

Síndrome de ovarios poliquísticos: hiperinsulinemia relacionada con riesgo cardiovascular

L.C. Tejerizo-López, A. Tejerizo-García, M.M. Sánchez-Sánchez, R.M. García-Robles, A. Leiva, E. Morán, F. Corredera, J.A. Pérez-Escanilla y J.M. Benavente

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

SUMMARY

OBJECTIVE: To assess the role of insulin resistance, independent of obesity, in determining cardiovascular risk among women with the polycystic ovarian syndrome (PCOS).

DESIGN: Cross-sectional study examining the relationships between hyperinsulinemia, composite cardiovascular risk scores, and prevalence of individual risk factors among lean and obese women with PCOS and healthy controls.

PATIENTS: 30 women with clinically defined PCOS and 25 unselected healthy age-matched controls.

INTERVENTIONS: Clinical and anthropomorphic measurements and laboratory determinations of insulin and lipid levels.

MAIN OUTCOME MEASURES: Fasting serum insulin and a cardiovascular risk score.

RESULTS: Hyperinsulinemic women with PCOS carried more cardiovascular risk than their normoinsulinemic counterparts, who in turn had than the control women ($p < 0.05$ by analysis of covariance). In addition to the lipid changes expected with insulin resistance (high triglyceride and low HDL cholesterol levels), there was an excess of LDL cholesterol among the women with PCOS ($p < 0.01$ by analysis of covariance). Across the range of body mass index, women with PCOS had greater insulin resistance than controls, suggesting that PCOS itself and body mass index both contribute to the observed insulin resistance.

CONCLUSIONS: Our data support the hypothesis that insulin resistance in PCOS is a determinant of overall cardiovascular risk independent of obesity. The mechanism of this relationship remains uncertain and is the subject of ongoing research.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es considerado como la endocrinopatía más común entre las que afectan a las mujeres premenopáusicas¹⁻⁵.

El SOPQ es un trastorno heterogéneo que no tiene una definición concreta y simple. El concepto original de síndrome de ovarios poliquísticos establecido por Stein y Leventhal⁶, sobre la base de cambios morfológicos en los ovarios de mujeres con amenorrea y con frecuentes signos clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo), se ha modificado y ampliado con el curso de los años. Antes, en 1844, Chérèau⁷ describió la existencia de cambios escleroquisticos en el ovario humano, aproximadamente 90 años antes del trabajo clásico de Stein y Leventhal⁶.

El actual término «síndrome de ovarios poliquísticos» define una alteración heterogénea del que el primitivo síndrome de Stein-Leventhal⁶ es tan sólo una forma. Al comprobarse, con posterioridad, casos de recuperación del ciclo y, luego, de embarazos tras la resección en cuña de los ovarios en mujeres con estas características, empieza a asumirse que el defecto es, de forma primaria, ovárico y se le denomina «enfermedad poliquística del ovario»⁵. No obstante, como destaca y subraya Balasch⁵, hoy día se sabe que esta definición no es ni mucho menos correcta, por cuanto el cuadro no puede ser acuñado o reconocido como enfermedad ni por el término de «ovarios poliquísticos». En efecto, continúa Balasch⁵, enfermedad implicaría que existen unas manifestaciones características propias o específicas del cuadro, y nada más lejos de la realidad si se tiene en cuenta la amplia variedad de síntomas y signos que presentan las pacientes y las marcadas variaciones interindividuales. Por otra parte, puede haber ovarios de apariencia poliquística en la ecografía asociados a otras muchas endocrinopatías, como el hipo o el hipertiroidismo, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita o incluso amenorrea hipotalámica^{5,8}.

Aceptado para su publicación el 4 de mayo de 2001.

La existencia, en esta entidad, de valores elevados de hormona luteoestimulante (LH) fue comunicada hacia 1958, por primera vez, creándose una serie de criterios para el diagnóstico³. La introducción del radioinmunoensayo, en 1971, estimuló la confianza en el diagnóstico bioquímico, y aunque en 1962 quedó clara la existencia de una variedad de presentaciones clínicas que correspondía a esta patología³, no fue hasta 1976 cuando el concepto de ovario poliquístico con valores normales de LH fue concebido por primera vez⁹. Otro hito importante, sobre el que se insistirá, puesto que es una de las bases de este trabajo, fue el descubrimiento de la asociación de los ovarios poliquísticos y la resistencia a la insulina¹⁰⁻¹³.

Swanson et al¹⁴ describieron, inicialmente, los hallazgos ecográficos de la mujer con SOPQ, pero fue solamente después de que Adams et al¹⁵ refinaran y críticamente definieran los criterios diagnósticos, en 1985, cuando el diagnóstico ecográfico del ovario poliquístico llegó a ser aceptado.

Las implicaciones de la herencia familiar en el SOPQ se encuentran actualmente bien reconocidas y evolucionan hacia la era de la biología molecular, en la cual, a través de la investigación es posible que se aclaren los defectos genéticos responsables de estas alteraciones^{3,16}. Por último, alteraciones en las acciones de los factores de crecimiento también aparecen como posible actuación autocrino/paracrina de estas moléculas entre las células y el líquido folicular^{3,5}.

De todo lo apuntado, se deduce que constituir un consenso en nuestro conocimiento actual del SOPQ es prácticamente imposible^{5,17}.

Otro aspecto implicado en el SOPQ es el hiperandrogenismo. Barnes y Rosenfield¹⁸ subrayan que, aunque la patogenia de la entidad no está bien definida, el acontecimiento final en todos los casos es el hiperandrogenismo. Balasch⁵ señala que, en el momento actual, la opinión mayoritaria entre los expertos es que la anomalía en la producción y metabolismo de los andrógenos constituye el punto clave esencial para la definición del cuadro. El SOPQ se caracterizaría así por la existencia de anovulación crónica, asociada a hiperandrogenismo, evidenciado por el exceso de andrógenos ováricos y/o suprarrenales circulantes o por la presencia de hirsutismo y/o acné¹⁹. El cuadro suele tener su inicio en la perimenarquia^{5,20-22}, y representa la forma más frecuente de anovulación crónica hiperandrogénica, cuyas otras causas, especialmente la hiperplasia suprarrenal congénita, se deberán excluir para el diagnóstico⁵.

Hay que insistir en que el SOPQ es clínica, biología e histológicamente un síndrome heterogéneo. Se presenta con una variada sintomatología, que incluye

hirsutismo, hiperandrogenismo, oligomenorrea, hemorragia uterina disfuncional y obesidad^{17,22,23}. No pocas pacientes presentan las manifestaciones clínicas típicas en ausencia de obesidad, alteración de la secreción de gonadotropinas e imágenes típicas de poliquistosis ovárica^{1,21,24,25}.

Pues bien, reconocido el SOPQ, inicialmente, como la combinación clínica de anovulación e hiperandrogenismo, en la actualidad parece ser parte de una enfermedad metabólica polifacética estrechamente asociada, como hemos apuntado anteriormente, con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia^{12,13,26}.

Aproximadamente el 75% de las pacientes obesas con SOPQ son insulinoresistentes e hiperinsulinémicas, y evidencian una incidencia incrementada de diabetes, hipertensión, dislipemia y aterosclerosis²⁷. En el SOPQ no sólo existen defectos en la homeostasis de la insulina fuertemente correlacionados con las anomalías endocrinológicas, sino que éstas parecen desempeñar un papel causal en la patogenia del síndrome²⁸⁻³⁰.

Aludida la asociación insulinoresistencia e hiperinsulinismo con dislipemia, que es el objeto central de este trabajo, parece necesario apuntar ahora que el conocimiento del metabolismo de los lípidos y lipoproteínas se ha incrementado en los últimos años³¹⁻³⁴. Hay ingente información sobre el papel de los receptores y las apolipoproteínas en la fisiología de las lipoproteínas que ha hecho reconsiderar los conceptos sobre los trastornos estructurales y metabólicos sobre las lipoproteínas plasmáticas, que se han centrado, sobre todo, en su vinculación con el proceso aterosclerótico y con sus manifestaciones clínicas³²⁻³⁹.

Estudios epidemiológicos demuestran que la hiperlipemia, en particular la hipercolesterolemia, tiene una íntima relación con un riesgo aumentado de aterogénesis y aterosclerosis^{34,35,40}. Cada vez se acepta más que la hipertrigliceridemia constituye un factor de riesgo de enfermedad vascular coronaria, sobre todo en mujeres⁴¹⁻⁴⁴. El colesterol que se acumula en las lesiones ateroscleróticas se origina, principalmente, en forma de colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (cLDL), y la cardiopatía arterial coronaria se vincula con un aumento del cLDL sérico y colesterol total⁴⁰. Sin embargo, el colesterol HDL unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) guarda una relación inversa con la enfermedad coronaria en mujeres y es el principal lípido de lipoproteínas que participa en el transporte inverso del colesterol.

Se han descrito, por muy diversos autores, una relativa preponderancia de factores de riesgo cardiovascular en mujeres portadoras del SOPQ⁴⁵⁻⁵⁰. Aunque, hasta el momento, los distintos estudios se han centrado,

fundamentalmente, en la relación entre el hiperandrogenismo, inherente al síndrome, y las alteraciones consecutivas o consecuentes del perfil lipídico. Es decir, sobre todo, dichos estudios relacionan hiperandrogenismo y alteraciones del metabolismo lipídico.

No obstante, el reconocimiento de que el SOPQ es análogo metabólicamente al síndrome X de resistencia a la insulina, que por definición reúne un racimo de factores de riesgo cardiovascular, abre líneas de análisis e investigación con el propósito de caracterizar el estado de resistencia a la insulina en SOPQ, e investigar las contribuciones que las anormalidades metabólicas acompañantes a tal estado de resistencia tienen sobre el riesgo cardiovascular.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Planteamos la hipótesis de que el aumento de riesgo cardiovascular aumentado en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ), se relaciona con el grado de resistencia a la insulina. Para ello se recogen datos concernientes a estos factores de riesgo cardiovascular en mujeres con SOPQ, seleccionadas aleatoriamente y al azar, referidas por su evaluación y comparación con controles emparejados en cuanto a la edad.

