



Trabajo original

Síndrome de ovario poliquístico: fenotipos y enfermedad cardiovascular



Juan Manuel Gamez^{a,*}, Giselle Abruzzese^b, Gloria Cerrone^c, Gustavo Lioy^d, Eduardo Mormandi^a, Patricia Otero^a, Susana Belli^a, Oscar Levalle^a, Mabel Graffigna^a y Alicia Motta^b

^a División de Endocrinología, Hospital Carlos Durand, Buenos Aires, Argentina

^b Laboratorio de Fisiopatología Ovárica, Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c Cátedra de Genética, Departamento de Microbiología, Inmunología y Biotecnología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires e Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (CONICET-UBA), Buenos Aires, Argentina

^d División Ginecología, Hospital Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de abril de 2016

Aceptado el 1 de agosto de 2016

On-line el 13 de diciembre de 2016

Palabras clave:

Hiperandrogenismo

Síndrome de ovario poliquístico

Insulinorresistencia

Riesgo cardiovascular

Síndrome metabólico

RESUMEN

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una endocrinopatía que afecta a mujeres en edad reproductiva, frecuentemente asociado a insulinorresistencia (IR) y riesgo cardiovascular (RCV). El criterio de Rotterdam distingue 4 fenotipos: 3 presentan hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico (HA) y uno es normo-androgénico (NHA). Por ser un síndrome heterogéneo, es necesario identificar a las pacientes con mayor RCV. Dos nuevos marcadores han sido propuestos para evaluarlo: el índice de adiposidad abdominal (VAI) y el producto de acumulación lipídica (LAP).

Objetivo: Evaluar los marcadores LAP y VAI como predictores de IR y su correlación con los parámetros de RCV en relación con los fenotipos SOP.

Metodología: Se estudió a 130 pacientes con SOP entre 18 y 36 años, clasificadas en 2 grupos: HA y NHA según la presencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico. Se evaluaron parámetros de RCV según ATP III: circunferencia de cintura (CC), glucemia, HDL, triglicéridos (TG) y presión arterial. Se calcularon: $LAP = (CC [cm] - 58) * TG [mmol/l]$ y $VAI = (CC [cm] / [36,58 + (1,89 * IMC [kg/m^2])]) * [TG [mg/dl] / 0,81] * [1,52 / HDL-c [mg/dl]]$. Se realizaron curvas ROC/área bajo la curva para establecer valores de corte de LAP y VAI para la identificación de IR, análisis de correlación con parámetros de RCV y de las diferencias entre fenotipos, tomando como significativo $p < 0,05$.

Resultados: Los valores de corte establecidos para definir IR fueron de 14,02 para LAP (especificidad: 93,22%; sensibilidad: 93,94%) y de 2,17 para VAI (especificidad: 91,38%; sensibilidad:

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanmgamez@gmail.com (J.M. Gamez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.11.004>

0326-4610/© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

87,88). Dichos marcadores correlacionaron con marcadores de IR (HOMA-IR, QUICKI e índice glucosa/insulina) y presentaron una correlación positiva con TG, CC y negativa con HDL. El análisis entre fenotipos no reveló diferencias en la presencia de SM, IR o factores de RCV. **Conclusión:** LAP y VAI serían buenos predictores de IR y RCV asociado en pacientes jóvenes con SOP. El análisis de los parámetros entre fenotipos HA y NHA indica que ambos presentan similar riesgo metabólico y de desarrollar enfermedad cardiovascular.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Polycystic ovary syndrome: Phenotypes and cardiovascular disease

A B S T R A C T

Keywords:

Hyperandrogenism
Polycystic ovary syndrome
Insulin resistance
Cardiovascular risk
Metabolic syndrome

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder affecting women of reproductive age. It is associated with insulin resistance (IR) and high cardiovascular risk (CVR). According to the Rotterdam consensus, four PCOS phenotypes could be established: three with clinical and/or biochemical hyperandrogenism (HA), and one non-hyperandrogenic (NHA). It is necessary to identify which of these patients are at risk of metabolic disturbances and CVR. Two indexes: lipid accumulation product (LAP) and visceral adiposity index (VAI) have been suggested as reliable markers of IR and CVR in PCOS. **Objective:** The present study aims to assess the reliability of LAP and VAI as IR markers in a young local population of PCOS patients. Their association with CVR parameters is also evaluated.

