

Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico (SOP)

INSULIN RESISTANCE, OBESITY AND METABOLIC SYNDROME IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

It has been widely recognized in the last decade that insulin resistance and hyperinsulinemia are inconsistently present in the majority of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). In addition, obesity may affect more than half of these women. Obesity has a profound impact on the PCOS phenotype, being associated with a more severe insulin resistant state, hyperandrogenism and fertility disorders. Moreover, the association between obesity (particularly the abdominal phenotype) and PCOS renders affected women more susceptible to develop glucose intolerance and the metabolic syndrome in comparison with the general population. However, the presence of differences in the prevalence rate of glucose intolerance states or the metabolic syndrome within PCOS women in different countries suggests that environmental factors are important in determining individual susceptibility to develop these metabolic abnormalities.

Key words: PCOS. Obesity. Abdominal phenotype. Insulin resistance. Metabolic disorders.

Resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico en el síndrome del ovario poliquístico

A. GAMBINERI Y R. PASQUALI

Endocrinology Unit. Department of Internal Medicine. S. Orsola-Malpighi Hospital. University of Bologna. Bologna. Italia.

En la última década, se acepta, en general, que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se hallan presentes de un modo inconstante en la mayoría de mujeres con el síndrome del ovario poliquístico (SOP). Además, la obesidad puede afectar a más de la mitad de estas mujeres. La obesidad ejerce una profunda influencia en el fenotipo del SOP y se asocia con una mayor gravedad de la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y los trastornos de la fertilidad. Asimismo, la asociación entre el SOP y la obesidad predispone a las mujeres a desarrollar intolerancia a la glucosa, y al síndrome metabólico, en comparación con la población general. Sin embargo, las diferencias existentes en distintos países en cuanto a las tasas de prevalencia de la intolerancia a la glucosa o del síndrome metabólico en las mujeres con SOP sugieren que los factores ambientales son importantes para determinar la susceptibilidad individual a desarrollar estas anomalías metabólicas.

Palabras clave: SOP. Obesidad. Fenotipo abdominal. Resistencia a la insulina. Trastornos metabólicos.

INTRODUCCIÓN

Actualmente existe un gran debate en torno a los criterios que deben utilizarse para definir el síndrome del ovario poliquístico (SOP). Un problema importante al definir el SOP es el hecho de que, aunque la mayoría de las mujeres con SOP presenta resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, así como obesidad, en particular del fenotipo abdominal¹⁻³, ninguno de estos factores se incluye en los criterios que se utilizan actualmente para definir el síndrome. Sin embargo, cada uno de ellos es extremadamente importante en la fisiopatología del SOP y contribuye en gran medida a los aspectos cambiantes de este trastorno a lo largo de la vida.

De hecho, el exceso de insulina tiene una responsabilidad directa para determinar la producción de andrógenos en el ovario y probablemente en las suprarrenales, así como para aumentar su disponibilidad en los tejidos efectores mediante diferentes mecanismos, es decir, un efecto estimulador sinérgico con hormona luteinizante (LH) y corticotropina (ACTH) en la actividad enzimática ovárica y esteroidogénica suprarrenal, y una inhibición de la síntesis y la secreción hepáticas de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)³. Asimismo, la resis-

Correspondencia: Dra. A. Gambineri.
U.O. di Endocrinologia. Dipt. Medicina Interna, Osp. S. Orsola-Malpighi.
Via Massarenti, 9. 40138 Bologna. Italia.
Correo electrónico: gambineri@orsola-malpighi.med.unibo.it

tencia a la insulina, *per se*, además de ser causante del desarrollo de una hiperinsulinemia compensadora, representa el principal fenómeno fisiopatológico que conduce al desarrollo del síndrome metabólico, muy prevalente en las mujeres con SOP⁴.

La coexistencia de obesidad tiene una responsabilidad fisiopatológica adicional no sólo en el desarrollo de la resistencia a la insulina y sus anomalías metabólicas asociadas, sino en el hiperandrogenismo y sus consecuencias clínicas acompañantes, como los trastornos menstruales y la infertilidad¹.

RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

La mayoría de los estudios clínicos realizados hasta la fecha han mostrado que la mayor parte de las mujeres con el SOP se caracterizan por un estado de resistencia a la insulina, aunque con una gran variabilidad^{2,3,5}, que depende de diversos factores individuales como el peso corporal^{2,3}, los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁶ y la etnia⁷, así como el método utilizado para valorar el estado de resistencia a la insulina. De hecho, en la actualidad se dispone de un gran número de métodos para cuantificar *in vivo* la resistencia a la insulina, cada uno de ellos con sus propias ventajas y limitaciones⁸. La resistencia a la insulina puede valorarse *in vivo* con técnicas complejas⁹, como el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, que es la prueba de referencia, y la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa con muestreo frecuente (FSIVGTT), o mediante modelos matemáticos basados en pruebas sencillas no dinámicas. Entre las pruebas sencillas, el método de valoración de la homeostasis (HOMA: [glucemia en ayunas, mmol/l × insulinemia en ayunas, mU/ml]/25) y el índice cuantitativo para comprobar la sensibilidad a la insulina (QUICKI: $1/[\log \text{insulinemia en ayunas} + \log \text{glucemia en ayunas}]$) se han utilizado profusamente con fines clínicos y de investigación y se han revisado a fondo¹⁰⁻¹². Aunque esta sencillez es una gran ventaja de dichas pruebas, éstas quedan muy influidas por las técnicas de laboratorio empleadas y por el procesamiento de las muestras antes de analizarlas; además, no son fidedignas si coexiste un defecto en la secreción de insulina⁸.

HOMA y QUICKI se han utilizado como marcadores de la resistencia a la insulina en la mayoría de los estudios realizados en mujeres con SOP, y habitualmente confirman que estas pacientes son más resistentes a la insulina, en comparación con las mujeres de control emparejadas por edades y pesos¹³. Un estudio reciente de Carmina y Lobo¹⁴ confirmó, asimismo, la gran prevalencia de la resistencia a la insulina en mujeres con SOP de peso normal y obesas, cuando se analizó la resistencia a la insulina con una técnica compleja, como la prueba de tolerancia a la insulina (ITT), y demostró una elevada correlación entre HOMA o QUICKI y la tasa de desaparición cinética (*kitt*) durante la ITT. Sin embargo, estas correlaciones no se han confirmado en otros estudios¹⁵. Por tanto, estos datos sugieren que los índices matemáticos simples de resistencia a la insulina deben interpretarse con cautela, y no deben considerarse *a priori* como equivalentes a las técnicas complejas. Esto también significa que los datos disponibles de la prevalencia de la resistencia a la insulina en el SOP son de difícil interpretación.

Entre los factores individuales que podrían influir en el estado de resistencia a la insulina en el SOP puede atribuirse un papel importante a la obesidad, especialmente del fenotipo abdominal. De hecho, las concentraciones

de insulina, tanto en ayunas como tras la estimulación con glucosa, son significativamente más elevadas en los subgrupos de SOP con obesidad que sin obesidad^{1-3,16}; de acuerdo con ello, casi todas las mujeres con SOP obesas tienen un cierto grado de resistencia a la insulina, mientras que esta anomalía sólo se halla en la mitad aproximadamente de las mujeres con SOP no obesas¹⁻³. Además, las mujeres obesas con SOP suelen ser más resistentes a la insulina y más hiperinsulinémicas que las mujeres de control, con un peso similar¹⁻³, al igual que ocurre en las adolescentes¹⁷, mientras que en la mayoría de los estudios no se aprecian diferencias entre las mujeres con SOP de peso normal y los controles^{18,19}. De modo similar, Holte et al²⁰ hallaron que una cierta diferencia entre las mujeres SOP y las de control en cuanto al índice de sensibilidad a la insulina (ISI), definido como el cociente entre la tasa de eliminación de la glucosa (S_i) y las concentraciones de insulina al final de un *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, sólo se hallaba en aquéllas con unos valores elevados del índice de masa corporal. Además, en un estudio reciente con la técnica FSIVGTT en una población seleccionada de mujeres europeas con SOP, se observó que la sensibilidad a la insulina y la función de las células β se conservan en las mujeres SOP con un peso normal²¹. Por tanto, la creencia común es que la obesidad y el SOP ejercen un efecto aditivo perjudicial sobre la sensibilidad a la insulina, por mecanismos todavía no bien conocidos^{2,3,22}.

Además, en estudios diseñados para examinar el grado de secreción de insulina en relación con la sensibilidad a la insulina, se ha demostrado que en las mujeres obesas con SOP pueden coexistir una disfunción de las células β y la resistencia a la insulina. En particular, en estas mujeres se ha constatado un defecto en la fase inicial de secreción de insulina por parte de las células β y una menor respuesta secretora de insulina en respuesta a bolos intravenosos o perfusión de glucosa, en relación con el grado de resistencia a la insulina^{2,23}. Es notable el hecho de que estos hallazgos se han observado en mujeres hispanoamericanas obesas con SOP y resistencia a la insulina, pero no en las que viven en Europa o en las áreas mediterráneas^{24,25}. Esto sugiere que diversos factores ambientales, como la dieta habitual u otras circunstancias del estilo de vida, pueden influir también en la resistencia a la insulina y la secreción de insulina en las mujeres SOP.