El riesgo cardiovascular se cuantificó como el número de factores de riesgo presentes, y el valor de insulina en ayunas se utilizó como un marcador del grado de resistencia a la insulina.

Se trata de probar que el grado de hiperinsulinemia se correlaciona de manera significativa con el riesgo cardiovascular en mujeres con SOPQ, con independencia del índice de masa corporal (IMC).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudia a 30 mujeres con características clínicas y endocrinológicas de SOPQ.

La fórmula menstrual era, en todas las pacientes, opsooligomenorreica (fórmula menstrual, 1-2/3545).

Su edad oscilaba entre 20 y 40 años (media \pm desviación estándar [DE], $27,7 \pm 6,8$ años).

Se requirió que todas las mujeres sujetas a estudio tuvieran un consumo menor de dos vasos de vino al día. Ninguna de ellas había tomado medicación alguna que pudiese alterar el metabolismo hormonal (estrogénico y androgénico), lipídico o insulínico en los 6 meses anteriores al estudio.

El vello de distribución masculina se valoró de acuerdo con el método de Ferriman-Gallway⁵¹, considerándose hirsuta a toda mujer con una puntuación superior a 7. Las 30 mujeres del estudio reunían esta condición.

Se realizó ecografía abdominopélvica a todas las pacientes para descartar la existencia de tumores de la glándula suprarrenal y de los ovarios. Mediante ecografía, se comprobó la presencia de ovarios poliquísticos: hallazgos de 10 o más quistes foliculares (ecografía abdominal) o 15 o más (ecografía vaginal) (diámetro habitualmente entre 2 y 8 mm), aumento en la cantidad de la estroma ovárica, con volumen ovárico normal o aumentado^{4,15,52-60}.

Se considera obesa a aquella paciente con un peso superior en un 20% al peso ideal de acuerdo con la talla^{61,62}. Se determinó el IMC (peso en kg/cuadrado de la talla en m [kg/m^2]) y la circunferencia o índice cintura-cadera (ICC), medida en posición erecta con una cinta maleable a la altura del ombligo y de las espinas ilíacas anterosuperiores^{63,64}. Se considera que un IMC de 20 a 25 kg/m^2 es un peso saludable. El sobrepeso se define como un IMC superior a 27 kg/m^2 , y la obesidad se caracteriza por un IMC por encima de 30 kg/m^2 ^{62,63}.

Una vez obtenido el consentimiento escrito completo e informado de cada paciente, ésta rellenaba un cuestionario documentando su estilo de vida, hábito tabáquico, consumo de alcohol y salud general.

Las muestras de sangre se obtuvieron en la fase folicular temprana del ciclo menstrual (entre los días 4 y 7 del mismo), entre las 7:00 y 8:30 h de la mañana.

Se determinaron las siguientes hormonas:

- Hormona foliculoestimulante (FSH), LH y prolactina mediante radioinmunoensayo (RIA) de doble anticuerpo (Serono Diagnostic, Coinsins, Suiza), y en todas las pacientes se calculó el índice o relación LH/FSH. Bioquímicamente, la relación LH/FSH era superior a 2 y las cifras de prolactina, normales.

- $17\text{-}\beta\text{-estradiol}$ (E_2) y estrona (E_1) mediante RIA de doble anticuerpo (Radioassay Systems Laboratories, Inc., Carsow, California, EE.UU.).

- La testosterona plasmática (T) se determinó mediante RIA de doble anticuerpo (Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, California, EE.UU.), con una sensibilidad de técnica de $0,78 \pm 0,31 \text{ nmol/l}$.

- Mediante RIA en fase sólida (Activa TM-1 Androstendione, Diagnostic Systems, Inc., Webster, Texas, EE.UU.), se determinó androstendiona plasmática.

- El sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) se determinó mediante RIA de doble anticuerpo (Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, California, EE.UU.).

- El androstanodiol glucurónido ($3\text{-}\alpha\text{-ADO}$) se determinó mediante RIA (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, Texas, EE.UU.), que incluía purificación cromatográfica de los extractos del plasma.

– La SHBG (*sex hormone-binding-globulin*) se determinó por análisis de saturación, mediante el método de Rosner⁶⁵.

– Se calculó, en todas las pacientes, el índice de andrógenos libres (IAL), equivalente a la testosterona (T) libre [IAL: testosterona (nmol/l) \times 100/SHBG (nmol/l)]⁶⁶.

Las muestras de sangre fueron centrifugadas y, seguidamente, se congelaron los sueros a -20°C .

Con la finalidad de excluir la existencia de una forma parcial de hiperplasia suprarrenal congénita (deficiencia de esteroide 21-monooxigenasa), se midió la respuesta de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) a la administración intravenosa de hormona adrenocorticotropa (ACTH) sintética (tetracosáctida)⁶⁷⁻⁷⁰. Se administraron 250 μg de tetracosáctida (Synacthen®, Ciba) por vía intravenosa rápida (bolos) y se midieron las concentraciones de 17-OHP en los especímenes de suero tomados inmediatamente antes (tiempo 0) y a los 30 y 60 min después de la administración del preparado²². Si la concentración del esteroide (17-OHP) en respuesta al estímulo es superior a 30 nmol/l, la paciente es portadora de la deficiencia enzimática suprarrenal⁶⁹.

Se descartó patología tiroidea, determinándose los valores de tiroxina (T_4) e índice de tiroxina libre (ITL) mediante inmunofluorescencia de polarización (TDX) y hormona estimulante del tiroides (THS) mediante enzimoanálisis (EIA).

Las determinaciones de colesterol y triglicéridos en suero total se realizaron mediante los métodos ChoD-PAO (Boehringer, Mannheim) y GpoPAP (Boehringer Mannheim), adaptados a un autoanalizador Ra-1000 (Technicon Mannheim) para la calibración del aparato. El cHDL se determinó tras la precipitación del resto de lipoproteínas del suero con polietilenglicol (Merck) a una concentración final del 9% (un volumen de suero más un volumen de polietilenglicol al 18% en NaCl al 0,9%^{45,71}). El cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald⁷².

Todas las pacientes fueron sometidas a determinaciones de glucemia en ayunas (mediante el método enzimático de Boehringer Mannheim glucosa [CGOD-PAD]) (normal entre 2,4 y 6,4 mmol/l). La insulinemia se determinó utilizando un análisis radioinmune de doble anticuerpo (Pharmacia and Upjohn, Inc., Mississauga, Canadá), con un coeficiente de variación intraensayo observado del 2,4% a 51 pmol/l y del 6,1% a 741 pmol/l. El coeficiente de variación interensayo se precisó en un 5,8% frente al rango de los estándares. Las determinaciones de insulina se llevaron a cabo por duplicado en un mismo laboratorio^{73,74}.

Al diseñar el estudio se trató de comparar grupos sobre la base de sus valores de insulina en ayunas. Existe un debate en marcha acerca del mejor marcador de sensibilidad a la insulina en diversas poblaciones humanas. Algunos autores recomiendan las concentraciones de insulina en ayunas como válidas en sí mismas, en tanto que otros encuentran que combinaciones matemáticas de los valores de glucosa e insulina en ayunas se correlacionan mejor con mediciones formales de sensibilidad a la insulina. En particular, el índice de glucosa a insulina (*glucoseto-insulin ratio* [GIR]) ha sido citado por correlacionarse óptimamente con pruebas dinámicas de la homeostasis de la insulina en mujeres con SOPQ⁷⁶. En este trabajo, se llevaron a cabo comparaciones utilizando tanto el GIR como el valor de insulina en sí mismo. Para los marcadores de sensibilidad a la insulina, en la actualidad no existe consenso sobre la definición de un rango normal. Por tanto, autores como Mather et al⁷⁴ definen el rango normal como la media \pm 2 desviaciones estándar (2DE) de los datos del grupo control, que nosotros aceptamos. Utilizando estas definiciones, se realizaron comparaciones entre los controles, las mujeres con SOPQ sin resistencia a la insulina («normoinsulinémicas» [nivel de insulina < 88 pmol/l] o «sensibles a la insulina» [GIR $> 0,0321$])⁷⁴.

Se calculó para cada paciente (sujeto de estudio) una escala compuesta de riesgo cardiovascular utilizando la siguiente clasificación de factores de riesgo:

- Circunferencia de cintura $> 96,5$ cm⁷⁷.
- Valores de colesterol total $> 5,2$ mmol/l⁷⁴.
- Valores de HDL $< 0,90$ mmol/l⁷⁴.
- Presión arterial sistólica > 140 mmHg o diastólica > 90 mmHg⁷⁸.
- Presencia de diabetes mellitus o valores de glucosa en ayunas $> 7,0$ mmol/l⁷⁹.

Por la presencia de cada uno de estos factores señalados se dio una puntuación de 1 (puntuación máxima de 5). Todas nuestras pacientes eran menores de 45 años, por lo que se obviaron categorías por edad⁷⁸. El tabaco se excluyó como factor de riesgo, ya que no refleja las alteraciones metabólicas relacionadas con la presencia de SOPQ⁷⁴.

El grupo control quedó constituido por 25 mujeres sanas, con edades similares a las del grupo de estudio.

Para realizar el estudio o análisis estadístico se utilizó el Start View 5,0 (SAS Institute, Inc., Cary NC, EE.UU.) Para las comparaciones se utilizaron la prueba de la t de Student y el análisis de la covarianza (ANCOVA). A causa de la diferencia entre el número de sujetos de cada grupo, se utilizó el procedimiento de comparación múltiple de Tukey-Kramer para comparaciones *a posteriori*.

