

Síndrome de ovario poliquístico. Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas

Polycystic ovary syndrome.
Pathophysiology obese vs nonobese women



CARLOS ARTURO VIVAS¹, PAOLA CASTAÑO-TRUJILLO²,
GABRIEL GARCÍA-TRUJILLO², MARTHA LILIANA OSPINA-GUTIÉRREZ²

Forma de citar: Vivas CA, Castaño-Trujillo P, García-Trujillo G, Ospina-Gutiérrez ML. Síndrome de ovario poliquístico. Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas. Rev CES Med 2011; 25(2):169-180

RESUMEN

I*ntroducción:* el síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endocrino metabólico de etiología incierta, que afecta a mujeres en edad reproductiva con una prevalencia del 5-10 %, y se caracteriza por oligo o anovulación, oligomenorrea e hiperandrogenismo clínico o bioquímico. Su presentación clínica está sujeta a la presencia de una predisposición genética, sometida a diferentes influencias externas tales como la obesidad, entre otras.

Objetivo: revisar la literatura disponible acerca de las diferencias fisiopatológicas entre pacientes obesas y no obesas con el síndrome.

1 Profesor Universidad del Tolima. Gineco-Obstetra de la Universidad Javeriana. unifertil@yahoo.com

2 Estudiantes V año, Facultad de Medicina, Universidad del Tolima.

Recibido: noviembre 4 de 2011. Revisado. Noviembre 15 de 2011. Aceptado: noviembre 30 de 2011

Metodología: se realizó una búsqueda de los artículos disponibles en Ovid, Pubmed y Medline usando las palabras clave: polycystic ovary syndrome, obese and nonobese.

Resultados: aunque la resistencia a la insulina no es un hallazgo universal en mujeres con el síndrome, su papel en los cambios metabólicos de estas pacientes es evidente. Hay gran variabilidad en cuanto a la sensibilidad a la insulina en cada paciente, con una respuesta ovárica androgénica variable. Se observa un aumento de los andrógenos, inhibición de la acción de la insulina y disminución de la captación de glucosa por parte del órgano blanco. También hay alteración de las lipoproteínas y del metabolismo lipídico. En las pacientes no obesas predomina una alteración del eje hipotálamo - hipófisis- ovario; mientras que en las obesas, predomina una alteración en la sensibilidad a la insulina. Las mujeres obesas presentan unos valores plasmáticos significativamente más bajos de globulina transportadora de hormonas esteroideas (SHBG). También se observan diferencias en los niveles de otras sustancias: hormona luteinizante, delta 4-androstenediona, dihidroepiandrosterona sulfato, dihidrotestosterona, factor de crecimiento insulínico (IGF-I), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL).

Conclusiones: Existen diferencias metabólicas y endocrinas entre las pacientes obesas y no obesas con síndrome de ovario poliquístico, las cuales deben tenerse en cuenta a la hora de definir el pronóstico y el manejo.

PALABRAS CLAVES

Síndrome de ovario poliquístico

Obesas

No obesas

Fisiopatología

ABSTRACT

Objective: To review the literature available about the difference between obese and non

obese women with polycystic ovary syndrome (POS)

Background: POS is characterized by endocrine and metabolic abnormalities. The etiology of POS remains uncertain and its prevalence is 5-10 % in reproductive-age women. POS is diagnosed by the presence of oligovulation or anovulation, oligomenorrhea and hyperandrogenemia or hyperandrogenism. Clinical presentation depends on a genetic predisposition (associated with metabolic abnormalities) influenced by external factors such as obesity.

Methods: Pubmed, Ovid and Medline databases were searched up using polycystic ovary syndrome, obese, nonobese as key words.

Results: Insulin resistance is not a universal finding in women with POS (it is only present in 60 % of them), its role in metabolic changes is evident. There is a great variability in insulin resistance levels in each patient with variable response to androgens production from ovaries. There is an increase in androgens, inhibition of insulin action and decrease in glucose uptake in the target organ. It is associated with lipid and lipoprotein abnormalities. In nonobese women with POS predominates an alteration in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis while in obese women with POS there is more marked dysregulation in insulin sensitivity. In the obese women with POS plasmatic levels of sex hormone-binding globulin (SHBG) are significantly low. There are also differences in levels of other substances such as luteinizing hormone (LH), delta4-androstenedione, dihidroepiandrosterone sulfate (DHEAS), dihidrotestosterone, insulin-like growth factor-I (IGF-I), low-density lipoproteins (LDL), and high density lipoprotein (HDL).