OBESIDAD EN EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

Desde hace largo tiempo se ha observado una asociación entre la obesidad femenina y las alteraciones de la función reproductora, una característica del fenotipo SOP. Stein y Leventhal²⁶ fueron los primeros en describir la asociación entre la obesidad y la infertilidad, así como con el hirsutismo, otra característica clínica del síndrome. Mucho más tarde, Rogers y Mitchell²⁷ demostraron que el 43% de las mujeres con trastornos menstruales, infertilidad y abortos de repetición presentaba sobrepeso u obesidad. Además, Hartz et al²⁸ mostraron que la presencia de ciclos anovulatorios, oligomenorrea e hirsutismo, separados o combinados, era significativamente mayor en las mujeres obesas que en las de peso normal. La asociación entre la obesidad y las anomalías menstruales quedó apoyada también al observar una correlación significativa entre las edades de inicio de la obesidad y de las irregularidades menstruales en las adolescentes y mujeres jóvenes²⁹. Además, al analizar una población de 6.000 mujeres, Lake et al³⁰ hallaron que la obesidad

infantil y a comienzos de la veintena aumentaba el riesgo de problemas menstruales, lo que sugiere que el sobrepeso y la obesidad contribuyen a una proporción significativa de los trastornos menstruales presentes en las mujeres jóvenes. En conclusión, aunque todos los estudios antes mencionados no se enfocaron específicamente hacia el SOP, sí sugieren indirectamente una elevada prevalencia del SOP en las mujeres obesas, dado que los trastornos menstruales, la infertilidad y el hirsutismo son otras tantas características clave del síndrome³¹.

Asimismo, en los estudios realizados en mujeres con SOP, se ha observado una elevada tasa de prevalencia de la obesidad en esta población, que oscila entre el 30 y el 75%⁵. De acuerdo con esto, nosotros hemos investigado recientemente la prevalencia de sobrepeso y obesidad en una amplia cohorte no seleccionada de 320 mujeres consecutivas que acudieron a la clínica ambulatoria de endocrinología con un SOP bien definido; en esta población hallamos que el 18% presentaba sobrepeso (índice de masa corporal = 25-29,9 kg/m²), mientras que el 43% tenía obesidad (índice de masa corporal $\geq$ 30 kg/m²)³². Como hecho de interés, la obesidad era de distribución abdominal en la mayoría de estas mujeres³². Esta elevada prevalencia del fenotipo abdominal en el SOP se ha observado también en la mayoría de los otros estudios, donde se halló una distribución de la grasa que favorecía los depósitos viscerales, particularmente en el abdomen, incluso en muchas mujeres con SOP delgadas¹.

La obesidad ejerce unos intensos efectos en las características clínicas, hormonales y metabólicas del SOP, que dependen en gran medida de la cuantía del exceso de grasa corporal y de su patrón de distribución.

Impacto de la obesidad sobre el hiperandrogenismo en el síndrome del ovario poliquístico

En los estudios en que se ha valorado el impacto de la obesidad en el estado hiperandrogénico en las mujeres con SOP, se ha demostrado uniformemente que las mujeres obesas con SOP presentan unos valores plasmáticos de SHBG significativamente más bajos y una hiperandrogenemia más grave (en especial, valores de testosterona total y libre y de androstenediona), en comparación con las mujeres con SOP no obesas¹. Además, una proporción mayor de mujeres obesas con SOP presenta hirsutismo y otros trastornos dependientes de los andrógenos, como acné y alopecia androgénica, en comparación con las mujeres con SOP y peso normal¹. Además, el perfil androgénico puede empeorar en las mujeres con SOP por la distribución abdominal de la grasa corporal, con independencia de los valores del índice de masa corporal¹.

Impacto de la obesidad sobre las anomalías menstruales y la infertilidad en el síndrome del ovario poliquístico

En diversos estudios se ha demostrado claramente que las anomalías menstruales son más frecuentes en las mujeres con SOP obesas que en las de peso normal¹. Además, existen pruebas de que las mujeres obesas con SOP presentan una menor incidencia de embarazos y una respuesta peor a los tratamientos farmacológicos para inducir la ovulación^{33,34}. En un estudio prospectivo realizado en 158 mujeres anovuladoras, la dosis de clomifeno requerida para lograr la ovulación presentó una correlación positiva con el peso corporal, mientras que la respuesta ovulatoria guardó una correlación negativa con el peso³⁵. Además, se ha descrito que, en comparación con las mujeres de peso normal, aquellas obesas con SOP tienen una menor respuesta ovulatoria a la ad-

ministración pulsada de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)³⁶. De acuerdo con ello, se ha hallado que la tasa de embarazos después de administrar dosis bajas de gonadotropina menopáusica humana (hMG) o de hormona foliculostimulante (FSH) pura era significativamente menor en las mujeres SOP obesas que en aquellas con SOP de peso normal³⁷. Finalmente, en estudios recientes efectuados en mujeres con SOP que concebían después de una fertilización *in vitro* o una inyección intracitoplásmica de esperma, se observó que las mujeres obesas presentaban unos requerimientos más elevados de gonadotropina durante la estimulación, así como menos ovocitos, una tasa más elevada de abortos y una tasa más reducida de nacidos vivos, en comparación con las mujeres con SOP no obesas³⁸. Estos datos apoyan el impacto negativo de la obesidad en la fertilidad y en la eficacia de los diferentes tratamientos para la anovulación y la infertilidad en el SOP.

Impacto de la obesidad sobre las anomalías metabólicas en el síndrome del ovario poliquístico

El impacto de la obesidad sobre la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia en el SOP se ha revisado a fondo en el apartado "Resistencia a la insulina en el síndrome del ovario poliquístico". En resumen, se acepta comúnmente que la obesidad ejerce un efecto perjudicial directo sobre la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia en el SOP, aunque la validez de los datos disponibles en esta cuestión está limitada por la heterogeneidad de las pruebas utilizadas para medir el estado de resistencia a la insulina, así como por la ausencia de estudios de corte transversal o epidemiológicos.

Indudablemente, el empeoramiento de la resistencia a la insulina puede representar a la larga un factor importante para el desarrollo de estados de intolerancia a la glucosa (incluidos el trastorno de tolerancia a la glucosa y la DM2) en el SOP^{39,40}. De hecho, los estudios clínicos han mostrado que, en la primera exploración clínica, la intolerancia a la glucosa se halla presente hasta en un 30-40% de mujeres SOP obesas en Estados Unidos², y en menor grado en las que viven en Europa²⁴, aunque siempre en mayor grado con respecto a la población general, mientras que es poco frecuente en las mujeres SOP de peso normal^{2,24}. Diferentes estudios en cohortes norteamericanas^{39,40}, asiáticas⁴¹ e italianas²⁴ han mostrado también que las mujeres con SOP presentan una tendencia al desarrollo temprano de DM2, y que la aparición temprana de intolerancia a la glucosa ocurre casi siempre en mujeres obesas y muy raras veces en las de peso normal. Por tanto, la obesidad representa al parecer un condicionante para el desarrollo de un trastorno de tolerancia a la glucosa o DM2 en el SOP, y la resistencia a la insulina parece desempeñar un papel importante de ligazón entre la obesidad y los estados de intolerancia a la glucosa en este síndrome. De hecho, en los estudios prospectivos a largo plazo realizados en mujeres con SOP, la mayoría de las cuales presentaban sobrepeso o eran obesas, se halló que la resistencia a la insulina tendía a empeorar con el tiempo en la mayoría de las mujeres afectadas, en muchos casos junto con un deterioro de los valores de glucemia en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa^{23,42}. Además, se ha observado recientemente que las mujeres SOP con un trastorno de la tolerancia a la glucosa o DM2 eran significativamente más resistentes a la insulina que aquellas cuya tolerancia a la glucosa era normal²⁴. A pesar de ello, el hecho de que exista resistencia a la insulina no implica necesariamente una alteración concomitante de la tolerancia a la glucosa, dado que la mayoría de las mujeres SOP obesas con resistencia a la insulina mantienen toda-

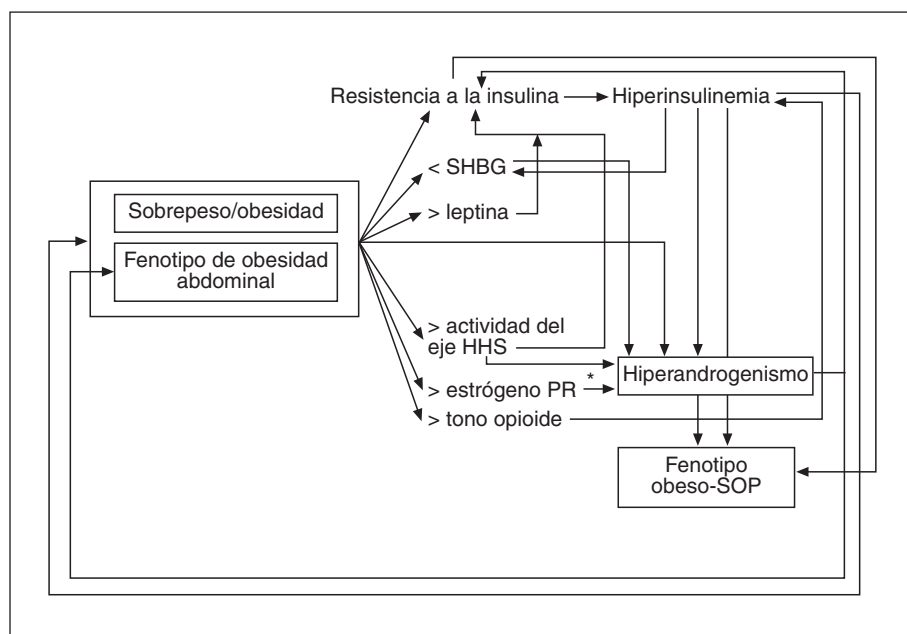


Fig. 1. Representación esquemática de los principales factores que intervienen en la fisiopatología de la obesidad en el síndrome del ovario poliquístico (SOP). SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales; HHS: hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.
*Mediante la regulación de las gonadotropinas.

vía una situación normal de tolerancia a la glucosa. Por tanto, queda por dilucidar cuáles son los factores que influyen en la susceptibilidad individual a la DM2 en las mujeres SOP obesas.