TABLA I. Características de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y controles

VARIABLES	SOPQ (N = 30)	CONTROL (N = 25)	p
Edad (años)	27,7 ± 6,8	28,0 ± 6,1	NS
Cintura (cm)	101,8 ± 17,5	74,7 ± 7,9	< 0,02
Índice cintura-cadera	0,850 ± 0,065	0,752 ± 0,048	< 0,05
IMC (kg/m ²)	35,1 ± 9,3	22,3 ± 3,2	< 0,01
Glucemia (mmol/l)	5,6 ± 0,8	4,9 ± 0,5	NS
Insulinemia (pmol/l)	138,0 ± 86,1	52,3 ± 18,2	< 0,001
Índice glucosa-insulina (mmol/pmol)	0,039 ± 0,029	0,093 ± 0,030	< 0,05
Colesterol (mmol/l)	4,98 ± 1,19	4,06 ± 0,75	< 0,05
cHDL (mmol/l)	1,13 ± 0,30	1,40 ± 0,30	< 0,05
cLDL (mmol/l)	3,03 ± 0,83	2,25 ± 0,60	< 0,02
Triglicéridos (mmol/l)	1,90 ± 1,19	0,92 ± 0,40	< 0,01
Presión arterial sistólica (mmHg)	122,0 ± 14,3	111,9 ± 8,0	NS
Presión arterial diastólica (mmHg)	76,6 ± 11,2	70,9 ± 6,4	NS

Los resultados se expresan como media ± 1 desviación estándar. IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; NS: no significativa; SOPQ: síndrome de ovarios poliquísticos.

TABLA II. Valores hormonales en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y controles

VARIABLES	SOPQ (N = 30)	CONTROL (N = 25)	p
Puntuación de Ferriman-Gallwey	20,62 ± 3,59	6,21 ± 1,20	< 0,001
FSH (mU/ml)	8,70 ± 2,83	6,91 ± 1,34	NS
LH (mU/l)	30,79 ± 8,21	10,24 ± 2,33	< 0,001
LH/FSH	3,53 ± 1,98	1,48 ± 0,39	< 0,01
Estradiol (mmol/l) (E ₂)	0,195 ± 0,042	0,177 ± 0,040	NS
Testosterona (mmol/l) (T)	4,15 ± 0,96	1,18 ± 0,37	< 0,01
SHBG (mmol/l)	36,98 ± 10,32	50,22 ± 9,99	< 0,01
IAL	11,22 ± 1,99	2,34 ± 1,01	< 0,001
Androstendiona (mmol/l) (A)	11,95 ± 4,29	5,19 ± 0,53	< 0,01
DHEAS (mmol/l)	3,30 ± 1,29	2,43 ± 0,69	NS
Androstanodiol glucurónico (mmol/l) (3α-ADG)	7,59 ± 2,27	3,79 ± 1,05	< 0,01

Los resultados se expresan como media ± 1 desviación estándar. SOPQ: síndrome de ovarios poliquísticos; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteoestimulante. SHBG: proteína transportadora de hormonas sexuales; DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona; IAL: índice de andrógenos libres (testosterona [mmol/l × 100]/SHBG [mmol/l]); NS: no significativa.

RESULTADOS

En la tabla I se exponen diversas características de las pacientes con SOPQ, en comparación con el grupo control. Los grupos de edad eran similares (diferencia no significativa). Hay diferencias significativas en algunas medidas relacionadas con el riesgo cardiovascular, como la circunferencia de la cintura ($p < 0,02$), los valores de colesterol total ($p < 0,05$), los valores de cHDL ($p < 0,05$) e, incluso, el IMC ($p < 0,01$) y el ICC ($p < 0,05$). Hay diferencias significativas, también, en la insulinemia ($p < 0,001$), el índice glucosa-insulina ($p < 0,05$), los valores cLDL ($p < 0,02$) y los valores de triglicéridos ($p < 0,01$).

En la tabla II se reflejan, además del dato clínico de la escala de Ferriman-Gallwey ($p < 0,001$), los valores hormonales en pacientes con SOPQ en comparación con el grupo control. La LH ($p < 0,001$), el índice LH/FSH ($p < 0,01$), la testosterona ($p < 0,01$), la SRBG ($p < 0,01$), el IAL ($p < 0,001$), la androsteno-

diona ($p < 0,01$) y el androstanodiol glucurónico ($p < 0,01$) marcan diferencias significativas entre las mujeres con SOPQ y el grupo control.

En la tabla III se documentan las comparaciones agrupando a las mujeres SOPQ en el grupo hiperinsulinémico ($n = 17$) si sus valores de insulina en ayunas excedían 88,7 pmol/l (superiores a la media ± 2DE de los datos del grupo control). En la tabla IV se utiliza de forma similar el GIR para subclasificar a las mujeres con SOPQ con resistencia a la insulina, definida como un GIR $< 0,032$ mmol/pmol ($n = 15$). En las tablas III y IV están presentes tanto un ANOVA simple, para las variables, como una ANCOVA, para corregir en función de la variación del IMC.

El principal interés de este estudio reside en las medidas agregadas de riesgo cardiovascular, representadas por la puntuación de riesgo cardiovascular calculadas⁷⁸. Al agrupar a los pacientes por el grado de insulinemia, se revelaron diferencias significativas en la puntuación de riesgo cardiovascular entre los dis-

TABLA III. Factores de riesgo cardiovascular en relación con el valor de insulina

VARIABLES	CONTROL (N = 25)	NORMOINSULINEMIA SOPQ (N = 7)	HIPERINSULINEMIA SOPQ (N = 23)	ANOVA	ANCOVA CON IMC
Determinación riesgo cardiovascular	0,043 ± 0,099	0,641 ± 0,429	1,583 ± 0,782	p < 0,01 ^a	p < 0,05 ^a
Cintura (cm)	74,1 ± 7,9	87,9 ± 15,9	115,7 ± 17,9	p < 0,001 ^a	p < 0,01 ^a
Índice cintura-cadera	0,752 ± 0,048	0,810 ± 0,08	0,890 ± 0,09	p < 0,05 ^b	p = 0,15
IMC (kg/m ²)	22,3 ± 3,2	28,5 ± 6,6	42,7 ± 9,2	p < 0,001 ^a	
Glucemia (mmol/l)	4,9 ± 0,5	5,4 ± 0,9	5,8 ± 0,9	p = 0,9	p = 0,14
Insulinemia (pmol/l)	52,3 ± 18,2	55,9 ± 15,1	220,1 ± 70,9 ^d		
Colesterol (mmol/l)	4,06 ± 1,19	4,76 ± 1,03	5,20 ± 1,20	p < 0,02 ^b	p < 0,02 ^b
cHDL (mmol/l)	1,40 ± 0,30	1,25 ± 0,41	1,01 ± 0,25	p < 0,02 ^c	p < 0,05 ^c
cLDL (mmol/l)	2,25 ± 0,60	2,86 ± 0,79	3,20 ± 0,81	p < 0,02 ^b	p < 0,01 ^b
Triglicéridos (mmol/l)	0,92 ± 1,19	1,30 ± 0,80	2,50 ± 1,01	p < 0,01 ^c	p < 0,02 ^c
Presión arterial sistólica (mmHg)	111,9 ± 8,0	114,3 ± 11,1	129,7 ± 12,9	p = 0,21	p = 0,38
Presión arterial diastólica (mmHg)	70,9 ± 6,4	72,2 ± 10,5	81,0 ± 9,0	p = 0,51	p = 0,69

Los valores se expresan como media ± 1 desviación estándar. IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SOPQ: síndrome de ovarios poliquísticos.

^aComparación entre los tres grupos. ^bAmbos grupos de SOPQ respecto al control. ^cNormoinsulinemia SOPQ respecto hiperinsulinemia SOPQ. ^dHiperinsulinemia SOPQ respecto los otros dos grupos; p < 0,001.

tintos grupos (tabla III y fig. 1), y esta diferencia persistió cuando el IMC se incluyó como covariable (p < 0,05). Esta puntuación también difiere significativamente entre los grupos definidos por el GIR (tabla IV) (p < 0,05). El 76,66% de nuestras pacientes con SOPQ era hiperinsulinémica. Antes de la corrección del IMC, las pacientes SOPQ hiperinsulinémicas diferían significativamente de las controles en las medidas de la circunferencia de la cintura, ICC, el colesterol total, el cHDL, el cLDL y los valores de triglicéridos, pero no en la presión arterial (tabla III).

Tras la corrección para el IMC, tan sólo el riesgo cardiovascular, la circunferencia de la cintura y las determinaciones del perfil lipídico permanecieron con diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (tabla III). El análisis a posterior de ANCOVA reveló diferencias significativas entre los grupos de SOPQ y la circunferencia de la cintura (tabla III). Para el cHDL y los triglicéridos, sólo el grupo hiperinsulinémico difería de los controles. Estos hallazgos, obtenidos con mediciones individuales, confirmaron el primario del racimo de factores de riesgo cardiovascular entre pacientes con SOPQ hiperinsulinémicas. Una comparación posterior entre los dos grupos con SOPQ (tabla V) subrayó posteriormente este efecto^{74,77}.