Conclusion: there are metabolic and endocrine differences between obese and nonobese patients with POS, that should be considered to define treatment and prognosis.

KEYWORDS

Polycystic ovary syndrome

Obese

Nonobese

Physiopathology

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico común que se presenta durante la edad reproductiva con una prevalencia del 5 al 10 % (1). Para entender la etiología del SOP es importante destacar que probablemente sea un síndrome y no una enfermedad, lo que implica que, en su espectro, se incluirían trastornos de etiología diversa que coinciden en un fenotipo común característico (2).

En otras palabras, cuando nos enfrentamos al estudio de pacientes con SOP, se debe tener presente que los mecanismos etiológicos y patogénicos que conducen a este síndrome pueden ser diferentes en cada una de ellas y que las características individuales de las pacientes o los subgrupos, nunca deben extrapolarse a la totalidad de la población de mujeres afectadas por este síndrome (2).

En su fenotipo coinciden pacientes con diferentes mecanismos etiopatogénicos asociados a diversos factores desencadenantes, entre los que se destacan el hiperinsulinismo (producto de la resistencia insulínica), el hiperandrogenismo (2,3) y la obesidad (2). Dependiendo de la gravedad del defecto esteroideogénico, los factores desencadenantes tendrán mayor o menor influencia en la aparición del síndrome. El escenario más probable es una herencia poligénica sujeta a una influencia ambiental marcada, derivada de factores como la dieta, el sedentaris-

mo y el estilo de vida, sujetos a una variabilidad étnica y geográfica (2).

Desde el punto de vista de su expresión clínica el SOP se presenta de dos formas diferentes en pacientes obesas y no obesas. Entender la diferencia entre estos dos grupos, ayudará a entender mejor la enfermedad y obviamente, tratar de manera apropiada a cada paciente. El propósito de este trabajo es revisar las diferencias fisiopatológicas entre pacientes obesas y no obesas con SOP.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de los artículos disponibles en buscadores como Ovid, Pubmed y Medline usando las palabras clave: *polycystic ovary syndrome*, *obese* y *nonobese*. Revisando la información disponible, especialmente aquella que hace énfasis en las diferencias fisiopatológicas entre obesas y no obesas. Finalmente, se realizó un análisis de la información recolectada.

FISIOPATOLOGÍA

El síndrome se caracteriza por hiperandrogenismo, trastorno menstrual, infertilidad anovulatoria y obesidad (4). Es un trastorno heterogéneo que varía desde su presentación clásica (5), descrita con obesidad, amenorrea e hirsutismo, hasta mujeres con ciclos normales e incluso en algunos casos, con ovarios ecográficamente normales. En los últimos 15 años, un gran número de pruebas han indicado que el aumento de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria desempeñan una función clave en la patogenia del SOP (4). Este síndrome ha sido un evento ampliamente estudiado desde que Achard y Thiers, lo describieron como "la diabetes de las mujeres con barba", relacionando los niveles de andrógenos y la resistencia a la insulina (6).

Una de las hipótesis acerca de la fisiopatología del SOP que se apoya en datos científicos obtenidos *in vitro*, es la que explica el SOP como una forma de hiperandrogenismo femenino funcional derivado de una secreción androgénica exagerada por el ovario (2). Estudios realizados en células tecales provenientes de mujeres con SOP comparadas con controles no hiperandrogénicas, evidenciaron un aumento de la secreción de andrógenos, sugiriendo que el hiperandrogenismo es un defecto central primario en el SOP. Posteriormente se evidenció que las células tecales provenientes de pacientes con SOP expresan de forma aumentada las enzimas citocromo p450 de clivaje de cadena lateral (CYP11A), 17 α -hidroxilasa (CYP17) y 17 β -hidroxi esteroide dehidrogenasa (17 β HSD2), que estimulan la síntesis de andrógenos y los mecanismos moleculares que explican la hipersecreción androgénica en estas células (2).

