil lipídico más desfavorable en pacientes más obesas⁽²⁰⁾.

El perfil lipídico de las pacientes con SOP del estudio fue comparable con los controles, a excepción de los TG (aunque siempre dentro de los límites de normalidad). Aunque los niveles de glicemia e insulina en ayunas fueron superiores en pacientes con SOP respecto a los controles, sólo 5 de 85 pacientes tenían hiperinsulinemia, y ninguna paciente tenía hiperglicemia en ayunas. Esto podría explicar la falta de diferencias detectables en el test de HOMA-IR de las pacientes de nuestro estudio comparadas con los controles.

La correlación positiva entre los TG y la APO-B con el ITL, así como la correlación negativa entre HDL-colesterol y el ITL, podría indicar un efecto adverso adicional del hiperandrogenismo sobre el metabolismo lipídico en el SOP⁽²¹⁾. Además, se sabe que las pacientes obesas con SOP tienen más resistencia a la insulina y valores superiores de ITL que el resto de afectadas⁽²²⁾. Por lo tanto, la asociación entre ITL y los TG, HDL-colesterol y los valores de APO-B,

y el papel de la RI sobre HDL-colesterol, puede ser el reflejo indirecto de una hiperinsulinemia compensatoria, que podría estimular la producción de andrógenos en mujeres con SOP^(23,24) e inhibir la producción hepática de SHBG⁽²⁵⁾, de nuevo incrementando el ITL.

Actualmente, el SOP incluye un grupo heterogéneo, con varios grados de hiperandrogenismo, anovulación y resistencia a la insulina, que afectan al metabolismo lipídico también en diferente medida⁽²⁰⁾.

En resumen, nuestros resultados indican que las mujeres obesas con SOP tienen un riesgo metabólico superior que el resto de mujeres afectas, y el hiperandrogenismo presenta el perfil lipídico más aterogénico.

BIBLIOGRAFIA

1. Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4650-4658.
2. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum reprod Update* 2008; 14: 367-378.
3. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum reprod Update* 2004; 10: 267-280.
4. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum reprod Update* 2002; 8:231-241
5. Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. *Rev Cardiovasc Med*. 2009; 10:83-90.
6. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment 2005; *Fertil Steril* 83:1454-1460
7. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in culture fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96:801-810
8. Valkenburg O, Regine P, Steegers T, Huberdina P A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 470 – 476.
9. Bernardita Blumel M, Marina Flores, Jose Antonio Gonzalez, Jose Antonio Arraztoa ¿Es el HOMA un instrumento adecuado para el diagnóstico de insulina resistencia en pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos? *Revista Chilena Obstet Ginecol* 2005; 70: 346 – 351.
10. Haffner SM, Kushwaha RS, Foster DM. Studies on the metabolic mechanism dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983; 135: 447 – 459.
11. Elbers JM, Giltay EJ, Teerlink T, Scheffer PG, Assche-man H, Seidell JC. Effects of sex steroids on components of the insulina resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 562 – 571.
12. Owen A, Roach P, Abbey M Regulation of low density lipoprotein receptor activity by estrogens and phytoestrogens in a HepG2 cell model. *Ann Nutr. Metab*. 2004; 48: 269 – 275.
13. Castelo Branco C, Casals E, Martinez de Osaba M, Sanllehy C, Fortuny A. Plasma lipids, Iporoteins and apolipoproteins in hirsute women. *Acta Obstetrica et Ginecológica Scandinavica* 2008; 5: 261 – 265.
14. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 894; http://libdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf, accessed November 7, 2009).
15. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, Post MD, Hayden DL, Hall JE, Welt CK. Criteria for Polycystic Ovarian Morphology in Polycystic Ovary Syndrome as a Function of Age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct 21. [Epub ahead of print]
16. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med*. 2001;111: 607–613
17. Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5137–5144.
18. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 52: 595–600
19. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607
20. Westerveld HE, Hoogendoorn M, de Jong AWF, Goverde AJ, Fauser BCJM, Dallinga-Thie GM. Cardiometabolic abnormalities in the polycystic ovary syndrome: Pharmacotherapeutics insights. *Pharmacology and Therapeutics* 2008; 119: 223-241
21. Maffei L, Murata Y, Rochira V, Tubert G, Aranda C, Vazquez M, Clyne CD, Davis S, Simpson ER, Carani C. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 61-70.
22. Economou F, Xyrafis X, Livadas S, Androulakis II, Argyrakopoulou G, Christakou CD, Kandaraki E, Palioura E, Diamanti-Kandaraki E. In overweight/obese but not in normal-weight women, polycystic ovary syndrome is associated with elevated liver enzymes compared to controls. *Hormones (Athens)*. 2009; 8(3):199-206.
23. Nestler JE, Barlaschini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 68: 1027-1032
24. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2001-2005
25. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72: 83-89.