Llevamos a cabo un cálculo formal del riesgo de acontecimientos cardiovasculares en 10 años, según una reciente reformulación de las ecuaciones predictivas del equipo de Framingham⁷⁸. Los resultados fueron paralelos a los ya presentados, con la categoría de insulinemia (corregidos para IMC) capaz de predecir el riesgo a un valor de p cercano a la significación estadística (p = 0,06). El riesgo calculado promedio del

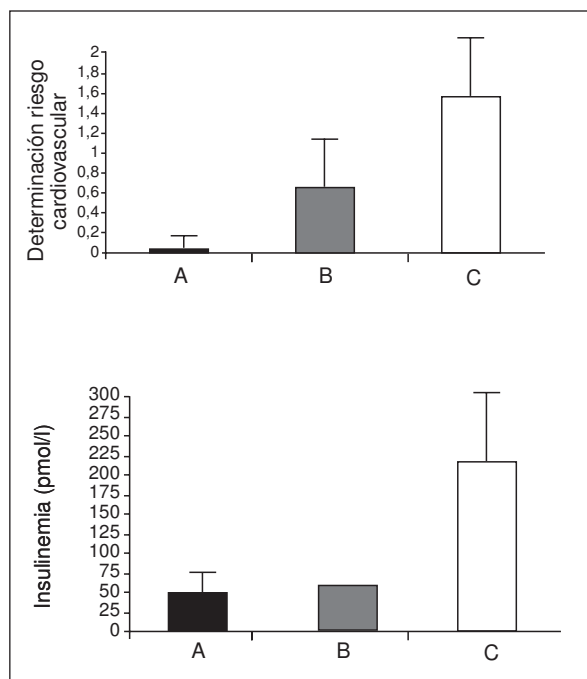


Fig. 1. Riesgo cardiovascular (CV) de acuerdo con el valor de insulinemia (véase tabla III). El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) conlleva por sí mismo mayor riesgo de CV que los controles, incluso con valores de insulina equivalentes. Las pacientes SOPQ hiperinsulinémicas tienen incluso más factores de riesgo. A: grupo control; B: SOPQ normoinsulinemia; C: SOPQ hiperinsulinemia.

suceso a los 10 años (media ± DE) fue del 0,33% ± 0,41 para el grupo control, del 0,80% ± 1,10% para las pacientes con SOPQ normoinsulinémicas y del

TABLA IV. Factores de riesgo cardiovascular por el índice glucosa-insulina

VARIABLES	GRUPO DE ESTUDIO				
	CONTROL (N = 25)	SOPQ (N = 10) SENSIBILIDAD A LA INSULINA	SOPQ (N = 20) INSULINORRESISTENCIA	ANOVA	ANCOVA CON IMC
Determinación riesgo cardiovascular	0,043 ± 0,099	1,03 ± 0,89	1,64 ± 0,79	p < 0,05*	p < 0,05*
Cintura (cm)	74,1 ± 7,9	97,0 ± 15,8	111,9 ± 15,0	p < 0,01*	p < 0,02*
Índice cintura-cadera	0,752 ± 0,048	0,81 ± 0,05	0,86 ± 0,05	p < 0,02*	p < 0,02*
IMC (kg/m ²)	22,3 ± 3,2	31,9 ± 9,3	39,8 ± 8,5	p < 0,001*	
Glucemia (mmol/l)	4,9 ± 0,5	5,07 ± 0,41	5,61 ± 0,09	p = 0,089	p = 0,35
Insulinemia (pmol/l)	52,3 ± 18,2	82,2 ± 34,9	229,9 ± 57,4	p < 0,001*	p < 0,01*
Colesterol (mmol/l)	4,06 ± 0,30	4,93 ± 0,89 ^a	5,03 ± 1,20 ^a		
cHDL (mmol/l)	1,40 ± 0,30	1,14 ± 0,29	1,03 ± 0,15	p = 0,07	p = 0,09
cLDL (mmol/l)	2,25 ± 0,60	3,00 ± 0,79	3,03 ± 1,01	p < 0,01**	p < 0,02**
Triglicéridos (mmol/l)	0,92 ± 1,19	1,66 ± 1,05	2,54 ± 1,29	p < 0,02*	p = 0,12
Presión arterial sistólica (mmHg)	111,9 ± 8,0	118,3 ± 12,9	128,9 ± 12,4	p = 0,31	p = 0,45
Presión arterial diastólica (mmHg)	70,9 ± 6,4	71,7 ± 7,1	82,1 ± 8,9	p = 0,35	p = 0,43

Los resultados se expresan como media ± 1 desviación estándar. IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SOPQ: síndrome de ovarios poliquísticos.

*Comparación entre los tres grupos. **Ambos grupos de SOPQ respecto al control. ^ap < 0,001 grupo SOPQ insulinoresistencia con respecto a los otros dos grupos.

TABLA V. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) de acuerdo con el nivel de insulina

VARIABLES	GRUPO DE ESTUDIO			
	CONTROL (N = 25)	SOPQ PACIENTES CON VALORES DE INSULINA NORMALES (N = 7)	SOPQ PACIENTES CON VALORES DE INSULINA ELEVADOS (N = 23)	RELACIÓN RIESGO ^a
Cintura > 96,5 cm*	0,02	0,13	0,76	5,49
Índice cintura-cadera > 88*	0,001	0,14	0,39	2,73
IMC > 27 kg/m ²	0,15	0,41	0,93	2,37
Colesterol > 5,2 mmol/l	0,12	0,26	0,38	2,55
cHDL < 0,9 mmol/l	0,02	0,20	0,34	1,80
cLDL > 4,2 mmol/l	0,001	0,14	0,14	0,95
Triglicéridos > 2,2 mmol/l	0,02	0,15	0,39	2,72
PA sistólica > 140 o PA diastólica > 90 mmHG	0,002	0,07	0,19	3,01

Los valores reflejan la prevalencia simple entre los distintos grupos. IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial. ^aRelación de prevalencia entre SOPQ hiperinsulinémicas respecto de SOPQ normoinsulinémicas. *Límites de cintura e índice cintura-cadera tomadas de Rexrode et al² y Mather et al³.

TABLA VI. Alteraciones asociadas con la resistencia a la insulina: síndrome metabólico

Resistencia a captación de glucosa mediada por la insulina
Hipertensión
Dislipemia
Disminución de la fibrinólisis

Tomada de Reaven¹²⁹.

1,20% ± 1,62% para las pacientes SOPQ hiperinsulinémicas. Las diferencias de este último grupo y los controles fue estadísticamente significativa, permitiendo comparaciones múltiples (p = 0,0024).

DISCUSIÓN

Se han publicado trabajos que relacionan la hiperandrogenemia del SOPQ con el riesgo cardiovascular^{41,42,45,50,80-84}. Las hormonas ejercen sus efectos modificando la actividad hepática y alterando las enzimas periféricas que participan en el metabolismo intravascular de los lípidos^{40,50,84}. Aunque hay discrepancias sobre el perfil de desequilibrio producido por los andrógenos en el metabolismo lipídico de la mujer, parece probado que el hiperandrogenismo altera la homeostasis lipídica de forma lo suficientemente significativa como para considerar tal anomalía hormonal como situación de riesgo cardiovascular.

Endocrinológicamente, el SOPQ se caracteriza por un estado de hiperandrogenismo de origen ovárico^{40,50,82,85-87}, fundamentalmente con incremento de la producción y tasas periféricas de testosterona y androstenediona^{45,82,85-87}. Barnes y Rosenfield¹⁸ subrayaron que, aunque la patogenia de la entidad no esté aún bien definida, el episodio final en todos los casos es el hiperandrogenismo. Balasch⁵ señala que, en la actualidad, la opinión mayoritaria entre los expertos es que la anomalía en la producción y metabolismo de los andrógenos constituye el punto clave esencial para la definición del SOPQ. Este cuadro se caracterizaría así por la existencia de anovulación crónica, asociada a hiperandrogenismo evidenciado por el exceso de andrógenos ováricos y/o suprarrenales circulantes, o por la presencia de hirsutismo y/o acné¹⁹.

El hiperandrogenismo se acompaña de una disminución de la SHBG^{85,88,89} dando lugar a un incremento de los índices de hormona libre^{82,90,91}, con amplificación de la androgenicidad; la dehidrotestosterona y la androstenediona también están aumentadas.

Estrechamente ligada a la situación de hiperandrogenismo, en el SOPQ existe un estado comprobado de insulinoresistencia e hiperinsulinismo. Es decir, que existen suficientes datos clínicos y evidencias que indican una fuerte relación entre hiperandrogenismo e hiperinsulinemia^{11,26,93-97}. Burghen et al¹¹, en 1980, describieron por primera vez una relación positiva entre insulina en ayunas y valores circulantes de andrógenos (testosterona y androstenediona). Aunque estudios realizados con posterioridad ofrecen resultados diversos, y hasta contradictorios, confirmándose esta relación⁹⁸⁻¹⁰¹ o no^{102,103}, parece probado que el incremento de la insulinemia y de la respuesta insulínica en las mujeres hiperandrogénicas pone de manifiesto un estado de insulinoresistencia e hiperinsulinismo^{73,97,104}. Padrón Durán et al⁷³ insisten en que, dada la asociación entre hiperandrogenismo e insulinoresistencia, es oportuna su búsqueda en mujeres hiperandrogénicas, dado el alto riesgo que tienen las mujeres con insulinoresistencia moderada o grave de desarrollar, *a posteriori*, una diabetes tipo 2^{73,105,106}. Parece concluirse que el hiperandrogenismo se asocia, con frecuencia, a un estado de hiperinsulinismo e insulinoresistencia, si bien el hiperandrogenismo no parece ser, de forma concluyente, la causa determinante de la insulinoresistencia y del hiperinsulinismo, puesto que se ha podido comprobar que esta asociación, insulinoresistencia-hiperinsulinismo, se presenta por igual en mujeres con hiperandrogenismo clínico y andrógenos normales y en mujeres con hiperandrogenismo clínicoquímico que tienen andrógenos elevados^{73,96}. A la inversa, la insulinoresisten-

cia y el hiperinsulinismo no serían la causa fundamental del hiperandrogenismo, puesto que éste se encuentra tanto en mujeres con insulinoresistencia e hiperinsulinismo como en pacientes con insulinemia normales^{73,96}.

Se han publicado trabajos que relacionan hiperandrogenismo con anomalías en el perfil lipídico, que es tanto como decir que tal estado de hiperandrogenismo constituye un factor de riesgo cardiovascular^{40-42,45,50,80-84}. No hay tanta información en lo referente al riesgo cardiovascular y alteraciones en la homeostasis de la insulina.

En mujeres con SOPQ hay un aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos y LDL, bajas concentraciones de HDL^{45,50,74,96,107} y signos de resistencia a la insulina^{74,96,108}, que son todos conocidos como factores de riesgo cardiovascular. Conway et al¹⁰⁹ examinaron los factores de riesgo para la enfermedad coronaria en las mujeres premenopáusicas con SOPQ, como si fuese una enfermedad endobiológica, y pusieron de manifiesto que existía una hiperinsulinemia y un perfil lipídico desfavorable en mujeres delgadas y mujeres obesas con SOPQ. Al mismo tiempo, las mujeres obesas con SOPQ tendían a presentar una presión arterial sistólica mayor, por lo que concluyeron que la hiperinsulinemia en las mujeres con SOPQ aumentaba el riesgo de desarrollar alteraciones cardiovasculares y recomendaban un seguimiento y control de esas alteraciones metabólicas¹⁰⁹.