La resistencia a la insulina no es un hallazgo universal en mujeres con SOP, pues aparece en el 60 % de estas (2). La resistencia a la insulina a nivel de los tejidos es producida por una alteración intrínseca a nivel post-receptor (7), produciendo una incapacidad para la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, provocando hiperglucemia e hiperinsulinismo compensatorio. Sin embargo, a pesar que en las mujeres con SOP existe una resistencia a la insulina en el tejido adiposo y músculo esquelético, en términos de captación de glucosa, el ovario sigue siendo sensible a la insulina en cuanto a su respuesta hormonal.

Diversas hipótesis se han planteado, pero se cree que en todas las mujeres con SOP existe un defecto primario en la secreción de andrógenos de intensidad variable. Se ha observado en mujeres no obesas con SOP una mayor sensibilidad a la insulina con una respuesta ovárica androgénica excesiva (8). Las mujeres con defecto grave en la esteroideogénesis probablemente no necesiten otro estímulo adicional para desarrollar SOP mientras que aquellas con defecto leve

desarrollarán SOP, cuando se sometan a un estímulo desencadenante de importancia, como puede ser la resistencia insulínica.

La hiperinsulinemia resultante de la resistencia periférica a la insulina desempeña un papel patogénico esencial en el SOP por los siguientes mecanismos (9): a) acción sobre el hígado reduciendo la producción de globulina transportadora de hormonas esteroideas (SHBG) y de proteína ligadora de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1-BP), con lo que aumentan las concentraciones circulantes de andrógenos y de IGF1 libres. Este último actúa a su vez estimulando la producción de andrógenos por la teca y el estroma ovárico; b) acción directa sobre el ovario a través de receptores propios ejerciendo una acción estimulante de la producción de andrógenos a través del aumento de actividad de la P45017c; c) aunque más discutible, se sugiere que la insulina tiene acciones directas sobre la producción androgénica suprarrenal y la dinámica de secreción de LH (8).

Las incretinas son péptidos secretados por el intestino responsables del aumento de la secreción de insulina después de la ingesta oral de glucosa. El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), antes denominado polipéptido gástrico inhibitorio, son consideradas las incretinas más importantes (10). El efecto de las incretinas sobre la secreción de insulina ha sido motivo de estudio como un factor independiente causante de hiperinsulinemia en las pacientes con SOP (11).

En sujetos normales, el 65-70 % de la secreción de insulina dependiente de glucosa se debe a este efecto. Tanto en la diabetes como en otras afecciones relacionadas con un control inadecuado de la glucemia se han observado alteraciones en el patrón de secreción de las incretinas con o sin variaciones en su actividad insulínica (11). Pontikis (10) demostró un aumento de la actividad del eje enteroinsular

(regulador del intestino sobre la secreción postprandial de insulina mediante la secreción de incretinas) en la obesidad y un mayor efecto insulínico junto con una mala respuesta de GIP a la prueba de tolerancia oral de glucosa, en mujeres con sobrepeso y obesas con SOP; esto puede explicarse por un aumento compensatorio de la secreción de insulina en las células beta pancreáticas y como respuesta a la estimulación de las incretinas asociados a la obesidad y el SOP. Vrbikova también demostró un aumento en la secreción de GIP y aumento de los niveles de insulina en pacientes con SOP (11).

En el SOP se observa una concentración proporcionalmente elevada de hormona luteinizante (LH) con respecto a la de hormona folículo estimulante (FSH), por lo que los ovarios de estas mujeres sintetizan preferiblemente andrógenos. Como la secreción de gonadotropinas depende de los cambios en la frecuencia y amplitud de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), un incremento en la frecuencia de los pulsos de GnRH explicaría el aumento de la secreción de LH. Se sugiere que esta frecuencia acelerada de los pulsos puede ser secundaria a los bajos niveles de progesterona resultantes de la oligo-ovulación de estas pacientes (12).

También los ovarios poliquísticos, como fenómeno periférico, podrían ser el defecto primario a partir del cual puede llegarse al desarrollo del SOP, si sobre aquellos actúan determinados factores, tales como: la generación anormal a nivel hipotalámico de los pulsos de GnRH, cambios del factor de crecimiento insulínico dependiente de hormona de crecimiento tipo 1 (GH-IGF-1), el incremento en la actividad de la enzima esteroideogénica P450c17, la obesidad y la resistencia a la insulina. Es posible que el avance más importante sobre la fisiopatología del SOP y que puede constituir el nexo de unión entre las anomalías intrínsecamente inherentes al eje hipotálamo-hipófisis-ovárico y las externas al mismo, haya sido la constatación de que la mayoría de mujeres con SOP presentan una

forma única de resistencia a la insulina que se produce a nivel postreceptor y que es independiente de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad (13).