Se ha descrito, además, un impacto negativo de la obesidad en el perfil lipídico en el SOP, dado que la coexistencia de obesidad y SOP suele conducir a un patrón de lipoproteínas más aterogénico. De hecho, en comparación con las mujeres con SOP de peso normal, en aquellas con SOP obesas se ha observado una mayor reducción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), junto con un mayor aumento de los triglicéridos y del colesterol total¹.

Impacto de la obesidad en otros factores de riesgo cardiovascular en el síndrome del ovario poliquístico

En los últimos años se están publicando cada vez más datos en el sentido de que los estados de resistencia a la insulina, como la DM2, la obesidad (particularmente el fenotipo abdominal) y el SOP se caracterizan, entre otros factores bien definidos, como las alteraciones hormonales y metabólicas, por trastornos de la coagulación y la fibrinólisis, lesiones endoteliales anatómicas y funcionales y disfunciones vasculares, así como por un estado de inflamación subclínica, que representan en conjunto otros tantos factores de riesgo independientes para las afecciones cardiovasculares⁴³⁻⁴⁵. A pesar de que las mujeres con SOP obesas se caracterizan por una peor situación en todas estas alteraciones proateroscleróticas, en función de su índice de masa corporal, se debate si presentan una tendencia a la obesidad y a la resistencia a la insulina, más que al SOP *per se*.

Papel fisiopatológico de la obesidad en el síndrome del ovario poliquístico

Los mecanismos en virtud de los cuales la obesidad influye en la fisiopatología y la expresión clínica del SOP son complejos y todavía no se conocen bien¹. Sin embargo, es posible que la obesidad pueda desempeñar un papel en el desarrollo del SOP por la intervención de múltiples mecanis-

mos interrelacionados, que primariamente incluirían unas señales inapropiadas de diferentes hormonas y/o alteraciones de las vías reguladoras hormonales específicas¹, lo que se resume en la figura 1. Ello incluye la insulina, los andrógenos, los estrógenos, el sistema opiode, diversas citocinas, particularmente la leptina, y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). Como se ha subrayado anteriormente, se sabe que la obesidad, particularmente el fenotipo abdominal, contribuye a la resistencia a la insulina y a la hiperinsulinemia compensadora. Contrariamente a lo que ocurre en los clásicos tejidos diana (músculo, hígado, tejido adiposo) de la acción insulínica, que se vuelven resistentes a la insulina, los ovarios siguen respondiendo a ella durante el estado de resistencia a la insulina, a través de la interacción con su propio receptor y con el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). En los ovarios, la insulina sinergiza la acción de la LH y estimula la esteroidogénesis ovárica en las células de la granulosa y de la teca. Además, la insulina aumenta la sensibilidad de la hipófisis frente a la acción de la GnRH, con lo que estimula la secreción de LH y, por inhibición de la síntesis hepática de SHBG, la insulina incrementa la llegada de andrógenos libres a los tejidos diana¹. El exceso de producción ovárica local de andrógenos, inducido por la abundancia de insulina circulante, puede producir también una atresia folicular prematura, lo que favorece la anovulación³. Por tanto, cabe especular que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, que aparecen junto con la obesidad, desempeñarían un papel dominante para favorecer el hiperandrogenismo y la anovulación en las mujeres con tendencia a desarrollar el SOP.

La obesidad, particularmente el fenotipo abdominal, es también un condicionante del estado hiperandrogénico funcional. La importante reducción de las concentraciones circulantes de SHBG que sigue a la obesidad puede favorecer que una mayor fracción de andrógenos libres llegue a los tejidos diana. Además, las mujeres con obesidad central presentan una mayor producción de testosterona y dihidrotestosterona, en comparación con las mujeres con obesidad periférica, que pueden superar su tasa de aclaramiento metabólico⁴⁶. Además, el aumento de la tasa de producción ocu-

re incluso para los andrógenos no ligados a SHBG, como la dihidroepiandrosterona (DHEA) y la androstendiona⁴⁷. El papel del tejido adiposo es asimismo crucial para controlar el balance de la disponibilidad de hormonas sexuales en los tejidos diana no adiposos. De hecho, el tejido adiposo es capaz de almacenar diversos esteroides liposolubles, incluidos los andrógenos. La mayoría de las hormonas sexuales se concentran preferentemente en el tejido adiposo, más que en la sangre. A consecuencia de ello, y dado que, en la obesidad, la cantidad de tejido adiposo es mayor que el espacio intravascular y que la concentración de esteroides es mucho mayor en los tejidos que en el plasma, el depósito de esteroides en los sujetos obesos es mucho mayor que en los individuos de peso normal⁴⁸. Además, la grasa representa un lugar de intenso metabolismo e interconversión de las hormonas sexuales, debido a la presencia de diversas hormonas esteroideogénicas, como la 3β -deshidrogenasa, la 17β -hidroxideshidrogenasa y el sistema aromático^{1,48}. Así pues, la obesidad, principalmente el fenotipo abdominal, puede añadir otros mecanismos específicos en el desarrollo del exceso de andrógenos en las mujeres con SOP. En las mujeres obesas existe también un estado hiperestrogénico, por un aumento de la tasa de producción de estrógenos en el tejido adiposo. El exceso de estrógenos puede ejercer una retroestimulación positiva sobre la liberación de gonadotropinas, lo que a su vez desencadena un aumento de la producción de andrógenos en el ovario, según la teoría, todavía válida, propuesta hace muchos años por Yen⁴⁹.

Un factor adicional que interviene en el papel patogénico de la obesidad en el SOP puede ser un aumento de tono del sistema opioide, cuya existencia se ha demostrado en la obesidad¹. Diversos estudios han mostrado que la β -endorfina puede estimular la secreción de insulina¹. La posibilidad de que el aumento de actividad opioide favorezca el desarrollo de hiperinsulinemia y, a su vez, de hiperandrogenemia, viene apoyada por el hallazgo de que la administración aguda o crónica de antagonistas opioides, como la naloxona y la naltrexona, suprime las concentraciones sanguíneas de insulina, tanto basales como tras la estimulación con glucosa⁵⁰.

Además, diversos péptidos, particularmente la leptina, están surgiendo actualmente como potenciales candidatos a intervenir en la patogenia del SOP en las mujeres obesas, principalmente por la anovulación. La obesidad es un condicionante clásico del exceso de leptina circulante⁵¹. Diversas clases de pruebas indican que la leptina actúa directamente sobre el ovario. En particular, se han detectado receptores funcionales de leptina en la superficie de las células foliculares del ovario, incluidas las células de la granulosa, de la teca e intersticiales⁵², y datos recientes *in vivo* indican que la leptina puede ejercer un efecto inhibitorio directo en la función ovárica, al inhibir la esteroidogénesis en las células de la granulosa y la teca, probablemente por antagonizar factores estimuladores, como el IGF-1, el factor β de transformación del crecimiento, la insulina y la LH⁵³. Además, las concentraciones elevadas de leptina en el ovario pueden interferir en el desarrollo del folículo dominante y en la maduración del oocito, como se ha demostrado en estudios *in vitro* e *in vivo*⁵⁴. En concordancia con ello, se ha observado que la perfusión de leptina disminuye significativamente la tasa de ovulación en la rata⁵⁴. Se desconoce todavía si los valores elevados de leptina en la circulación periférica y/o en los tejidos ováricos pueden desempeñar un papel para determinar la ovulación en las mujeres obesas con SOP. Sin embargo, no puede excluirse que este mecanismo intervenga de algún modo en el desarrollo de ovarios infértiles y, por tanto, del SOP.

Finalmente, la obesidad, particularmente el fenotipo abdominal, se caracteriza por una hiperactividad del eje

HHS⁵⁵, causada por 2 alteraciones distintas: una de origen central (trastorno de la dinámica secretora pulsátil de la ACTH, hiperrespuesta del eje HHS a diferentes neuropéptidos y a fenómenos de estrés agudo, y disregulación del control noradrenérgico del sistema CRH-ACTH), y otra periférica (aumento del aclaramiento de cortisol, con hiperactivación compensadora del eje HHS)⁵⁶. La hiperactividad del eje HHS podría aumentar la síntesis y secreción de andrógenos en la suprarrenal, lo que incrementaría el hiperandrogenismo en las mujeres con SOP obesas. Además, el aumento de secreción de cortisol, secundario a la hiperactividad del eje HHS, podría intervenir en el desarrollo de obesidad visceral, dislipemia e hiperglucemia⁵⁷, características del síndrome metabólico, cuya tasa de prevalencia es elevada en las mujeres obesas con SOP.

SÍNDROME METABÓLICO EN EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

Aunque hay que afrontar un gran debate sobre la definición del síndrome metabólico, que incluye los factores de riesgo más relevantes para la enfermedad cardiovascular identificable clínicamente⁵⁸⁻⁶¹, no hay duda de que el fenotipo de obesidad abdominal es un factor fundamental en la definición, cualesquiera que sean los criterios propuestos.