Methodology: LAP and VAI were calculated in 130 PCOS patients. The PCOS patients were divided in two groups as HA and NHA, taking into account the signs of hyperandrogenism (clinical or biochemical). An evaluation was also made of the metabolic and anthropometric characteristics of the population and their association with CVR and IR.

Results: Both LAP and VAI showed to be effective markers to assess CVR and IR in these PCOS women (cutoff values: LAP: 14.02 (sensitivity: 93.94% specificity: 93.22%) VAI: 2.17 (sensitivity: 87.88% specificity: 91.38%). There was a positive correlation of both markers with abdominal circumference and triglycerides (TG), and negative with HDL-cholesterol. The risk of IR and metabolic disturbances was similar in both phenotypes (NHA versus HA).

Conclusion: Our data show that both LAP and VAI are representative markers for assessing IR and associated CVR in PCOS patients. These results also suggest that the NHA phenotype in the population studied shows the same risk of metabolic disturbances and cardiovascular disease when compared to HA phenotypes.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en la mujer en edad reproductiva, de etiología incierta y presentación clínica heterogénea¹. El SOP es una de las principales causas de infertilidad ovárica femenina y asimismo se encuentra asociado a distintos desórdenes metabólicos como el síndrome metabólico (SM), obesidad, dislipidemia, insulinoresistencia (IR) y riesgo cardiovascular (RCV) aumentado²⁻⁵. Por lo tanto, las pacientes con SOP tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (ECV), entre otras patologías endocrino-metabólicas⁶.

Debido a su heterogeneidad fenotípica, el diagnóstico de SOP es complejo. Según el consenso de Rotterdam¹ (2003), el SOP puede ser diagnosticado en pacientes que presentan al

menos 2 de los siguientes criterios: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo o amenorrea (OA) y morfología de ovarios poliquísticos (MOP), dando origen a 4 fenotipos. Fenotipo A: OA, hiperandrogenismo y MOP; fenotipo B: OA e hiperandrogenismo; fenotipo C: hiperandrogenismo y MOP, y fenotipo D: OA y MOP. Este último fenotipo es normo-androgénico (fenotipo no hiperandrogénico o NHA) y no ha sido considerado en los otros 2 consensos descriptos para el diagnóstico de SOP (NIH 1990 y AES 2006)⁷. Aun es controvertido si dicho fenotipo presenta la misma etiopatogenia que los otros fenotipos y, por lo tanto, si debería formar parte del SOP^{8,9}.

Debido a su alta incidencia en la población femenina y su asociación con desórdenes metabólicos, el SOP es de gran interés en la clínica. En Latinoamérica, la ECV es una de las principales causas de muerte^{10,11}. En nuestro país, la Organización Mundial de la Salud ha relevado que la ECV representa

un 35% de las causas de muerte, siendo la principal causa al compararse con muertes por cáncer, enfermedades respiratorias e infecciosas, entre otras (informe Ministerio de Salud de la Nación, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2015)¹². Debido a que el SOP se encuentra asociado a factores de RCV y, dado que la heterogeneidad del síndrome representa un motivo de controversia a la hora de establecer si todas las pacientes presentan igual riesgo, es de particular interés detectar qué fenotipos se encuentran más afectados.

Actualmente, se reconoce la IR como un factor independiente de riesgo para desarrollar ECV. Por lo tanto, investigar su presencia en una población de mujeres que habitualmente consulta a edades tempranas puede facilitar la aplicación de terapias preventivas que disminuyan en el futuro el desarrollo de patologías cardiovasculares¹³.