Los andrógenos pueden también, alterar directa o indirectamente el metabolismo de la glucosa (14). Algunos autores sugieren que la testosterona podría inducir resistencia a la insulina en las mujeres de forma directa, reduciendo el número o eficacia de las proteínas transportadoras de glucosa, en particular, el tipo de transportador de glucosa 4 (GLUT-4) que parece ser responsable de la captación de glucosa en el músculo y la grasa (15).

Hay evidencia que los andrógenos y el aumento de los ácidos grasos libres (AGL), como se ve en la obesidad androide, inhiben la extracción hepática de insulina que resulta en el hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina (16). La testosterona estimula la lipólisis, proporcionando una mayor oferta de AG (17). Concentraciones elevadas en la sangre de AGL han demostrado que inhiben la insulina y la captación de glucosa en el músculo esquelético, que en realidad constituye la definición de resistencia a la insulina (18). La disminución de los andrógenos mediante medidas terapéuticas clínicas o farmacológicas se ha asociado con disminución de la resistencia a la insulina (19,20).

También hay evidencia del papel que ejerce el hiperinsulinismo sobre el hiperandrogenismo. Elkind-Hirsch (21) demostró que la administración de insulina a las mujeres con ovarios poliquísticos aumenta los niveles circulantes de andrógenos, y Nestler (22) demostró que la supresión de insulina en suero por diazóxido reduce los niveles séricos de testosterona en las mujeres obesas con SOP. Igualmente, la pérdida de peso y la reducción resultante en la secreción de insulina está asociada con la disminución de los andrógenos circulantes (23).

Al igual que en el síndrome metabólico, las mujeres con SOP exhiben un patrón lipídico anormal

caracterizado por concentraciones plasmáticas elevadas de triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL) marginalmente elevadas y lipoproteínas de alta densidad HDL bajas (24,25), en relación con un aumento en la concentración de partículas de LDL pequeñas, lo cual está relacionado tanto con la resistencia a la insulina, como con la obesidad (26,27). También se caracterizaron por una mayor frecuencia de anomalías de las enzimas hepáticas, resistencia a la insulina, un nivel más elevado de hemoglobina glucosilada y una hiperandrogenemia más intensa (aumento de los andrógenos libres y unas concentraciones más bajas de SHBG).

La insulina tiene un papel importante en la regulación del metabolismo lipídico, particularmente las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La resistencia a la insulina frecuentemente se relaciona con hipertrigliceridemia, concentraciones bajas del colesterol HDL y predominancia de las LDL pequeñas y densas (β LDL), las cuales son ricas en triglicéridos y tienen alto poder aterogénico (28).

El síndrome de ovario poliquístico también comparte muchas anomalías metabólicas y manifestaciones clínicas con el síndrome metabólico (4). Los pacientes con síndrome metabólico pueden tener un aumento en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares con un riesgo aumentado para la mortalidad por cardiopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular en comparación con los pacientes sin el síndrome (29).

La prevalencia del síndrome metabólico entre las mujeres con SOP se calculó casi dos veces mayor que en la población general. Las mujeres con SOP y síndrome metabólico tienden a tener mayores índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, presión arterial, glucemia en ayunas y concentración de insulina en comparación de las que no lo presentan. Todo esto asociado a la resistencia a la insulina. Por lo tanto, el SOP no sólo afecta la salud reproductiva, sino también plantea riesgos significativos potenciales a largo plazo (30).

Factores ambientales, como la dieta y el ejercicio físico, que influyen en las enfermedades endocrino-metabólicas, dependen del aprendizaje recibido en el entorno familiar, pueden determinar el sobrepeso y la obesidad en ciertas familias (2). Una de las teorías actuales establece la posibilidad que determinados daños durante la gestación pueden producir un retraso en el crecimiento intrauterino y dar lugar a un recién nacido con bajo peso para la edad gestacional. Estos niños exhiben una predisposición en el futuro a presentar resistencia insulínica, alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, hiperandrogenismo y SOP en la edad adulta (31-34).