En algunos estudios recientes se han utilizado los criterios del National Cholesterol Education Program expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NECP/ATPIII) para valorar la prevalencia del síndrome metabólico en las mujeres con SOP. En conjunto, en los estudios disponibles^{4,62-64} se ha hallado una tasa aproximada de prevalencia entre el 10 y el 50%, casi el doble que la descrita en una población general similar en cuanto a la edad, el área geográfica y la etnia. Apridonidze et al⁴ también observaron unos valores más elevados de testosterona libre y más bajos de SHBG en mujeres con el síndrome metabólico, en comparación con las que no lo presentaban, así como una prevalencia más elevada de acantosis nigricans y una tendencia hacia unos antecedentes familiares de SOP más frecuentes. Estos resultados concuerdan con un estudio poblacional cruzado realizado por Korhonen et al⁶⁵, quienes observaron una concentración diferente de algunas hormonas sexuales entre mujeres premenopáusicas con o sin el síndrome metabólico definido por NCEP/ATPIII. Nosotros hemos analizado recientemente a 200 mujeres del área mediterránea seleccionadas con SOP y hallamos que el 18% se caracterizaba por la ausencia de cualquier criterio del síndrome metabólico, el 51% presentaba al menos dos criterios y el 31% reunía los 3 criterios, según las recomendaciones de NCEP/ATPIII (datos no publicados). Por tanto, en conjunto, el 82% de las mujeres con SOP presentaba al menos una característica del síndrome metabólico, hallazgo compatible con una gran presencia de anomalías metabólicas, aisladas o combinadas, en este trastorno. En comparación con las que no reunían ningún criterio, las mujeres de los otros 2 grupos eran progresivamente más obesas y presentaban una mayor prevalencia del patrón abdominal de distribución de la grasa. Además, las mujeres con síndrome metabólico se caracterizaron por una mayor frecuencia de anomalías de las enzimas hepáticas, una peor resistencia a la insulina, un nivel más elevado de hemoglobina glucosilada y una hiperandrogenemia más intensa (un mayor índice de andrógenos libres y unas concentraciones más elevadas de SHBG), con respecto a las mujeres que no presentaban el síndrome metabólico. Ehrmann et al⁶³ resaltaron también la asociación positiva de la prevalencia del síndrome metabólico y el índice de masa corporal con el SOP. En conjunto, estos hallazgos

TABLA 1. Prevalencia del síndrome metabólico diagnosticado según los criterios NCEP/ATPIII, en mujeres adultas con síndrome del ovario poliquístico

Referencia bibliográfica	Población estudiada	Tasa de prevalencia (%)
62	Norteamericana	46
4	Norteamericana	43
63	Mixta (blanca, afroamericana, hispana, asiática)	33
64	Italiana	9
Datos sin publicar	Europea	31

demuestran que la prevalencia del síndrome metabólico en las mujeres con SOP es mayor que en la población general, independientemente de la etnia y el área geográfica. Sin embargo, la diferencia en dicha prevalencia entre las poblaciones de Estados Unidos y Europa sugiere que los factores genéticos y, sobre todo, ambientales (estilo de vida y dieta) pueden desempeñar un papel dominante para determinar la susceptibilidad individual a los trastornos metabólicos (tabla 1). Los estudios disponibles en este terreno indican también que existe una estrecha asociación entre el síndrome metabólico y el estado hiperandrogénico. Por otra parte, aunque el síndrome metabólico está ligado a la resistencia a la insulina, representan entidades diferentes y, por tanto, no deben usarse como sinónimos. Esta afirmación está apoyada por la observación de que existen pacientes con el síndrome metabólico que es improbable que presenten resistencia a la insulina, y viceversa⁶⁶. Un ejemplo es el que se ofrece en el trabajo de Cheal et al⁶⁷. Estos autores investigaron a un gran grupo de voluntarios sanos con diferentes características antropométricas y procesos metabólicos, donde la resistencia a la insulina se definió como aquella que se hallaba en el tercil superior del estado de equilibrio de la glucosa plasmática (SSPG), durante la prueba combinada octreótido-insulina-glucosa⁶⁸. Observaron que, aunque existía una asociación significativa entre la resistencia a la insulina y la presencia del síndrome metabólico ($p < 0,001$), la sensibilidad y el valor predictivo positivo eran del 46 y el 76%. En un estudio reciente efectuado en una cohorte de 289 mujeres con SOP con una amplia gama de valores del índice de masa corporal y un grupo de control de mujeres sanas de peso normal y emparejadas por edades con las anteriores, hemos investigado la prevalencia de la resistencia a la insulina (medida con pruebas matemáticas simples y las concentraciones de insulina) en las 2 cohortes, así como el número de mujeres con SOP con el síndrome metabólico, definido según los criterios NCEP/ATPIII, que eran insulinoresistentes, en comparación con las mujeres con SOP sin el síndrome metabólico. Se halló que el 55% de las mujeres con SOP presentaba hiperinsulinemia en ayunas, el 37% tenía unos valores más elevados de HOMA y el 49,5% presentaba un índice de sensibilidad a la insulina (ISI) más bajo (aplicado a la prueba de tolerancia oral a la glucosa)⁶⁹. Esto indica que aproximadamente el 40-50% de las mujeres SOP era insulinoresistente, según estas medidas. Además, al dividir a las mujeres con SOP según presentaran o no el síndrome metabólico, se halló que, entre quienes lo presentaban, existía hiperinsulinemia en ayunas en el 87,3%, valores más elevados de HOMA en el 74,6% y cifras más bajas de ISI en el 79,4%, en comparación con el 54,7 ($p < 0,001$), el 32,8 ($p < 0,001$) y el 56,7% ($p < 0,001$), respectivamente, en las mujeres que no presentaban el síndrome metabólico. Es notable que el índice

TABLA 2. Impacto de la obesidad en el síndrome del ovario poliquístico

La prevalencia de la obesidad en el SOP es mayor que en la población general
Más del 50% de las mujeres con SOP se caracteriza por la presencia de una distribución abdominal de la grasa
La obesidad empeora el estado hiperandrogénico
Las anomalías menstruales y de la fertilidad son más frecuentes en presencia de obesidad
La obesidad desempeña un papel aditivo para determinar la resistencia a la insulina
La elevada prevalencia del síndrome metabólico en las mujeres con SOP depende en gran parte de la presencia de obesidad
La obesidad puede desempeñar un papel independiente en la fisiopatología del SOP

de masa corporal era significativamente mayor en el grupo con SOP con el síndrome metabólico que en el grupo SOP que no lo presentaba. Por tanto, aunque la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico no pueden usarse como sinónimos, es evidente que este último incluye una alta proporción de sujetos con un estado de resistencia a la insulina. Además, resulta evidente que la obesidad desempeña un papel importante para distinguir entre las mujeres con SOP con o sin el síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son características clave de las mujeres con SOP, sobre todo en presencia de obesidad. Aunque no se dispone de datos epidemiológicos y se han utilizado diferentes métodos para valorar la resistencia a la insulina, al parecer la prevalencia de la resistencia a la insulina en las mujeres con SOP supera la descrita en la población general. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora ejercen efectos importantes en la fisiopatología de este trastorno y contribuyen en gran medida a su aspecto cambiante a lo largo de la vida. De hecho, el exceso de insulina tiene una responsabilidad directa en cuanto a favorecer el exceso de andrógenos y la oligoanovulación en el SOP. Por otra parte, la resistencia a la insulina representa el principal fenómeno fisiopatológico que conduce al desarrollo del síndrome metabólico, que afecta casi al 50% de las mujeres con SOP. Sin embargo, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico corresponden a entidades diferentes y, por tanto, no deben emplearse como sinónimos. En las mujeres con SOP es muy frecuente la obesidad, aunque su prevalencia en este trastorno no se ha estudiado desde el punto de vista epidemiológico. Curiosamente, la obesidad ejerce un importante impacto fisiopatológico en el SOP, y las mujeres con SOP obesas se caracterizan por unos perfiles endocrinos y metabólicos peores y una menor fertilidad. Aunque se cree que la obesidad simplemente acentúa las alteraciones más comunes, como el hiperandrogenismo y el estado de resistencia a la insulina, es probable que el fenotipo obesidad-SOP represente un grupo heterogéneo de mujeres con diferentes fenómenos fisiopatológicos. En la tabla 2 se ofrece un resumen de los principales efectos de la obesidad en el SOP.

BIBLIOGRAFÍA

- Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Dis*. 2002; 26: 883-96.

2. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
3. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999;20:535-82.
4. Apridonidze T, Essah P, Iourno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1929-35.
5. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.
6. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995;96:520-7.
7. Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestation and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:343-50.
8. Beck Nielsen H, Alford F, Hother-Nielsen O. Insulin resistance in glucose disposal and production in man with specific reference to metabolic syndrome and type 2 diabetes. En: Kumar S, O'Railly S, editors. *Insulin resistance*. New York: John Wiley & Sons; 2000. p. 155-78.
9. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev.* 1985;6:45-86.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
11. Katz A, Nambi SS, Mater K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402-10.
12. Dunaif A, Finegood DT. β -cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:942-7.
13. Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:283-303.
14. Carmina E, Lobo R. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;82:661-5.
15. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1273-6.
16. Azziz JR, Sánchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453-62.
17. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr.* 2001;138:38-44.
18. Gennarelli G, Roveri R, Novi F, Holte J, Bongiovanni F, Revelli A, et al. Preserved insulin sensitivity and β -cell activity, but decreased glucose effectiveness in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3381-6.
19. Morin Papunen LC, Vahkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004;15:1266-74.
20. Holte J, Bergh C, Berglund L, Lithell H. Enhanced early phase insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1052-8.
21. Vrbikova J, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sindelka G, Hill M, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2942-5.
22. Cibula D. Is insulin resistance an essential component of PCOS? *Hum Reprod.* 2004;19:757-9.
23. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the long-term effect of oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:517-27.
24. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM, et al. Glucose intolerance in a large cohort of Mediterranean women with polycystic ovary syndrome. Phenotype and associated factors. *Diabetes.* 2004;53:2353-8.
25. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2586-93.
26. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-91.
27. Rogers J, Mitchell GW. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med.* 1952;247:53-6.
28. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obesity Rel Metab Dis.* 1979;3:57-77.
29. Pelusi C, Pasquali R. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Pathophysiology and treatment implication. *Treat Endocrinol.* 2003;2:215-30.
30. Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obesity Rel Metab Dis.* 1997;21:432-8.
31. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
32. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *Br J Obstet Gynecol.* 2006. En prensa.
33. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelman U, Mischell DR Jr. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril.* 1982;37:168-74.
34. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998;25:1876-80.
35. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24:633-7.
36. Filicori M, Flamigni C, Dellai P. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1215-20.
37. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gillings-Smith C, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3821-4.
38. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16:1086-91.
39. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999;22:141-6.
40. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165-9.
41. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75:177-84.
42. Legro RS, Gnatak CL, Kunesman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3236-42.
43. Kishore J, Harjai MBBS. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Int Med.* 1999;131:376-86.
44. Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2003;26:1922-6.
45. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, et al. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod.* 2006 [Epub ahead of print].
46. Kirschner MA, 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;70:473-9.
47. Kurtz BR, Givens JR, Koinindir S, Stevens MD, Karas JG, Bitte JB, et al. Maintenance of normal circulating levels of Δ 4androstenedione and dehydroepiandrosterone in simple obesity despite increased metabolic clearance rate: evidence for a servo-control mechanism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1261-7.
48. Azziz R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil Steril.* 1989;52:703-25.
49. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980;12:177-208.
50. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39:1-16.
51. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334:292-5.
52. Wiesner G, Vaz M, Collier G, Seals D, Kaye D, Jennings G, et al. Leptin is released from the human brain. Influence of adiposity and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2270-4.
53. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1072-6.
54. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, et al. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in rat. *Endocrinology.* 2000;141:1771-6.
55. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21:697-738.
56. Pasquali R, Vicennati V. The abdominal obesity phenotype and insulin resistance are associated with abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *Horm Metab Res.* 2000;32:521-5.
57. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science.* 2001;294:2166-70.
58. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classifica-

- tion of diabetes mellitus. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
59. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diab Med*. 1999;16:442-3.
60. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
61. International Diabetes Federation. The IDF worldwide definition of the metabolic syndrome [citado 18 May 2005]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nhanes/99-02.htm>.
62. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldemberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*. 2003;52:908-15.
63. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, for the PCOS/Trogliatone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:48-53.
64. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:141-5.
65. Kohronen S, Hippelainen M, Vanhala M, Heinonen S, Niskanen L. The androgenic sex hormone profile is an essential feature of metabolic syndrome in premenopausal women: a controlled community-based study. *Fertil Steril*. 2003;79:1327-34.
66. Kahn R, Ferranini E, Buse J, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
67. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III Diagnostic Criteria for Identification of the Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2004;53:1195-200.
68. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven GM. Assessment of insulin resistance with insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes*. 1981;30:387-92.
69. Pasquali R, Gambineri A. Insulin resistance: definition and epidemiology in normal women and PCOS women. En: Diamanti-Kandarakis E, Nestler JE, Pasquali R, Panidis D, editors. *Insulin resistance and polycystic ovarian syndrome: pathogenesis, evaluation, and treatment*. Totowa: Humana Press; 2006.

Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico (SOP)

RESISTENCIA A LA INSULINA, OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO EN EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

En la última década, se acepta, en general, que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se hallan presentes de un modo inconstante en la mayoría de mujeres con el síndrome del ovario poliquístico (SOP). Además, la obesidad puede afectar a más de la mitad de estas mujeres. La obesidad ejerce una profunda influencia en el fenotipo del SOP y se asocia con una mayor gravedad de la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y los trastornos de la fertilidad. Asimismo, la asociación entre el SOP y la obesidad predispone a las mujeres a desarrollar una intolerancia a la glucosa y al síndrome metabólico, en comparación con la población general. Sin embargo, las diferencias existentes en distintos países en cuanto a las tasas de prevalencia de la intolerancia a la glucosa o del síndrome metabólico en las mujeres con SOP sugieren que los factores ambientales son importantes para determinar la susceptibilidad individual hacia el desarrollo de estas anomalías metabólicas.

Palabras clave: Síndrome del ovario poliquístico. Obesidad. Fenotipo abdominal. Resistencia a la insulina. Trastornos metabólicos.

Insulin resistance, obesity and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome

A. GAMBINERI AND R. PASQUALI

Endocrinology Unit. Department of Internal Medicine. S. Orsola-Malpighi Hospital. University of Bologna. Bologna. Italy.

It has been widely recognized in the last decade that insulin resistance and hyperinsulinemia are inconsistently present in the majority of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). In addition, obesity may affect more than half of these women. Obesity has a profound impact on the PCOS phenotype, being associated with a more severe insulin resistant state, hyperandrogenism and fertility disorders. Moreover, the association between obesity (particularly the abdominal phenotype) and PCOS renders affected women more susceptible to develop glucose intolerance and the metabolic syndrome in comparison with the general population. However, the presence of differences in the prevalence rate of glucose intolerance states or the metabolic syndrome within PCOS women in different countries suggests that environmental factors are important in determining individual susceptibility to develop these metabolic abnormalities.

Key words: Polycystic ovary syndrome. Obesity. Abdominal phenotype. Insulin resistance. Metabolic disorders.

INTRODUCTION

A great debate is currently in progress in relation to which criteria should be used to define the polycystic ovary syndrome (PCOS). One major concern in the definition of the PCOS is related to the fact that, although insulin resistance and hyperinsulinemia, as well as obesity, in particular the abdominal phenotype, are present in the majority of women with PCOS¹⁻³, none of these factors are included within the criteria actually used to define the syndrome. However, each of these factors is extremely important in the pathophysiology of PCOS and largely contributes to the changing aspects of this disorder throughout the lifespan.

Insulin excess has, in fact, a direct responsibility in determining ovarian, and probably, adrenal, androgen production and in increasing their availability in the target tissues through different mechanisms, i.e. a synergistic stimulatory effect with LH and ACTH on ovarian and adrenal steroidogenetic enzyme activity, and an inhibition of sex-hormone binding globulin (SHBG) synthesis and secretion from the liver³. Moreover, insulin resistance *per se*, as well as being responsible for the develop-

Correspondence: Dra. A Gambineri.
U.O. di Endocrinologia. Dipt. Medicina Interna. Osp. S. Orsola-Malpighi.
Via Massarenti 9, 40138, Bologna, Italy.
E-mail: gambineri@orsola-malpighi.med.unibo.it

ment of compensatory hyperinsulinemia, also represents the main pathophysiological event leading to the development of the metabolic syndrome, which is largely prevalent in PCOS women⁴.

The coexistence of obesity has an additional pathophysiological responsibility in the development not only of the insulin resistant state and associated metabolic abnormalities, but also of hyperandrogenism and associated clinical consequences, such as menses disturbances and infertility¹.

INSULIN RESISTANCE IN PCOS

The majority of clinical studies performed so far have shown that most women with PCOS are characterized by a condition of insulin resistance, with, however, a wide variability^{2,3,5}, which depends on several individual factors such as body weight^{2,3}, family history for type 2 diabetes mellitus (T2DM)⁶ and ethnicity⁷, as well as on the method used to assess the insulin resistance state. In fact, a great number of methods are currently available for the quantification of insulin resistance *in vivo* and each of them has well known advantages and limitations⁸. Insulin resistance can be evaluated *in vivo* by using either complex techniques⁹, as the hyperinsulinemic euglycemic clamp, which is the gold standard, and the frequently sampled iv glucose tolerance test (FSIVGTT), or mathematical models based on simple non-dynamic tests. Among the simple tests, the homeostasis assessment method [(HOMA): (fasting glucose, mmol/L × fasting insulin, mIU/mL)/25] and the quantitative insulin-sensitivity check index [QUICKI: 1/(log insulin fasting + log glucose fasting)] have been widely used for clinical and research analysis, and extensively reviewed¹⁰⁻¹². Although the simplicity is a striking advantage of these tests, they are greatly influenced by the laboratory procedures and the processing of samples before assay, and are made unreliable by the coexistence of a defect in insulin secretion⁸.

HOMA and QUICKI have been used as markers of insulin resistance in most studies performed in PCOS subjects, and they commonly confirmed that PCOS women are more insulin resistant, when compared with appropriate age- and weight-matched controls¹³. A recent study performed by Carmina and Lobo¹⁴ confirmed the high prevalence of insulin resistance in normal-weight and obese PCOS women also when insulin resistance was analysed by a complex technique, like the Insulin Tolerance Test (ITT), and demonstrated a high correlation between HOMA or QUICKI with the kinetic disappearance rate (kitt) during the ITT. These correlations have not however been confirmed by other studies¹⁵. These data therefore suggest that the simple mathematical indices of insulin resistance should be interpreted with caution, and that they should not be considered *a priori* as equivalent of the complex techniques. This also means that the available data on the prevalence of insulin resistance in PCOS are difficult to interpret.