Un primer estudio, con seguimiento a largo plazo, en mujeres con SOPQ se realizó en Suecia por Dahlgren et al⁴⁶. Estos autores recogieron a un grupo de 33 mujeres con SOPQ a las que se les había practicado una biopsia en cuña del ovario, para el correspondiente diagnóstico, entre 22 y 31 años antes. Se comparó a las mujeres con SOPQ con otro de 130 mujeres controles normales agrupadas por edad. Una mujer procedente del grupo de SOPQ sufrió un infarto de miocardio, eventualidad que no ocurrió en ninguna de las mujeres del grupo control (p no significativa). Los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades del sistema coronario arterial (trigliceridemia, diabetes e hipertensión) se encontraron con una mayor frecuencia (p significativa) en pacientes con SOPQ. Las conclusiones a las que llegaron Dahlgren et al⁴⁶ son similares a las de Birdsall et al¹¹⁰, en un estudio posterior, realizado igualmente en mujeres premenopáusicas con SOPQ; es decir, que el SOPQ representa un factor de riesgo definitivo para el infarto de miocardio, acontecimiento que para Dahlgren et al⁴⁶ podría ser siete veces más frecuente en mujeres con SOPQ en comparación con la población general.

El estudio de Birdsall et al¹¹⁰, diseñado para una población similar al estudio de Dahlgren et al⁴⁶, pretendía que la enfermedad coronaria se valorase de forma cuantitativa. Estudiaron, así, a mujeres en la región de Auckland con una edad igual o inferior a 60 años y a las que se había practicado una coronariografía o una angiografía coronaria en los dos últimos años. Un total de 142 mujeres consintieron formar parte del estudio y a todas ellas se les practicó una ultrasonografía pélvica. La extensión de la enfermedad en el árbol arterial coronario se evaluó por una angiografía cuantitativa. Ésta es una técnica por medio de la cual el grado de estenosis, provocado por la placa de ateroma en el árbol arterial, es puntuado de forma acumulativa. El SOPQ se diagnosticó en el 42% de las mujeres y este hallazgo se asoció con hirsutismo, historia de histerectomía anterior, altas concentraciones séricas de testosterona y péptido C y bajas concentraciones de cHDL. Las mujeres con SOPQ tenían un grado de lesión coronaria más extenso que las mujeres con ovarios normales (número de segmentos con más del 50% de estenosis, 1,7; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,1-2,3, comparado con 0,82; IC del 95%: 0,54 a 1,1 [$p < 0,01$]). Al realizar un análisis matemático de regresión, la extensión de la lesión coronaria ($p = 0,032$), correlacionada con una historia familiar de alteraciones cardíacas, fue un factor pronosticado de la presencia de enfermedad arterial coronaria. En conclusión, Birdsall et al¹¹⁰ apreciaron que la presencia de SOPQ en la ecografía se asociaba con una extensa afección coronaria, y que las mujeres con este síndrome manifestaban diferentes alteraciones metabólicas, como las repetidamente descritas. Sin embargo, en opinión de los autores, su estudio no puede responder a la cuestión de si las mujeres con SOPQ tienen una mayor probabilidad de morir de infarto de miocardio¹¹⁰.

En nuestro grupo de pacientes con diagnóstico de SOPQ clínicamente definido, se encontró que incluso después de tener en cuenta diferencias en el IMC, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales son más prevalentes en mujeres hiperinsulinémicas con SOPQ que en sus homólogas normoinsulinémicas. Incluso las mujeres normoinsulinémicas con SOPQ, como también subrayan Mather et al⁷⁴, conllevan un mayor riesgo cardiovascular que los controles sanos normales, no seleccionados, tras las concentraciones oportunas para las diferencias en el IMC. Es más, aunque observamos una ligera hipertensión entre la población SOPQ joven (dato también encontrado por Mather et al⁷⁴), se sabe que las pacientes con este síndrome desarrollan hipertensión en una tasa mucho mayor que la población control, típicamente en la

quinta y sexta décadas de su vida, contingencia referida en el trabajo ya aludido de Dahlgren et al⁴⁶. Nuestra medida del riesgo cardiovascular podría, por tanto, subestimar el riesgo sobre el tipo de vida media^{46,74,110}.

No se han publicado estudios prospectivos a largo plazo que demuestren una tasa aumentada de enfermedad cardíaca entre mujeres con SOPQ. Pierpoint et al¹¹¹ estudiaron las historias clínicas de mujeres diagnosticadas de SOPQ al menos 18 años antes, e informaron de un índice de mortalidad estandarizado para enfermedad cardíaca isquémica del 1,4% (IC del 95%: 0,75-2,4; p no significativa) sobre la base de 13 muertes por enfermedad isquémica cardíaca entre un total de 59 muertes en 786 mujeres. Datos no epidemiológicos proporcionan alguna evidencia de un exceso de enfermedad vascular en mujeres con SOPQ. Habría que volver a referirse al trabajo de Birdsall et al¹¹⁰, en el que en mujeres en que se llevó a cabo cateterización cardíaca se probó una correlación entre la extensión de la enfermedad arterioesclerótica coronaria y la presencia de SOPQ. Del mismo modo se han comprobado anomalías en las mediciones preclínicas de enfermedad vascular en mujeres con SOPQ, utilizando ecografía Doppler, para evaluar la mecánica cardíaca¹¹², medición ecográfica del grosor de la íntima y de la media de la arteria carótida¹¹³, y medición del flujo sanguíneo en la pierna dependiente del endotelio¹¹⁴.

La sumación o agregación de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SOPQ se ha observado previamente^{112,40-42,45,46,80-84,109,115,116}, pero las contribuciones relativas al respecto del IMC y de los valores de insulina siguen siendo objeto de debate⁷⁴. Diversos estudios que utilizan la obesidad o la insulina como predictores univariantes de riesgo cardiovascular en el SOPQ han encontrado relaciones estadísticamente significativas^{46,95,109,117}, pero pocos han examinado la interacción directamente. Reaven¹¹⁸ subraya, en su estudio, que el síndrome metabólico de resistencia a la insulina es un abanico de marcadores de riesgo cardiovascular, muchos de los cuales se documentan en mujeres con SOPQ: una reducción de cHDL¹⁰⁹, hipertensión¹¹⁹, intolerancia a la glucosa o diabetes franca^{46,120}; de ellos, la diabetes, parece ser la más ligera al SOPQ. Con un seguimiento a largo plazo de las mujeres que a los 20 años presentaban síntomas de SOPQ es, como ahora está claro, que muchas de ellas pasaban por diabetes gestacional y diabetes mellitus tipo 2 en su vida más tarde⁹⁵. Si en algún momento hubo motivaciones para instituir dietas en mujeres con SOPQ, ahora que sabemos que puede causar diabetes mellitus tipo 2 tenemos una oportunidad que

a menudo se ha perdido⁹⁵. Los episodios cardiovasculares acelerados son poco obvios, en opinión de Conway⁹⁵, en mujeres con SOPQ, ya que en general, existe poca evidencia de que los marcadores de enfermedad cardiovascular que son verdad para los varones son de igual importancia. Por ello, no podemos decir, de forma tajante, que las mujeres con SOPQ tengan un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular⁹⁵.

Tras la correlación para el IMC, nuestros datos, similares a los de Mather et al⁷⁴, sugieren relaciones significativas del valor de insulina con la circunferencia de la cintura y los niveles de lípidos (perfil lipídico), pero no con el ICC, el valor de glucosa en ayunas o la presión arterial. En la tabla V se pone de manifiesto que entre las pacientes SOPQ hiperinsulinémicas los factores de riesgo cardiovasculares son más de cinco veces más prevalentes que en las pacientes SOPQ normoinsulinémicas.

Entre las mujeres con SOPQ se ha citado que los riesgos cardiovasculares varían de acuerdo con el grado de obesidad⁷⁴. Se ha informado que las mujeres con SOPQ delgadas tienen menores anormalidades en el perfil lipídico¹²¹, y que las mujeres obesas con SOPQ tienen anormalidades en la presión arterial y los valores sanguíneos de glucosa, en tanto que sus compañeras no obesas no los tienen¹⁰³. La diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada es muy prevalente, y la tasa de conversión al tipo 2 franco de diabetes mellitus es al menos cinco veces superior que en las mujeres obesas sin SOPQ¹²².

En sujetos sanos, se ha descrito un efecto umbral de la obesidad sobre la resistencia a la insulina, con resistencia a la insulina que aparece con un IMC > 26,8¹²³. Las mujeres con SOPQ tienen concentraciones de insulina mayores que los controles en el rango de IMC^{24,124}, y tanto las mujeres delgadas como las obesas con SOPQ son insulinoresistentes^{74,125}. Esto parece sugerir que el SOPQ, por sí mismo, conlleva resistencia a la insulina, con el efecto añadido de la obesidad^{74,123-125}. Pese a que esta interdependencia, en este estudio parece demostrarse que la resistencia a la insulina se correlaciona con el riesgo cardiovascular incluso tras la corrección del IMC, tal como aparece también, por ejemplo, en el estudio de Mather et al⁷⁴. Esto parece apoyar el argumento de que la resistencia a la insulina, por sí misma, es importante para determinar el riesgo cardiovascular y sugiere que el papel de la obesidad en la determinación del riesgo es mediado, al menos en parte, por el aumento en la resistencia a la insulina⁷⁴.