Diferencias fisiopatológicas entre no obesas y obesas

Aunque alrededor del 50 % de pacientes con SOP presentan obesidad, lo que puede ser una fuente adicional de resistencia insulínica, ésta no es un prerrequisito para el desarrollo del síndrome, que se caracteriza por una disfunción endocrina y metabólica (8). Las pacientes obesas con SOP tienen características clínicas, hormonales y metabólicas diferentes a aquellas no obesas. Estas diferencias dependen, en gran medida, de la cantidad de exceso de grasa corporal y de su patrón de distribución (35).

En los estudios en que se ha valorado el impacto de la obesidad en el estado hiperandrogénico, se ha demostrado uniformemente que las mujeres obesas con SOP presentan unos valores plasmáticos de SHBG significativamente más bajos y una hiperandrogenemia más severa, en comparación con las mujeres con SOP no obesas (36,37). Además, una proporción mayor de mujeres obesas con SOP presentan hirsutismo, acné y alopecia androgénica, en comparación con las mujeres con SOP y peso normal (36).

Silfen (37) comparó las características metabólicas y endocrinas de pacientes obesas y no obesas con SOP, usando como grupo control pacientes obesas sin SOP, encontrando niveles

elevados de delta4-androstenediona, dihidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y dihidrotestosterona (DHT), y una mayor incidencia de acantosis nigricans en obesas con SOP. Sin embargo, los niveles de testosterona libre y total eran similares en ambos grupos.

En cuanto al nivel de lípidos se observaron niveles más bajos de LDL y aumento en HDL en el grupo de pacientes no obesas en comparación con las obesas con SOP. La IGF-I fue significativamente mayor en no obesas en comparación con las pacientes obesas con SOP (37). Los niveles de glucosa en ayunas y los niveles de HgbA1c fueron similares en los grupos de estudio (obesas y no obesas con SOP). Los niveles de insulina basal y de proinsulina basal fueron mayores en las obesas con SOP en comparación con las pacientes no obesas con SOP. Las pacientes obesas con SOP también demostraron una mayor respuesta insulínica a una carga oral de glucosa en comparación con las pacientes no obesas con SOP. La resistencia a la insulina es menor en pacientes no obesas; sin embargo, las pacientes no obesas con SOP muestran de todas maneras, una mayor resistencia a la insulina que las obesas sin SOP (37).

Diversas investigaciones evidencian el papel y la estrecha relación del hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo (38,39). Se ha demostrado que las mujeres con obesidad central (androide) que tienen mayores niveles de andrógenos libres, presentan un grado significativamente mayor de resistencia a la insulina que controles con peso normal (40-42). El hiperandrogenismo más la obesidad son factores sinérgicos, en la inducción de resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa, demostrado experimentalmente en ratas (42,43).

Mayores niveles de LH se observan en pacientes no obesas con SOP comparadas con el grupo de obesas con SOP, mientras que los niveles medios de FSH son comparables entre ellas (37). La gran diferencia existente entre pacientes no obesas y

obesas con SOP, es que las primeras tienen una mayor alteración en el eje hipotálamo -hipófisis - ovario, mientras que en las pacientes obesas se encuentra niveles más elevados de insulina y una mayor resistencia a la insulina.

Un estudio en pacientes no obesas, demostró en este grupo una resistencia a la acción lipolítica de las catecolaminas endógenas debido probablemente a una disminución de la sensibilidad de adreno-receptor β_2 (44). El autor sugiere que la resistencia a las catecolaminas en el tejido adiposo es un defecto primario que produce un aumento compensatorio de la actividad simpática, induciendo resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y secundariamente hiperandrogenismo y alteraciones metabólicas propias del SOP (44).

La adiponectina, una de las principales adipocinas secretadas en el tejido adiposo, aumenta con la reducción de la grasa (especialmente visceral) y sus efectos están asociados con un aumento de la sensibilidad a la insulina a nivel ovárico (45). Ducluzeau (46) demostró que el nivel de adiponectina es un buen indicador de la masa grasa abdominal y su asociación con la resistencia a la insulina. Por lo tanto, las pacientes obesas que tienen menores niveles de adiponectina, tienen mayor resistencia a la insulina y mayor producción de andrógenos ováricos (47).