Among the individual factors that could influence the insulin resistance state in PCOS an important role can be attributed to the obesity state, particularly the abdominal phenotype. In fact, both fasting and glucose-stimulated insulin concentrations are significantly higher in obese than in non-obese PCOS subgroups^{1-3,16}, and, accordingly, almost all obese PCOS women have some degree of insulin resistance, whereas this abnormality is present in approximately half of non-obese PCOS subjects¹⁻³. Obese women with PCOS are also usually more insulin resistant and more hyperinsulinemic than weight-matched controls¹⁻³, also during the adolescent period of life¹⁷, whereas most studies did not describe

any difference between normal-weight PCOS and controls^{18,19}. Accordingly, Holte et al²⁰ reported that some differences in the insulin sensitivity index (ISI), defined as the ratio of the glucose disposal rate (S_i) to the insulin concentrations at the end of a euglycemic hyperinsulinemic clamp, between PCOS and controls were present only in subjects with high body mass index values. Moreover, a recent study using the FSIVGTT technique in a selected population of European PCOS women reported that insulin sensitivity and β -cell function is preserved in PCOS women with normal-weight²¹. Therefore, the common thought is that obesity and PCOS have an additive deleterious effect on insulin sensitivity, by mechanisms that have still not been adequately defined^{2,3,22}.

In addition, there are studies examining the extent of insulin secretion in relationship with insulin sensitivity which demonstrated that a β -cell dysfunction may coexist with insulin resistance in obese PCOS women. In particular, a defective early phase β -cell insulin secretion and a reduced insulin secretory response to boluses or graded intravenous infusion of glucose, when expressed in relation to the degree of insulin resistance, have been reported in these women^{2,23}. Notably, these findings have been described in Hispanic-American insulin resistant obese PCOS women, but not in PCOS women living in Europe or in the Mediterranean areas^{24,25}. This suggests that several environmental factors, such as habitual diet or other lifestyle behaviour may also influence insulin resistance and insulin secretion in PCOS.

OBESITY IN PCOS

In women, the association between obesity and alterations of reproductive function, a feature of the PCOS phenotype, was recognized a long time ago. Stein and Leventhal first described the association of obesity with infertility, as well as with hirsutism, another clinical characteristic of the syndrome²⁶. Much later, Rogers and Mitchell²⁷ demonstrated that 43% of women affected by menstrual disorders, infertility and recurrent miscarriages were overweight or obese. Furthermore, Hartz and colleagues²⁸ showed that the presence of anovulatory cycles, oligomenorrhea and hirsutism, separately or in association with one another, was significantly higher in obese than in normal-weight women. The association between obesity and menses abnormalities was further supported by the observation that the age of onset of obesity and that of menstrual irregularities in adolescent and young women was significantly correlated²⁹. Moreover, in analysing a population of 6,000 women, Lake et al³⁰ found that obesity in childhood and the early twenties increased the risk of menstrual problems, therefore suggesting that overweight and obesity do contribute to a significant proportion of menstrual disorders in young women. In conclusion, although all the aforementioned studies did not specifically focus on PCOS, they all indirectly suggest a high prevalence of PCOS within obese women, since menstrual disorders, infertility and hirsutism are key features of the syndrome³¹.

Vice versa, studies performed in PCOS women depicted a large prevalence rate of obesity within this population, ranging between 30% and 75%⁵. Accordingly, we recently investigated the prevalence of overweight and obesity in a large unselected cohort of 320 consecutive women with well-defined PCOS attending our outpatient endocrinology clinic, and we found that 18% were overweight (body mass index: 25-29.9 kg/m²), whereas 43% were obese (body mass index $\geq$ 30 kg/m²)³². Interestingly, obesity was abdo-

minal in its distribution in most of this cohort³². The high prevalence of the abdominal phenotype in PCOS has also been described in most of the other studies, which found a fat distribution favouring visceral depots, particularly in the abdomen, even in many lean PCOS women¹.

Obesity has profound effects on the clinical, hormonal and metabolic features of PCOS, which largely depend on the degree of excess body fat and on the pattern of fat distribution.

Impact of obesity on hyperandrogenism in PCOS

The studies that evaluated the impact of obesity on the hyperandrogenic state in women with PCOS have uniformly demonstrated that obese PCOS women are characterized by significantly lower SHBG plasma levels and a worsened hyperandrogenemia (particularly total and free testosterone and androstenedione) in comparison with their normal-weight counterparts¹. Moreover, a higher proportion of obese PCOS women complain of hirsutism and other androgen-dependent disorders, such as acne and androgenic alopecia, when compared to normal-weight PCOS women¹. The androgen profile can be further negatively affected in PCOS women by the presence of the abdominal body fat distribution, regardless of body mass index values¹.

Impact of obesity on menses abnormalities and infertility in PCOS

Several studies have clearly demonstrated that menstrual abnormalities are more frequent in obese than in normal-weight PCOS women¹. There is also evidence that a reduced incidence of pregnancy and a blunted responsiveness to pharmacological treatments aimed at inducing ovulation are more common in obese PCOS women^{33,34}. In a prospective study carried out in 158 anovulatory women, the dose of clomiphene required to achieve ovulation was in fact positively correlated, whereas ovulatory outcome negatively correlated with body weight³⁵. In addition, it has been reported that, compared to normal-weight women, obese PCOS have lower ovulatory responses to pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog administration³⁶. Accordingly, the pregnancy rate after a low-dose human menopausal gonadotropin (hMG) or pure FSH administration has been found to be significantly lower in obese PCOS women than in their normal-weight counterparts³⁷. Finally, in recent studies performed in PCOS women conceiving after *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection, it was observed that women with obesity had higher gonadotropin requirements during stimulation, fewer oocytes, a higher abortion rate and a lower live-birth rate than non-obese PCOS women³⁸. These data support the negative impact of obesity on fertility and on the efficiency of the different treatments for anovulation and infertility in PCOS.

Impact of obesity on metabolic abnormalities in PCOS

The impact of obesity on insulin resistance and hyperinsulinemia in PCOS has been extensively reviewed in paragraph 2. To summarize, it is commonly accepted that obesity has a direct deleterious effect on insulin resistance and hyperinsulinemia in PCOS, although the validity of the data available on this topic is limited by the heterogeneity of the tests employed to measure the insulin resistance state, and by the unavailability of cross-sectional or epidemiological studies.

Undoubtedly, worsening insulin resistance in the long term may represent an important factor in the development of glucose intolerance states (including impaired glucose tolerance and T2DM) in PCOS^{39,40}. Clinical studies have in fact shown that glucose intolerance is present, at the first clinical examination, in as many as 30-40% of obese PCOS women in the US² and to a lesser extent in those living in Europe²⁴, but always higher respect to the general population, whilst it is uncommon in normal-weight PCOS women^{2,24}. Different studies in American^{39,40}, Asian⁴¹ and Italian²⁴ cohorts have also shown that women with PCOS have a tendency to early development of T2DM, and that the early appearance of glucose intolerance almost always occurred in those women with obesity and very rarely in those with normal weight. Obesity therefore seems to represent a condition for the development of impaired glucose tolerance or T2DM in PCOS, and insulin resistance seems to play an important linkage role between obesity and glucose intolerance states in this syndrome. In fact, long-term prospective studies performed in PCOS women, most of whom were overweight or obese, found that insulin resistance tended to worsen over time in the majority of affected women, together with a deterioration of fasting or stimulated glucose values after oral glucose challenge in many cases^{23,42}. Moreover, it has recently been found that PCOS women with impaired glucose tolerance or T2DM are significantly more insulin resistant than those with normal glucose tolerance²⁴. Despite this, the presence of insulin resistance does not necessarily imply a concomitant alteration of glucose tolerance, since most obese insulin resistant PCOS women still maintain a normal glucose tolerance state. Factors influencing individual susceptibility towards T2DM in obese women with PCOS therefore remain to be elucidated.

A negative impact of obesity on the lipid profile of PCOS has also been described, since the coexistence of obesity in PCOS usually leads to a more atherogenic lipoprotein pattern. A greater reduction of high-density lipoprotein (HDL)s, together with a higher increase of both triglycerides and total cholesterol levels have in fact been observed in obese PCOS women with respect to those normal weight¹.

Impact of obesity on other cardiovascular risk factors in PCOS

In the last few years a growing amount of data have been published showing that states of insulin resistance such as T2DM, obesity (particularly the abdominal phenotype) and PCOS are characterized, among other well defined factors, including hormonal and metabolic alterations, by impaired coagulation and fibrinolysis, both anatomical and functional endothelial injury and vascular dysfunctions, and a state of subclinical inflammation, which overall represent independent risk factors for cardiovascular diseases⁴³⁻⁴⁵. Despite the fact that obese PCOS women have been found to be characterized by a worsened state in all these pro-atherosclerotic alterations as a function of their body mass index, it nonetheless remains controversial whether they are prevalently related to obesity and the insulin resistant state rather than to PCOS *per se*.