Se ha comentado que la hiperinsulinemia en el SOPQ se correlaciona con valores reducidos de

cHDL y elevados de triglicéridos, como se observa en las mujeres objeto del presente estudio. Esta combinación, descenso del cHDL y aumento de triglicéridos, se asocia de forma frecuente con un incremento de la LDL, partículas pequeñas y densas, que conllevan mayor riesgo cardiovascular¹²⁶. También se observa un incremento en los valores de cLDL y colesterol total, que en nuestro estudio fue proporcional al valor de insulina entre las mujeres con SOPQ, lo que no es típico de un síndrome de resistencia a la insulina⁷⁴. Dada la correlación con el valor de insulina, esto podría reflejar un efecto de la hiperinsulinemia más que de la resistencia a la insulina^{74,126}.

Stampfer et al¹²⁷, en 1990, recopilaron una serie de investigación presentando los datos epidemiológicos de la relación entre el deterioro de la tolerancia a la glucosa y las enfermedades cardiovasculares. Aunque los datos epidemiológicos no demuestran que la insulina es una sustancia aterógena, los estudios de población son indicativos de que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora constituyen un factor de riesgo importante de aparición de cardiopatía coronaria¹²⁸. La combinación predispone al desarrollo de un conjunto de anomalías, como cierto grado de intolerancia a la glucosa, un aumento de los triglicéridos plasmáticos y una disminución de las concentraciones de cHDL, hipertensión arterial, hiperuricemia, LDL más pequeñas y más densas, y un incremento de las concentraciones circulantes de inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1). El conjunto de alteraciones asociado con la resistencia a la insulina se ha definido como *síndrome metabólico*, y se ha comprobado que todas las manifestaciones de dicho síndrome aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular¹²⁹ (tabla IV).

El efecto de la insulina sobre el metabolismo lipoproteico tiene un particular interés. La insulina estimula la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado, lo que explica por qué la hipertrigliceridemia se asocia con un aumento de la resistencia a la insulina¹²⁸. También puede contribuir la menor eliminación de las partículas ricas en triglicéridos, debido a la disminución de la acción estimuladora de la insulina sobre la actividad de la lipoproteína lipasa. Además, la resistencia a la insulina se traduce en un exceso de glucosa y ácidos grasos libres en la formación de VLDL, como consecuencia de la reducción de la eliminación de la glucosa y de la supresión de la lipólisis. La disminución de las concentraciones de cHDL, que a menudo se observa de forma simultánea con las concentraciones de VLDL durante la resistencia a la insulina, se puede explicar por la mayor actividad de la lipasa hepática. La obesi-

dad y la distribución de la grasa también dependen de la resistencia a la insulina. Esta relación es más evidente en la obesidad de la porción superior del cuerpo (androide)¹²⁸.

La hiperinsulinemia, acontecimiento frecuente en el SOPQ, también puede afectar directamente al crecimiento de las células vasculares y favorecer la formación de estrías grasas. Una placa aterosclerótica establecida se caracteriza por cantidades excesivas de lípido y colágeno, macrófagos espumosos y proliferación de células musculares. La concentración plasmática de insulina afecta a todos estos componentes. La insulina y los factores de crecimiento que estimula, como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), facilitan la proliferación de células musculares lisas y el desplazamiento de las células de la media a la íntima. Además, se ha comprobado que la hiperinsulinemia inhibe la absorción de las placas una vez que éstas se han formado¹²⁸.

Por último, la aterosclerosis y el sistema hemostático guardan cierta relación entre sí. La obliteración de la luz vascular en la arteria aterosclerótica no se establece sin la activación del sistema hemostático. En este contexto, hay que señalar que los trastornos de los hidratos de carbono se acompañan de hiperactividad plaquetaria con aumento del factor de Von Willebrand, hipercoagulabilidad con incremento de las concentraciones de fibrinógenos y factor VII e hipofibrinólisis con aumento de las concentraciones plasmáticas del PAI-1. Como se ha mencionado anteriormente, existe en particular una íntima asociación entre las concentraciones plasmáticas de insulina y PAI-1^{128,129}.

En pacientes con estenosis de las arterias coronarias epicárdicas por efecto del colesterol es frecuente observar una reducción de la reserva vasodilatadora coronaria. No se sabe si la hiperinsulinemia provoca una reducción de la síntesis de óxido nítrico o una disminución más generalizada de la reserva vascular, merced al efecto sobre el sistema nervioso simpático. Sin embargo, cabe señalar que la resistencia a la insulina suele coexistir con un proceso denominado síndrome X cardiológico, ya citado en la introducción, que consiste en el desarrollo de angina microvascular en pacientes con coronariografías normales. La prevalencia de este síndrome, junto con la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial, es elevada en las mujeres premenopáusicas y relacionada con el SOPQ^{130,131}.

Se han diseñado diversas técnicas de investigación para cuantificar *in vivo* la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina. Todas tienen limitaciones y ninguna resulta adecuada para el uso clínico habitual. La técnica del pinzamiento euglucémico, consistente en perfusiones simultáneas de insulina y

glucosa, se han utilizado ampliamente y se considera como el método de referencia. Sin embargo, éste es complejo y no fisiológico y exige una serie de recursos. Se puede aplicar con mayor facilidad un modelo informático (cambios mínimos) de la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (PIVTG) en grandes muestras, si bien las ecuaciones diferenciales necesarias son complejas ya que hay que modificar de forma simultánea las concentraciones de glucosa e insulina.

Por su parte, el papel del hiperandrogenismo como determinante del riesgo cardiovascular, aunque bien documentado, es controvertido. Existe bibliografía tanto apoyando^{42,45,50,117} como refutando¹³² una relación, pero con una comprensión clarificada y mejorada de la patogenia del SOPQ, los valores de andrógenos serán interpretados cada vez más como un marcador de resistencia a la insulina en vez de como un efecto primario^{5,26,74,93-97,115,133,134}.

En este estudio, con metodología similar a la del de Mather et al⁷⁴, utilizamos un recuento de factores de riesgo como punto final primario más que como un cálculo formal del riesgo cardiovascular. Éstas han demostrado que se correlacionan bien con futuros acontecimientos o avatares, utilizando el equipo de datos de Framingham¹³⁶, y son de valor predictivo similar (área bajo la curva característica receptor-operador de 0,72 y 0,77 para el recuento de factores de riesgo y el cálculo formal, respectivamente)¹³⁵. La aplicabilidad de los datos de Framingham para nuestra población en estudio puede ser debatible y discutible, puesto que la mayoría de nuestras pacientes eran más jóvenes que la categoría de edad más inferior del estudio Framingham. Los cálculos se realizaron utilizando una función lineal de edad, con extrapolación simple en los grupos de edad más jóvenes, lo cual, como hemos dicho, además, podría no ser válido. Por tanto, siguiendo la misma metodología de Mather et al⁷⁴, creemos que es apropiado quedarnos en el simple recuento de factores de riesgo como punto final primario.

Escogimos el valor de insulina en ayunas como medida *a priori* de resistencia a la insulina, por ser lo recomendado por la Asociación Americana de Diabetes¹³⁶. La mejor medida de resistencia a la insulina es debatible, como ya hemos apuntado líneas atrás, y varias publicaciones informan de una sensibilidad y especificidad muy alta y óptima con un GIR único en ayunas en mujeres con SOPQ^{137,138}. Análisis paralelos de nuestros datos utilizando el nivel de insulina en ayunas (tabla III) y el GIR (tabla IV) alcanzaron resultados similares y nos permitieron extraer, en conjunto, las mismas conclusiones. La evidencia epidemiológica disponible relacionando la resistencia a la insulina con la enfermedad cardíaca –en la población

masculina– utiliza uniformemente las concentraciones de insulina en ayunas, y un metaanálisis de Ruige et al¹³⁹ confirma la existencia de una relación débil entre la hiperinsulinemia en ayunas y el riesgo cardíaco. No existen estudios que utilicen cualquier otro marcador de resistencia a la insulina. De ahí que informemos en este estudio de nuestros resultados en relación con concentraciones de insulina, ya que es el parámetro interpretado más rápida y frecuentemente en el contexto de la bibliografía existente.

RESUMEN

OBJETIVO: Valorar el papel de la resistencia a la insulina de forma independiente de la obesidad, en la determinación del riesgo cardiovascular entre mujeres con el síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ).

DISEÑO: Estudio transversal que examina las relaciones entre hiperinsulinemia, puntuaciones que componen el riesgo cardiovascular y prevalencia de factores de riesgo individuales entre mujeres delgadas y obesas con SOPQ y controles sanos.

PACIENTES: Un total de 30 mujeres con SOPQ definido clínicamente y 25 controles sanos por la edad no seleccionados.

INTERVENCIONES: Mediciones clínicas y antropométricas y determinaciones de los niveles de insulina y lípidos.

MEDICIONES DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES: Insulina sérica en ayunas y puntuación de riesgo cardiovascular.

RESULTADOS: Las mujeres hiperinsulinémicas con SOPQ conllevaban un mayor riesgo cardiovascular que sus homólogas normoinsulinémicas, las cuales tenían un mayor riesgo que las mujeres control ($p < 0,05$ por análisis de covariancia). Además de los cambios en los lípidos esperados por la resistencia a la insulina (valores elevados de triglicéridos y bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad), hubo un exceso de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad entre las mujeres con SOPQ ($p < 0,01$) por análisis de la covariancia. En el mismo rango de índice de masa corporal, las mujeres con SOPQ tenían mayor resistencia a la insulina que los controles, sugiriendo que tanto el SOPQ, por sí mismo, como el índice de masa corporal contribuyen a la resistencia a la insulina observada.