Se han observado niveles de adiponectina disminuidos, en pacientes con SOP comparadas con controles (48,49), efecto que se explica por la acción del factor de necrosis tumoral alfa y el efecto directo en los macrófagos del tejido adiposo, a través de complejas cascadas de señalización. Estos efectores conducen a la activación de las caspasas y factores de transcripción, la activación de la proteína-1 (complejo C-Jun-C-Fos) y el factor nuclear $\kappa\beta$, que puede inhibir la secreción de adiponectina y la expresión génica de dicha secreción (48,50).

La leptina es otra adipocina asociada a obesidad y resistencia a la insulina. Yildizhan (51) comparó

los niveles de leptina en mujeres obesas y no obesas con SOP encontrando unos niveles de leptina significativamente elevados en mujeres obesas y estos niveles mayores de leptina se asociaron, a mayor resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES

El SOP es un trastorno endocrino-metabólico caracterizado por anovulación, oligomenorrea e hiperandrogenismo que se presenta con mayor prevalencia en la edad reproductiva. En las pacientes con SOP los mecanismos etiológicos y patogénicos que conducen a este síndrome pueden ser diferentes; por tal razón, se debe tratar a cada una de manera individualizada.

La resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y la alteración en los pulsos de GnRH son los principales fenómenos asociados con SOP. La obesidad puede ser una fuente adicional de resistencia a la insulina, pero no es prerrequisito para el desarrollo del síndrome, que se caracteriza por una disfunción neuroendocrina-metabólica intrínseca.

Las mujeres obesas con SOP presentan unos valores plasmáticos de SHBG significativamente más bajos, mayor resistencia a la insulina y mayores niveles de andrógenos en comparación con las mujeres con SOP no obesas. En las pacientes no obesas con SOP existe predominio en la alteración del eje hipotálamo - hipófisis - ovario; a diferencia de esto, en las obesas predomina una alteración en la sensibilidad a la insulina.

REFERENCIAS

1. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23 (3): 462-477.

2. Escobar-Morreale HF, Etiología del síndrome del ovario poliquístico. *Endocrinol Nutr*. 2006; 53 (1): 7-14.
3. Ibañez Toda L, Potau Vilalta N. Hiperandrogenismo ovárico funcional y síndrome del ovario poliquístico en la adolescencia. *Endocrinol Nutr* 2006; 53 (1):34-40.
4. Tang T, Lord J M, Norman R J, Yasmin E, Balen A H. Fármacos sensibilizadores de insulina (metformina, rosiglitazona, pioglitazona, D-quirositol) para las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, oligomenorrea y subfertilidad. *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 4.
5. Stein IF. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American J Obst and Gynecol* 1935; 91 - 181.
6. García-Romero T G, Escobar-Morreale H F. Hiperandrogenismo en la mujer diabética: rol de la resistencia insulínica y de la hiperinsulinemia. *Endocrinol Nutr*. 2003; 50(9): 363-368.
7. Gallardo Guerra MJ, Cuixart Costa L, Fuentes Rodríguez S. Síndrome de ovario poliquístico. *Fisterra Guías Clínicas* 2006; 6 (22): 1-7.
8. Balasch J. Síndrome de los ovarios poliquísticos: de la ginecología a la endocrinología o hacia una concepción unitaria. *Endocrinol Nutr*. 1999; 46: (8) 251.
9. Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ* 1998; 317, (7154):317- 329.
10. Pontikis C, Yavropoulou M P, Toulis K A, Kotsa K, Kazakos K, Papazisi A, et al. The incretin effect and secretion in obese and lean women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Journal of Women's Health* 2011;20 (11):971-76.