Pathophysiological role of obesity in PCOS

The mechanisms by which obesity influences the pathophysiology and clinical expression of PCOS are complex and still not completely understood¹. However, it is possible that obesity may play a role in the development

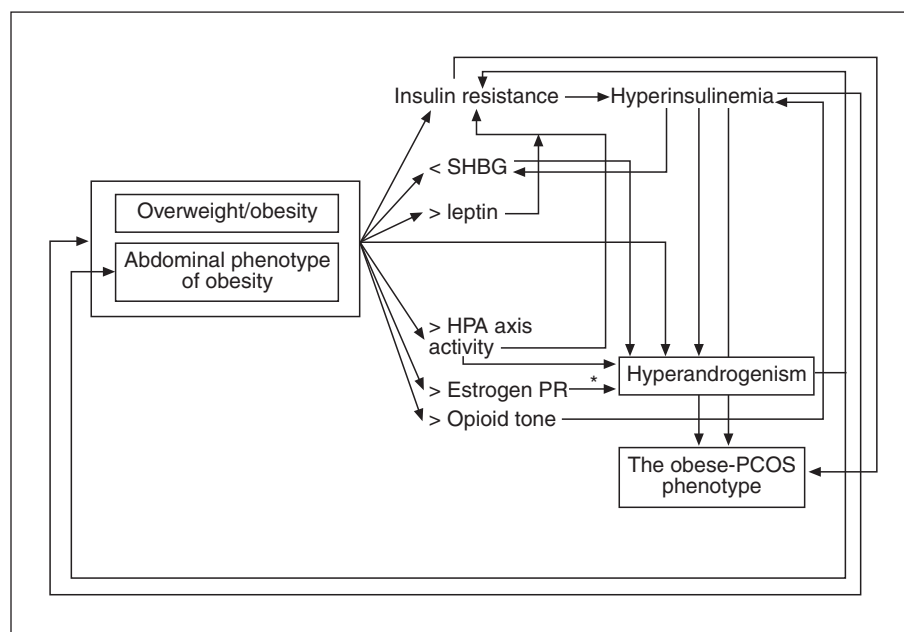


Fig. 1. Schematic representation of the major factors involved in pathophysiology of obesity in polycystic ovary syndrome (PCOS). SHBG: sex-hormone binding globulin; HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal
*Via gonadotropin regulation.

of PCOS by the intervention of multiple interrelated mechanisms, which primarily involve inappropriate signals from different hormones and/or alterations of specific hormone regulatory pathways¹, summarized in figure 1. They include insulin, androgens, estrogens, the opioid system, several cytokines, particularly leptin, and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. As emphasized above, it is well known that obesity, particularly the abdominal phenotype, is a condition of insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. Contrary to what occurs in the classic target tissues (i.e. muscle, liver, adipose tissue) of insulin action, that become resistant to insulin, the ovaries remain responsive to insulin during the insulin resistance state throughout the interaction with its own receptor and with Insulin Growth Factor (IGF)-I receptor. In the ovaries, insulin synergizes LH action and stimulates ovarian steroidogenesis both in granulosa and thecal cells. In addition, insulin increases pituitary sensitivity to GnRH action, therefore stimulating the secretion of LH, and, by inhibiting SHBG synthesis by the liver, insulin further increases the delivery of free androgens to target tissues¹. The excess in local ovarian androgen production induced by excess circulating insulin may also cause premature follicular atresia, thus favoring anovulation³. It can therefore be speculated that insulin resistance and hyperinsulinemia, which develop together with the obesity state, play a dominant role in favouring hyperandrogenism and anovulation in women susceptible to the development of PCOS.

Obesity, particularly the abdominal phenotype, is also a condition of the functional hyperandrogenic state. The marked reduction of SHBG levels, which follows obesity, may favour a greater free androgen fraction to be delivered to target tissues. In addition, women with central obesity have higher testosterone and dihydrotestosterone production rates than those with peripheral obesity, which may exceed their metabolic clearance rates⁴⁶. Moreover, an increased production rate occurs even for androgens not bound to SHBG, such as dehydroepiandrosterone (DHEA) and androstenedione⁴⁷. The role of adipose tissue is also

crucial in controlling the balance of sex hormone availability in the target non-fat tissues. In fact, adipose tissue is able to store various lipid soluble steroids, including androgens. Most sex hormones appear to be preferentially concentrated within the adipose tissue rather than in the blood. As a consequence, since the amount of fat tissue is greater than the intravascular space in obesity, and the steroid tissue concentration is much higher than in plasma, the steroid pool in obese subjects is greater than that found in normal weight individuals⁴⁸. In addition, fat represents a site of intensive sex hormone metabolism and inter-conversion, due to the presence of several steroidogenic enzymes, such as 3 β -dehydrogenase, 17 β -hydroxydehydrogenase and the aromatase system^{1,48}. Obesity, particularly the abdominal phenotype, may thus add further specific mechanisms in the development of androgen excess in women with PCOS.

An hyperestrogenic state is also present in obese women, for an increased estrogen production rate in the adipose tissue. Excess estrogens may exert positive feed-back regulation on gonadotropin release, triggering in turn a rise in ovarian androgen production, according to a still valid theory proposed many years ago by Yen⁴⁹.

An additional factor involved in the pathogenetic role of obesity on PCOS may be an increased tone of the opioid system, which has been demonstrated to be present in obesity¹. Several studies have shown that b-endorphin is able to stimulate insulin secretion¹. The possibility that increased opioid activity may favour the development of hyperinsulinemia and, in turn, of hyperandrogenemia, is further supported by the finding that acute and chronic administration of opioid antagonists, such as naloxone and naltrexone, suppress both basal and glucose-stimulated insulin blood concentrations⁵⁰.

In addition, several peptides, particularly leptin, are currently emerging as potential candidates involved in the pathogenesis of PCOS within obese women, mainly for the anovulation. Obesity is a classic condition of circulating leptin excess⁵¹. Several lines of evidence indicate that leptin acts directly on the ovaries. In particular, functional leptin

receptors have been detected on the surface of ovarian follicular cells, including granulosa, theca and interstitial cells⁵² and recent *in vivo* data indicate that leptin may exert a direct inhibitory effect on ovarian function, by inhibiting both granulosa and thecal cell steroidogenesis, probably by antagonizing stimulatory factors, such as IGF-I, transforming growth factor- β , insulin and LH⁵³. Moreover, high leptin concentrations in the ovary may interfere with the development of the dominant follicle and oocyte maturation, as demonstrated by *in vitro* and *in vivo* studies⁵⁴. Accordingly, exogenous infusion of leptin has been shown to significantly decrease ovulation rate in the female rat⁵⁴. Whether high leptin levels in the peripheral circulation and/or within ovarian tissues may play a role in determining anovulation in obese PCOS women is still unknown. However, it cannot be excluded that this mechanism may somehow be involved in the development of infertile ovaries, and therefore of PCOS.

Finally, obesity, particularly the abdominal phenotype, is characterized by a hyperactivity of the HPA axis⁵⁵, caused by two distinct alterations, one central in origin (altered ACTH pulsatile secretory dynamics, hyperresponsiveness of the HPA axis to different neuropeptides and acute stress events, and dysregulation of the noradrenergic control of the CRH-ACTH system), and the other located in the periphery (increased cortisol clearance, with compensatory hyperactivation of the HPA axis)⁵⁶. The hyperactivity of the HPA axis could increase synthesis and secretion of androgens by the adrenal gland, therefore amplifying hyperandrogenism in obese PCOS women. Moreover the enhanced cortisol secretion, secondary to the hyperactivity of the HPA axis, could be implicated in the development of visceral obesity, dyslipidemia, and hyperglycaemia⁵⁷, all characteristics of the metabolic syndrome, whose prevalence rate is high in PCOS women.

METABOLIC SYNDROME IN PCOS

Although we are faced with a great debate on the definition of the metabolic syndrome, which includes more relevant risk factors for cardiovascular disease definable on a clinical basis⁵⁸⁻⁶¹, there is no doubt that the abdominal obesity phenotype is a fundamental factor in the definition, whatever the criteria proposed.

Some recent studies used the National Cholesterol Education Program expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP/ATPIII) criteria to assess the prevalence of the metabolic syndrome in PCOS women. Collectively, the available studies^{4,62-64} found a prevalence rate approximately between 10 and 50%, which is nearly two-fold higher than that reported in the general population of similar age, geographical areas and ethnicities. Apridonidze et al⁴ also described higher free testosterone and lower SHBG levels in women with the metabolic syndrome with respect to those without it, as well as a higher prevalence of acanthosis nigricans and a tendency toward a greater family history for PCOS. These results were in accordance with a cross-sectional population-based study conducted by Korhonen et al⁶⁵ who reported a different concentration of some sex hormones between premenopausal women with and without the NCEP/ATPIII defined metabolic syndrome. We recently analysed 200 selected PCOS women from the Mediterranean area and we found that 18% were characterized by the absence of any criteria of the metabolic syndrome, 51% had at least two criteria and 31% met the three criteria according to the