El método de mayor exactitud para evaluar IR es el clamp euglicémico-hiperinsulinémico desarrollado por DeFronzo et al. en 1979¹⁴, pero no se lo utiliza en la práctica clínica cotidiana por su elevado costo y lo engorroso de su realización. Recientemente, han surgido índices alternativos para identificar IR como herramientas de gran interés, eficientes y de bajo costo para el sistema de salud. Entre ellas, el producto de acumulación lipídica, lipid accumulation product (LAP)¹⁵, y el índice de adiposidad visceral, visceral adiposity index (VAI)^{16,17}, según sus siglas en inglés, surgieron como marcadores confiables de IR y RCV en la población general y también en distintas poblaciones de pacientes SOP, pese a que los valores de corte dependían de la población evaluada^{13,18-25}. Tanto LAP como VAI son modelos matemáticos que involucran parámetros antropométricos y metabólicos: circunferencia de cintura (CC) y triglicéridos (TG) en el caso de LAP e índice de masa corporal (IMC), CC, TG y HDL en el caso de VAI, resultando en marcadores sensibles de la cantidad de grasa visceral y del estado de la función adipocitaria¹⁵⁻¹⁸. La grasa de distribución central se encuentra ligada a IR, como también a otras anormalidades metabólicas, desempeñando un papel importante en la modulación del RCV. Las pacientes con SOP suelen presentar patrones de distribución de grasa alterados, siendo prevalente la grasa de distribución central con un patrón androgénico¹⁸, por lo que el uso de marcadores que contemplen dichas perturbaciones del sistema adipocitario sería de gran interés.

El objetivo del presente estudio fue evaluar, en una población local de pacientes con SOP, los marcadores LAP y VAI como predictores de IR y correlacionarlos con los parámetros de RCV en relación con la presencia de fenotipos hiperandrogénicos.

Materiales y métodos

Pacientes y criterios diagnósticos de síndrome de ovario poliquístico

Un total de 130 pacientes con SOP entre 18 y 36 años de edad fueron atendidas en la División Endocrinología del Hospital Durand (Ciudad Autónoma de Buenos Aires) y de la División Ginecología del Hospital Posadas (El Palomar, provincia de Buenos Aires) y reclutadas para el estudio entre los años 2012 y 2014. El diagnóstico de SOP fue establecido sobre la base de

los criterios de Rotterdam¹, que incluyen al menos 2 de los siguientes componentes: a) hiperandrogenismo clínico o bioquímico; b) MOP en ecografía transvaginal: al menos un ovario con 12 o más folículos de 2-9 mm y/o volumen ovárico mayor a 10 cm³, y c) disfunción ovulatoria definida por la presencia de OA. Se excluyó a pacientes portadoras de enfermedades hipofisarias, adrenales y ováricas, incluyendo hiperplasia suprarrenal congénita, tumores productores de andrógenos y síndrome de Cushing, así como también pacientes con historia de diabetes gestacional, enfermedades hepáticas e hiperprolactinemia. Las pacientes con SOP no estaban recibiendo, al menos hasta 2 meses antes de la extracción de sangre, terapia hormonal, fármacos que modifiquen la insulina u otros tratamientos que pudieran afectar al metabolismo o el eje gonadal. El exceso de andrógenos fue determinado por la presencia de hiperandrogenemia, midiendo la testosterona total, DHEA-S y/o $\Delta 4$ androstenediona o por la evidencia de clínica de hiperandrogenismo, determinada por la presencia de hirsutismo de acuerdo con el puntaje de Ferriman-Gallway modificado (FGm) > 8 o por la presencia de acné y/o alopecia androgénica. Las pacientes fueron clasificadas en fenotipo hiperandrogénico (HA), si presentaban signos de hiperandrogenismo, o en caso contrario, en fenotipo NHA. Las pacientes firmaron un consentimiento informado escrito que fue conducido de acuerdo con la declaración de Helsinki y el estudio fue aprobado por el comité local de revisión.