11. Vrbikova J, Hill M, Bendlova B, Grimmichova T, Dvorakova K, Vondra K, Pacini G. Incretin levels in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 121-127.
12. Vivas CA. Síndrome de ovario poliquistico, endometrio y riesgo de aborto. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2005; 56 (4): 303-309
13. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): A unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus *The American Journal of Medicine* 1995; 98 (1):S33-S39.
14. Sozen I, Arici A Hyperinsulinism and its interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Obstetrical & Gynecological Survey*:2000; 55 (5) , 321-328
15. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:577-583.
16. Peiris AN, Mueller RA, Struve MF, Smith GA, Kissebah AH. Relationship of androgenic activity to splanchnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(1):162-169.
17. Rebuffé-Scrive M, Mårin P, Björntorp P. Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men. *Int J Obes.* 1991; 15(11):791-795.
18. Pasquali R, Fabbri R, Venturoli S, Paradisi R, Antenucci D, Melchionda N. Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154(1):139-44.
19. Givens J R, Kerber I J, Wiser W L, Andersen R N, Coleman S A, Fish S A. Remission of acanthosis nigricans associated with polycystic ovarian disease and a stromal luteoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38(3): 347-355.
20. Shoupe D, Lobo RA. The influence of androgens on insulin resistance. *Fertil Steril.* 1984; 41(3):385-388.
21. Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, McConnell TG, Malinak LR. Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women. *Fertil Steril.* 1991;55(3):486-491.
22. Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, et al. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(6):1027-1032.
23. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrhea hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68(1):173-179.
24. Velazquez ME, Bellabarba GA, Mendoza S, Sanchez L. Postprandial triglyceride response in patients with polycystic ovary syndrome: relationship with waist- to-hip ratio and insulin. *Fertil Steril* 2000;74:1159-63.
25. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111: 607-613.
26. Dejager S, Piehard C, Giral P, Brukert E, Federspiel M, Beucler, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol.* 2001;54: 455-462.

27. Macut D, Panidis D, Glisic B, Spanos N, Petakov M, Bjekic J, et al. Lipids and lipoproteins profile in women with polycystic ovary syndrome. *Can J Physiol Pharmacol.* 2008; 86: 199-204.
28. Roa M, Arata G, Valeri L, Velazquez E. Relación entre el cociente triglicéridos/cHDL, índices de resistencia a la insulina y factores de riesgo cardiometabólico en mujeres con síndrome del ovario poliquístico. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56(2):59-65.
29. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173: 309-314.
30. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 1929-1935.
31. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995; 311:171-174.
32. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *BMJ.* 1988;297:134-135.
33. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989; 298:564-567.
34. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ.* 1990; 301: 259-262.
35. Gambineri A, Pasquali R. Resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico en el síndrome del ovario poliquístico. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(1): 41-55.
36. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab.* 2002; 26: 883-896.
37. Silfen M E, Denburg M R, Manibo A M, Lobo R A, Jaffe R, Ferin M, et al. Early Endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): Comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4682-4688
38. Cohen JC, Hickman R. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64(5), 960-963.
39. Woodard TL, Burghen G A, Kitabchi AE, Wilimas J A. glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anemia treated with oxymetholone. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53 (5), 905-908.
40. Kissebah A H, Vydellingum N, Murray R, Evans D J, Hartz A J, Kalkhoff R K, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54(2):254-60.
41. Kirschner M A, Samojlik E, Drejka M, Szmal E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(2):473-9.
42. Kava RA, West DB, Lukasik VA, Greenwood MR. Sexual dimorphism of hyperglycemia and glucose tolerance in Wistar fatty rats. *Diabetes.* 1989; 38(2):159-63.
43. Hennes M M, McCune S A, Shrago E, Kissebah A H. Synergistic effects of male sex and

- obesity on hepatic insulin dynamics in SHR/Mcc-*cp* rat. *Diabetes*. 1990; 39(7):789-95.
44. Ek I, Arner P, Bergqvist A, Carlström K, Wahrenberg H. Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82.(4): 1147- 1153.
45. Michalakis KG, Segars JH. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertil Steril*.2010; 94:1949-1957.
46. Ducluzeau P H, Cousin P, Malvoisin E, Borner H, Vidal H, Laville M, Pugeat M. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8): 3626-3631.
47. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Human Reprod Update*,2009; 15(3) 297–307.
48. Chazenbalk G, Trivax BS, Yildiz BO, Bertolotto C, Mathur R, Heneidi S, et al. Regulation of adiponectin secretion by adipocytes in the polycystic ovary syndrome: role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Endocrinol Metab*,2010; 95(2):935–942.
49. Ardawi, MS,Rouzi A. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005; 83(6): 1708-1716 .
50. Baud V, Karin M.Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. Serum Retinol-binding protein 4, leptin, and plasma asymmetric dimethylarginine levels in obese and nonobese young women with polycystic ovary syndrome *Trends Cell Biol*.2001; 11:372–377.
51. Yildizhan R, Ilhan GA, Yildizhan B, Kulusari A, Adali E , BugdayciG.Serum retinol-binding protein 4, leptin, and plasma asymmetric dimethyl arginine levels in obese and nonobese young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 96:246-50.