NCEP/ATPIII recommendations (unpublished data). Therefore, collectively, 82% of PCOS women had at least one feature of the metabolic syndrome, a finding consistent with a very large presence of single or grouped metabolic abnormalities in this disorder. Compared to those without any criteria, the other two groups were progressively more obese and had a higher prevalence of the abdominal pattern of fat distribution. In addition, women presenting with the metabolic syndrome were characterized by greater frequency of liver enzyme abnormalities, worsened insulin resistance, higher glycosylated hemoglobin and a more severe hyperandrogenemia (higher free androgen index and lower SHBG concentrations) with respect to those without the metabolic syndrome. The positive association between the prevalence of the metabolic syndrome and body mass index within PCOS was also emphasized by Ehrmann et al⁶³. Taken together, these findings demonstrate that the prevalence of the metabolic syndrome in women with PCOS is higher than that of the general population, regardless of ethnicity and geographical area. However, the difference in the prevalence of the metabolic syndrome between US and European populations suggests that genetic and, mostly, environmental factors (lifestyle and diet) may play a dominant role in determining individual susceptibility to metabolic disorders (table 1). The studies available in this field also indicate a strong association between the metabolic syndrome and the hyperandrogenic state. On the other hand, although the metabolic syndrome is linked to insulin resistance, they represent different entities and should not, therefore, be used as synonyms. This statement is supported by the observation that there are patients with the metabolic syndrome who are unlikely to have insulin resistance and vice versa⁶⁶. One example is the report by Cheal et al⁶⁷. These authors investigated a large group of healthy volunteers with different anthropometric and metabolic conditions, where insulin resistance was defined as being in the top tertile of the steady-state plasma glucose (SSPG) during the combined octreotide-insulin-glucose test⁶⁸. They found that, although insulin resistance and the presence of the metabolic syndrome were significantly associated ($p < 0.001$), the sensitivity and positive predictive values equaled 46% and 76%. In a recent study⁶⁹ performed in a cohort of 289 PCOS women with a wide range of body mass index and an age-matched normal weight healthy control group, we investigated the prevalence of insulin resistance (measured by simple mathematical tests and insulin concentrations) in the two cohorts and how many PCOS women with the metabolic syndrome, defined according to the NCEP/ATP III criteria, were insulin resistant in comparison to PCOS women without the metabolic syndrome. We found that 55% of PCOS women had fasting hyperinsulinemia, 37% had higher HOMA values, and 49.5% had a higher insulin sensitivity index (ISI) (applied to the oral glucose tolerance test)⁶⁹. This indicates that approximately 40-50% of PCOS subjects were insulin resistant, based on these measurements. Moreover, when PCOS subjects were classified as having or not having the metabolic syndrome, we found that in those with the metabolic syndrome, fasting hyperinsulinemia was present in 87.3%, higher HOMA in 74.6% and higher ISI in 79.4%, compared to 54.7% ($p < 0.001$), 32.8% ($p < 0.001$) and 56.7% ($p < 0.001$) in those without the metabolic syndrome. Notably, body mass index was significantly higher in the PCOS group with the metabolic syndrome than in the PCOS group without the metabolic syndrome. Therefore, although insulin resistance and metabolic syndrome can

TABLE 1. Prevalence of the metabolic syndrome diagnosed according to the NCEP/ATPIII criteria in adult PCOS women

Reference	Population analysed	Prevalence rate
62	American	46%
4	American	43%
63	Mixed (Caucasian, African-American, Hispanic, Asian)	33%
64	Italian	9%
Unpublished data	European	31%

TABLE 2. The impact of obesity on PCOS

Prevalence of obesity in PCOS is higher than in the general population
More than fifty percent of PCOS women are characterized by the presence of the abdominal fat distribution
Obesity worsens the hyperandrogenic state
Menses abnormalities and fertility problems are more common in the presence of obesity
Obesity plays an additive responsibility in determining insulin resistance
The high prevalence of the metabolic syndrome in PCOS subjects largely depends on the presence of obesity
Obesity may play an independent role in the pathophysiology of PCOS

not be used as synonyms, it is quite clear that the metabolic syndrome includes a high proportion of subjects with an insulin resistance state. Moreover, it clearly appears that obesity plays a major role in distinguishing those PCOS women with and without the metabolic syndrome.

CONCLUSIONS

Insulin resistance and hyperinsulinemia are key features of women with PCOS, particularly in the presence of obesity. Although there are no epidemiological data and different methods have been used to assess insulin resistance, it appears that the prevalence of insulin resistance in PCOS exceeds that reported in the general population. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia have important effects in the pathophysiology of this disorder and largely contribute to its changing aspect throughout the lifespan. Insulin excess does in fact have a direct responsibility in favouring androgen excess and oligo-anovulation in PCOS. On the other hand, insulin resistance represents the main pathophysiological event leading to the development of the metabolic syndrome, which affects almost fifty percent of women with PCOS. However, insulin resistance and the metabolic syndrome represent different entities and should not therefore be used as synonyms. In women with PCOS, obesity is very common, although its prevalence in this disorder has not been estimated on an epidemiological basis. Intriguingly, obesity has an important pathophysiological impact on PCOS, and obese PCOS women are characterized by worsened endocrine and metabolic profiles and poorer fertility. Although it is believed that obesity simply emphasizes the most common alterations such as hyperandrogenism and the insulin resistant state, it is nonetheless likely that the obesity-PCOS phenotype represents a heterogeneous group of women with different pathophysiological events. A summary of major effects of obesity on PCOS is reported in table 2.

REFERENCES

- Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Dis.* 2002; 26:883-96.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
- Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999;20:535-82.
- Apridonidze T, Essah P, Iourno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1929-35.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352:1223-36.
- Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995;96:520-7.
- Wijeyartne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestation and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:343-50.
- Beck Nielsen H, Alford F, Hother-Nielsen O. Insulin resistance in glucose disposal and production in man with specific reference to metabolic syndrome and type 2 diabetes. In: Kumar S, O'Railly S, editors. *Insulin resistance.* New York: John Wiley & Sons; 2000. p. 155-78.
- Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev.* 1985;6:45-86.
- Matews Dr, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
- Katz A, Nambi SS, Mater K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402-10.
- Dunaif A, Finegood DT. β -cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:942-7.
- Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:283-303.
- Carmina E, Lobo R. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;82:661-5.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1273-6.
- Azziz JR, Sánchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453-62.
- Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr.* 2001;138:38-44.
- Gennarelli G, Roveri R, Novi F, Holte J, Bongiovanni F, Revelli A, et al. Preserved insulin sensitivity and β -cell activity, but decreased glucose effectiveness in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3381-6.
- Morin Papunen LC, Vahkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004;15:1266-74.
- Holte J, Bergh C, Berglund L, Lithell H. Enhanced early phase insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1052-8.
- Vrbikova J, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sindelka G, Hill M, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2942-5.
- Cibula D. Is insulin resistance an essential component of PCOS? *Hum Reprod.* 2004;19:757-9.
- Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitti D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the long-term effect of oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:517-27.
- Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM, et al. Glucose intolerance in a large cohort of Mediterranean women with polycystic ovary syndrome. Phenotype and associated factors. *Diabetes.* 2004;53:2353-8.
- Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2586-93.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-91.

27. Rogers J, Mitchell GW. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med*. 1952;247:53-6.
28. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obesity Rel Metab Dis*. 1979;3:57-77.
29. Pelusi C, Pasquali R. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Pathophysiology and treatment implication. *Treat Endocrinol*. 2003;2:215-30.
30. Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obesity Rel Metab Dis*. 1997;21:432-8.
31. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41-7.
32. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *Br J Obstet Gynecol*. 2006. En prensa.
33. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelman U, Mischell DR Jr. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril*. 1982;37:168-74.
34. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1998;25:1876-80.
35. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:633-7.
36. Filicori M, Flamigni C, Dellai P. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1215-20.
37. White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagie P, Watson H, Gilling-Smith C, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3821-4.
38. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16:1086-91.
39. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999;22:141-6.
40. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:165-9.
41. Weerakiet S, Srisombut C, Bunag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75:177-84.
42. Legro RS, Gnatuk CL, Kusanman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3236-42.
43. Kishore J, Harjai MBBS. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Int Med*. 1999;131:376-86.
44. Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2003;26:1922-6.
45. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, et al. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod*. 2006 [Epub ahead of print].
46. Kirschner MA, 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;70:473-9.
47. Kurtz BR, Givens JR, Koinindir S, Stevens MD, Karas JG, Bitte JB, et al. Maintenance of normal circulating levels of Δ 4androstenedione and dehydroepiandrosterone in simple obesity despite increased metabolic clearance rate: evidence for a servo-control mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64:1261-7.
48. Azziz R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil Steril*. 1989;52:703-25.
49. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980;12:177-208.
50. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39:1-16.
51. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292-5.
52. Wiesner G, Vaz M, Collier G, Seals D, Kaye D, Jennings G, et al. Leptin is released from the human brain. Influence of adiposity and gender. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2270-4.
53. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1072-6.
54. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, et al. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in rat. *Endocrinology*. 2000;141:1971-6.
55. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697-738.
56. Pasquali R, Vicennati V. The abdominal obesity phenotype and insulin resistance are associated with abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *Horm Metab Res*. 2000;32:521-5.
57. Masuzaki H, Paterson J, Shimoyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*. 2001;294:2166-70.
58. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
59. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diab Med*. 1999;16:442-3.
60. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
61. International Diabetes Federation. The IDF worldwide definition of the metabolic syndrome [citado 18 May 2005]. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nhanes99-02.htm>.
62. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldemberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*. 2003;52:908-15.
63. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, for the PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:48-53.
64. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:141-5.
65. Kohonen S, Hippeläinen M, Vanhala M, Heinonen S, Niskanen L. The androgenic sex hormone profile is an essential feature of metabolic syndrome in premenopausal women: a controlled community-based study. *Fertil Steril*. 2003;79:1327-34.
66. Kahn R, Ferrannini E, Buse J, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
67. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III Diagnostic Criteria for Identification of the Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2004;53:1195-200.
68. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven GM. Assessment of insulin resistance with insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes*. 1981;30:387-92.
69. Pasquali R, Gambineri A. Insulin resistance: definition and epidemiology in normal women and PCOS women. In: Diamanti-Kandarakis E, Nestler JE, Pasquali R, Panidis D, editors. *Insulin resistance and polycystic ovarian syndrome: pathogenesis, evaluation, and treatment*. Totowa: Humana Press; 2006.