CONCLUSIONES: Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la resistencia a la insulina en el SOPQ es un determinante del riesgo cardiovascular en conjunto, con independencia de la obesidad. El mecanismo de esta relación es incierto y es objeto de investigación en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-859.
2. Goudas VT, Dumesic DA. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 893-912.
3. Homburg R. Síndrome de los ovarios poliquísticos: consenso y controversia. En: Homburg R, editor. Ovario poliquístico. Madrid: Panamericana, 1998; Pellicer A, Simón C, editores. Cuadernos de Medicina Reproductiva 1998; 4: 15-21.
4. Jacobs HS. Definiciones y diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos. En: Homburg R, editor. Ovario Poliquístico. Madrid: Panamericana, 1998; Pellicer A, Simón C, editores. Cuadernos de Medicina Reproductiva. 1998; 4: 23-31.
5. Balasch J. Síndrome de los ovarios poliquísticos: de la ginecología a la endocrinología o hacia una concepción unitaria. *Endocrinología* 1998; 46: 251-252.
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
7. Chéréau A. Mémoires pour servir à l'étude des maladies des ovaires. Fortin: Masson, 1844.
8. Gadir AA, Khatim MS, Mowafi RS. Implications of ultrasonically diagnosed polycystic ovaries. I. Correlations with basal hormonal profiles. *Hum Reprod* 1992; 7: 453-457.
9. Rebar R, Judd HL, Yen SSC, Vanderverg O, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57: 1320-1329.
10. Khan CR, Flier JS, Bar RS, Archal JA, Gorden P. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-745.
11. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113-116.
12. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 18: 774-800.
13. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 111-122.
14. Swanson M, Saverbrie EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 219-222.
15. Adams J, Franks S, Polson DW, Masson HD, Abdulwahid N, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985; 2: 1375-1378.
16. Franks S. Factores genéticos en la etiología del síndrome de los ovarios poliquísticos. En: Homburg R, editor. Ovario poliquístico. Madrid: Panamericana, 1998; Pellicer A, Simón C, editores. Cuadernos de Medicina Reproductiva 1998; 4: 45-58.
17. Tejerizo López LC, García Sánchez A, García Sánchez MH, Tejerizo García A, Moro Egido J. Hiperandrogenismos: etiología. *Cienc Ginecol* 2000; 4: 7-20.
18. Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 386-399.
19. Guzick D. Polycystic ovary syndrome: symptomatology, pathophysiology, and epidemiology. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 589-593.
20. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Gussnyé M, Saenger OP et al. Source localization of androgen excess in

- adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1978-1984.
21. Ibáñez L, Potau N, Carrascosa A. Hiperandrogenismo. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, editores. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Madrid: Edimsa, 1995; 763-778.
 22. Creatsas G, Loutradis D, Deligeoroglu E, Goumalatsos N. Valutazione e trattamento delle adolescenti con oligomenorrea. *Gin Ing Adolesc* 1988; 4: 99-105.
 23. Cristman GM, Randolph JF, Kelch RP, Marshall JC. Reduction of gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in associated with subsequent selective follicle-stimulating hormone secretion in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1278-1285.
 24. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30: 459-470.
 25. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30: 470-477.
 26. Tejerizo-López LC, Pérez-Escanilla JA, Corredera Moro F, Teijelo Deiros AL, Moro Egido J, Sánchez Sánchez MM et al. Hiperandrogenismo, insulinorresistencia e hiperinsulinismo. *Cienc Ginecol* 2000; 4: 40-58.
 27. Nesler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Human Reprod* 1997; 12 (Supl 1): 53-62.
 28. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green O, Dobransky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257-1266.
 29. Willis D, Mason H, Gillings-Smith C, Franks S. Modulation by insulin by follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 302-309.
 30. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942-947.
 31. Bierman EL, Glomset JA. Trastornos del metabolismo de los lípidos. En: Wilson JD, Foster DW, editores. Endocrinología. Buenos Aires; Panamericana, 1989; 1578-1620.
 32. Soler Argilaga C. Lipoproteínas plasmáticas. Consideraciones fisicoquímicas y metabólicas. En: Carmena R, editor. Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento. Barcelona: Doyma, 1990; 1-15.
 33. Libby P. Atherosclerosis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. Principios de medicina interna. I. (14.^a ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 153-643.
 34. Ginsberg HN, Goldberg IJ. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martín JB, Kasper DL et al, editores. Principios de medicina interna. II. (14.^a ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 243-244.
 35. Hunninghake D, editor. Lipid disorders. *Med Clin North Am* 1994; 78.
 36. Schafer EJ, Levy RI. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med* 1985; 312: 1300-1310.
 37. Grundy SM. Cholesterol metabolism in man. *West J Med* 1978; 128: 13-25.
 38. Schonfeld O. Disorders of lipid transport. Update 1983. *Cardiovasc Dis* 1983; 26: 89-108.
 39. Segura R. Composición y estructura de las lipoproteínas. En: Soler Argilaga C, editor. Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria. Barcelona: MCR, 1988; 29-70.
 40. Wild RA. Metabolismo de lípidos e hiperandrogenismo. *Gin Obst Gin. México: Interamericana*, 1991; 34: 829-835.
 41. Tejerizo LC, Doyague MJ, Velasco MJ, García Iglesias A, Hernández J, Cabezas M et al. Esteroides sexuales, lípidos y lipoproteínas. Riesgo cardiovascular. *Prog Obst Gin* 1992; 35: 401-420.
 42. Tejerizo LC, Lanchares JL, García Iglesias A, Hernández Hernández J, García Sánchez MH, Redondo JD. Andrógenos y perfil lipídico. *Clin Invest Gin Obstet* 1993; 20: 455-469.
 43. Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickman MS, Chin HP, Azen SP. Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts. *Circulation* 1990; 81: 470-476.
 44. Alaupovic P, Blankenhorn DH. Characterization of potentially atherogenic triglyceride-rich lipoprotein particles. *Clin Wochensher* 1990; 69: 38-45.
 45. Guinot M, Gómez Gerique J, Montañes Bermúdez R, Cabero A, Calaf J. Perfil lipídico en el síndrome de ovarios poliquísticos. 1. Efectos de la supresión ovárica con buserelin. *Endocrinología* 1989; 36: 61-69.
 46. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lepidus L, Orden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study a women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 599-604.
 47. Conway PS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 119-125.
 48. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Deter K, Weimer K et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 821-826.
 49. Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1996; 14: 45-49.
 50. Tejerizo-López LC, Moro J, Sánchez MM, García RM, Teijelo AI, Tejerizo García A et al. Síndrome de ovarios poliquísticos y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Gin Obst* 2000; 27: 80-90.
 51. Ferriman D, Gallway JD. Clinical assessment of body hair women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 24: 1440-1448.
 52. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986; 9: 102-121.
 53. Yen H, Futterweit W, Thornton J. Polycystic ovarian disease: us feature in 104 patients. *Radiology* 1987; 163: 111-116.
 54. Ardaens Y, Robert Y, Lemaître L, Fossati P, Dewailly P. Polycystic ovarian disease: contribution of vaginal endosonography and reassessment of ultrasonic diagnosis. *Fertil Steril* 1991; 55: 1062-1068.
 55. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WC, Fauser BC. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology* 1992; 183: 421-423.
 56. Fox R, Corrigan R, Okada S, Abu Musa A, Yoshino K, Kiato M. Morphological assessment of polycystic ovary using transvaginal ultrasound. *Hum Reprod* 1993; 8: 844-849.
 57. Creatsas G, Hassan E, Deligloroglu E, Tolis A, Aravantis D. Treatment of polycystic ovarian disease during adolescence with ethinylestradiol/ciproterone acetate versus a Dr-Tr-6-LHRH analog. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 42: 147-153.
 58. Botella M, Bretón L, Palacio E, Rodríguez P. Ovarios poliquísticos. En: Moreno Esteban B, Gargallo Fernández MA, Lórex de la Torre M, editores. Diagnóstico y trata-

- miento en endocrinología. Madrid: Díaz de Santos, 1994; 403-408.
59. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Kyei-Mensah R, Jacobs HS, Tan SI. Ovarian stromal bloodflow changes in women with polycystic ovaries. A possible new marker for ultrasound diagnosis? *Human Reprod* 1995; 10: 1992-1996.
 60. Bermejo A, Sánchez Martín P. Aportación de la ecografía al síndrome de ovarios poliquísticos. *Prog Diagn Prenat* 1999; 11: 449-460.
 61. Salas Salvadó J, Trallero Carañas R. Nutrición. En: Farreras Valenti P, Rozman C, editores. *Medicina interna II* (13.ª ed.). Madrid: Harcourt Brace, 1997; 1973-2005.
 62. Bray GA. Obesidad. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna. J* (14.ª ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 515-524.
 63. Bray GA. Clasificación y valoración de las obesidades. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1989; 1: 191-218.
 64. Durán García S. Obesidad. En: Miralles JM, De Leiva A, editores. *Endocrinología y nutrición*. Salamanca: Ediciones Universidad, 1996; 255-273.
 65. Rosner WI. Sex-hormone-binding globulin saturation analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 983-988.
 66. Ibáñez Toda I, Potau N. Hiperandrogenismos ováricos peripuberales. En: Calaf J, editor. *Hiperandrogenismos*. Madrid: Panamericana, 1996; Pellicer A, Simón C, editores. *Cuadernos de Medicina Reproductiva*. 1996; 2: 11-28.
 67. New MI, Lorenze F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfeld SE, Pollack A et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 320-326.
 68. Rodríguez Espinoza J, Calaf Alsina J. Estrategias para el escrutinio de formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de $P_{450}C_{21}$ en mujeres hiperandrogénicas. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 645-651.
 69. Rodríguez Espinosa J. Hiperandrogenismo. Diagnóstico bioquímico. En: Calaf J, editor. *Hiperandrogenismos*. Madrid: Panamericana, 1996. Pellicer A, Simon C, editores. *Cuadernos de Medicina Reproductiva*. 1996; 2: 99-116.
 70. Audí Parera L, Granada Ybern ML. Recomendaciones para la exploración hormonal del hirsutismo. *Quim Clin* 1996; 15: 450-455.
 71. Gómez Gerique JA, Rodríguez JM. Determinación de colesterol de HDL mediante métodos de precipitación. Estudio de los posibles factores que pudieran modificar el resultado final en cada uno de ellos. *Quim Clin* 1984; 3: 249-261.
 72. Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration without use of the preparative ultracentrifugation. *Clin Chem* 1972; 18: 499-509.
 73. Padrón Durán RS, Fernández GM, Mas Díaz J, González R, Seuc JOA. Insulinorresistencia e hiperinsulinismo en mujeres con hiperandrogenismo. *Endocrinología* 1996; 43: 332-336.
 74. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73: 150-156.
 75. Kahn R. Consensus development conference on insulin resistance (American Diabetes Association). *Diabetes Care* 1998; 21: 319-314.
 76. Legro RS, Finegold D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2694-2698.
 77. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280: 1843-1848.
 78. Wilson PF, D'Agostino RB, Levy D, Belaner AM, Silbershatx H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
 79. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes (position paper). *Diabetes Care* 1999; 22 (Supl 1): 520-523.
 80. Schafer EJ. Hyperlipoproteinemias and other lipoprotein disorders. En: Becker KL, editor. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Filadelfia: JB Lippincott, 1990; 1229-1249.
 81. Henzl MR. Hormonas anticonceptivas y su uso clínico. En: Yen SSC, Jaffe RB, editores. *Endocrinología de la reproducción. Fisiología, fisiopatología y manejo clínico*. Buenos Aires: Panamericana, 1993; 833-855.
 82. Rittmaster RS. Hiperandrogenismo. En: Copeland U, Jarell JF, McGregor JA, editores. *Ginecología*. Buenos Aires: Panamericana, 1994; 405: 437.
 83. Illinwoeth DR, Duell PB, Connor WE. Disorders of lipid metabolism. En: Felig P, Baxter JD, Forman LA, editores. *Endocrinology metabolism* (3.ª ed.). Nueva York: McGraw-Hill, 1995; 1315-1403.
 84. Cano Sánchez A. Repercusiones metabólicas del hiperandrogenismo. En: Calaf J, editor. *Hiperandrogenismos*. Madrid: Panamericana, 1996. Pellicer A, Simon C, editores. *Cuadernos de Reproducción Humana*. 1996; 2: 117-136.
 85. Mauvais-Jarvis P, Leconte P. Ovarios poliquísticos. En: Mauvais-Jarvis P, Sitruk-Ware R, Labrie F, editores. *Medicina de la reproducción. Ginecología endocrinológica*. Barcelona: Toray 1985; 312-323.
 86. Mowszowicz I. Hirsutismo. En: Mauvais-Jarvis P, Sitruk-Ware R, Labrie F, editores. *Medicina de la reproducción. Ginecología endocrinológica*. Barcelona: Toray, 1985; 353-372.
 87. Yen SSC. Anovulación crónica causada por trastornos endocrinos periféricos. En: Yen SSC, Jaffe RB, editores. *Endocrinología de la reproducción. Fisiología, fisiopatología y manejo clínico*. Buenos Aires: Panamericana, 1993; 603-657.
 88. Hammond GI. Molecular properties of corticosteroid binding and the sex-steroid proteins. *Endocr Rev* 1990; 11: 65-79.
 89. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocr Rev* 1990; 2: 80-91.
 90. Goldzicher JW. Polycystic ovarian diseases. *Fertil Steril* 1981; 35: 371-394.
 91. Mendel CM: The free hormone hypothesis a physiological based mathematical model. *Endocr Rev* 1989; 10: 232-274.
 92. Fox R, Corrigan E, Thomas PA, Gull MG. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligomenorrhea: predictive power of endocrine test. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 127-131.
 93. Vidal Puig A, Muñoz Torres M, Escobar Jiménez F. Hiperinsulinemia en los estados de hiperandrogenismos. *Endocrinología* 1992; 39: 13-16.
 94. Espinós Gómez JJ, Calaf i Alsina J. Hiperandrogenismo, hiperinsulinismo e insulinorresistencia en el síndrome de ovarios poliquísticos. En: Calaf J, editor. *Hiperandrogenismos*. Madrid: Panamericana, 1996; Pellicer A, Simon C, editores. *Cuadernos de Medicina Reproductiva*. 1996; 2: 2948.

95. Conway GS. Resistencia a la insulina y obesidad en el síndrome de los ovarios poliquísticos. En: Homburg R, editor. Ovario poliquístico. Madrid: Panamericana, 1998; Pellicer A, Simon C, editores. Cuadernos de Medicina Reproductiva. 1998; 4: 121-132.
96. Birdsall M. Secuelas a largo plazo relacionadas con el síndrome de los ovarios poliquísticos. En: Homburg R, editor. ovario poliquístico. Madrid Panamericana, 1998; Pellicer A, Simon C, editores. Cuadernos de Medicina Reproductiva. 1998; 4: 239-249.
97. Tejerizo-López LC, Teijelo AL, Sánchez-Sánchez MM, García Robles RM, Moro J, Pérez-Escanilla JA et al. Hiperandrogenismos femeninos. Insulinorresistencia e hiperinsulinismo. Clin Invest Gin Obst 2000; 27: 266-275.
98. Wild RA, Grubb B, Hart A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical sings of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. Fertil Steril 1990; 54: 255-260.
99. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irja K, Huhtaniemi J. Clinical features and circulating gonadotrophin, insulin and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1991; 53: 1057-1061.
100. Tejerizo LC, Lanchares JL, Velasco MJ, Doyague MJ, Luna S, García Iglesias A et al. Síndrome de ovarios poliquísticos: niveles plasmáticos de andrógenos, insulina, gonadotropinas y sus correlaciones. Clin Invest Gin Obst 1993; 20: 388-399.
101. Tejerizo LC, García A, Luna S, Doyague MJ, Hernández J, Lanchares JL. Síndrome de ovarios poliquísticos: análisis de las correlaciones entre niveles de andrógenos e insulina. Prog Obstet Ginecol 1993; 36: 342-345.
102. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with and alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem 1989; 6: 24-27.
103. Toscano V, Bianchi P, Balducci R, Guglielmi R, Mangiantini A, Lubrano C et al. Lack of lineal relationship between hyperinsulinemia and hyperandrogenism. Clin Endocrinol 1992; 36: 197-202.
104. Tejerizo López LC, Lanchares Pérez JL, García Iglesias A. Síndrome de ovarios poliquísticos. Hiperandrogenismo e hiperinsulinemia. Toko Gin Pract 1993; 52: 319-327.
105. Garner R. The impact of obesity reproductive function. Semin Reprod Endocrinol 1990; 8: 32-43.
106. Foster DW. Diabetes Mellitus. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kaser DL et al, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. II (14.ª ed.). Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1998; 2341-2365.
107. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoproteins abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1191-1197.
108. Barbieri RL. Polycystic ovarian disease. Am J Med 1991; 42: 199-204.
109. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome Clin Endocrinol 1992; 37: 119-125.
110. Birdsall M, Farquhar CM, White H. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. Ann Intern Med 1997; 126: 32-35.
111. Pierpoint T, McKeigue PM, Issacs AJ, Wild SH, Jacobs NS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. J Clin Epidemiol 1998; 51: 581-586.
112. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, Ginsburg J. Cardiac flow velocity in women with the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1995; 43: 677-681.
113. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1224-1229.
114. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard M, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction [resumen]. Diabetes 1998; 47 (Supl 1): 309.
115. Vidal-Puig A, Muñoz Torres M, Jodar-Gimeno E, García-Calvente C, Lardelli P, Ruiz-Requena ME et al. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome: relationship to clinical and hormonal factors. Clin Invest 1994; 72: 853-857.
116. Wild RA. Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. Semin Reprod Endocrinol 1997; 15: 105-110.
117. Graf MJ, Richards CJ, Brown V, Meissner L, Dunaif A. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. Clin Endocrinol 1990; 33: 119-131.
118. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
119. Holte J, Gennarelli G, Berne C. Elevated blood pressure in women with polycystic ovary syndrome -a sign of a prehypertensive state? J Hyperte 1995; 11: 23-28.
120. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of group of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and for hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 499-507.
121. Slowinska-Szrednicka J, Zgliczynski S, Wierzbicki M, Szendicki M, Stopinska-Gluszak U, Zgliczynski W et al. The role hyperinsulinemia in the development of lipid disturbances in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 1991; 14: 569-575.
122. 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: 141-146.
123. Campbell P, Gerich J. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1114-1118.
124. Rittmaster RS, Deshwal N, Lehman L. The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1295-1300.
125. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989; 38: 1165-1174.
126. Garg A. Dyslipoproteinemia and diabetes (review). Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 613-625.
127. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Menopause and heart disease. A review. Ann NY Acad Sci 1990; 592: 193-203.
128. Skouby SO, Andersen LF. Estrógenos, gestágenos y glucosa. Metabolismo en mujeres post-menopáusicas. En: Cabero Roura A, editor. Post-menopausia y enfermedad cardiovascular. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1998; 85-92.
129. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. Physiol Rev 1995; 75: 473-486.
130. Dean JD, Jones CJH, Hutchinson J, Peters JR, Henderson AH. Hyperinsulinemia and microvascular angina. Lancet 1991; 337: 456-457.

131. Figuerola D, Reynals E. Diabetes mellitus. En: Farreras Valente P, Rozman C, editores. Medicina interna. II (13.^a ed.). Madrid: Harcourt Brace, 1997; 1933-1969.
132. Toscano V, Bianchi P, Barducci R, Guglielmi R, Mangiantini A, Lubrano C et al. Lack of linear relationship between hyperinsulinemia and hyperandrogenism. Clin Endocrinol 1992; 36: 197-202.
133. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. Am J Med 1995; 98: 275-325.
134. Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Ronsisvalle E, Guido M et al. Impact of insulin and body mass index on metabolism and endocrine variables in polycystic ovary syndrome. Metabolism 1999; 48: 167-172.
135. Wilson PF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-1847.
136. Khan R. Consensus development conference on insulin resistance (American Diabetes Association). Diabetes Care 1998; 21: 3104.
137. Parra A, Ramírez A, Espinosa M. Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. Rev Invest Clin 1994; 46: 363-368.
138. Legro RS, Finegold D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2694-2698.
139. Ruige JB, Assendelf WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk cardiovascular disease– a meta-analysis. Circulation 1998; 97: 996-1001.