Procedimiento analítico

Se determinaron las medidas antropométricas de las pacientes. El IMC y el índice FGm fueron establecidos. La CC fue medida como la menor circunferencia del tronco. Las muestras fueron tomadas en ayunas a las 8 de la mañana, en fase folicular temprana, días 1-5 del ciclo menstrual en pacientes eumenorreicas u oligomenorreicas o en cualquier momento en pacientes amenorreicas. Se determinaron glucosa, insulina, TG, CT, HDL, LDL, perfil androgénico (incluyendo testosterona total, $\Delta 4$ androstenediona, DHEA-S, 17-hidroxiprogesterona, globulina ligadora de hormonas sexuales para diferenciar pacientes con HA y con NHA. Las determinaciones de glucosa, TG, CT, HDL y LDL fueron realizadas en un autoanalizador Cobas 8000 (Roche) y la insulina se determinó por quimioluminiscencia (Liaison, Diasorin), con coeficientes de variación intra e interensayo del 4,3 y el 11,6%, respectivamente. El perfil androgénico se determinó por inmunoensayos comerciales: testosterona total por quimioluminiscencia en (Access 2, Beckman-Coulter), androstenediona y 17-hidroxiprogesterona por radioinmunoensayo (RIA-CT, DIA Source), DHEA-S por (DPC) Immulite 1000, Siemens. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron del 3,93 y el 7,08% para testosterona total, el 9,5 y el 15% para DHEAS, el 4,5 y el 9,0% para androstenediona, y el 8,8% y el 19,2% para 17 hidroxiprogesterona.

Parámetros de riesgo cardiovascular e insulino-resistencia

Se calcularon $VAI = CC/36,58 + (1,89 \times IMC) \times TG/0,81 \times 1,52/HDL$ ^{16,17} y $LAP = (CC [cm] - 58) \times TG (nmol/l)$ ¹⁵ como marcadores tanto de IR como de RCV. La IR fue estimada en forma indirecta utilizando valores de glucemia e insuline-

mia en ayuno para calcular el modelo homeostático de IR (HOMA-IR: glucemia [mg/dl] × insulínemia [μ UI/ml]/450)²⁶, el índice de insulinosensibilidad QUICKI ($1/[\log \text{ insulínemia basal IU/ml} + \log \text{ glucemia basal mg/dl}]$)²⁷ y el índice glucemia/insulinemia (GLC/INS)²⁸. El índice HOMA-IR se utilizó como herramienta para evaluar el IR por su buena correlación con el clamp euglicémico²⁹ y se utilizó para calcular el mejor valor de corte para VAI y LAP. Se estudió la asociación entre estos índices y los diferentes parámetros de RCV descriptos por el ATP III para la evaluación de la presencia de SM³⁰: CC > 88 cm, glucemia \geq 110 mg/dl, HDL < 50 mg/dl, TG \geq 150 mg/dl, presión arterial sistólica/presión arterial diastólica > 130/85 mmHg³⁰.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico, según sea distribución normal o asimétrica, respectivamente. Se realizaron análisis de correlación para evaluar los parámetros de RCV con los marcadores LAP y VAI. El test de la chi al cuadrado y el estadístico de Fisher se utilizaron para ver la asociación entre variables categóricas. Los test de t de Student y Mann-Whitney se realizaron para evaluar diferencias entre fenotipos SOP. En los casos en que las variables no cumplían con los criterios de normalidad y homocedasticidad, se aplicó la transformación logarítmica con el fin de aplicar el test t de Student. En los casos en que esta transformación no logró el cumplimiento de los supuestos para la aplicación de la estadística paramétrica, se aplicó un tratamiento no paramétrico de los datos. Las variables son presentadas como valores medidos, sin transformación. El análisis de regresión múltiple se utilizó para ajustar las variables por edad e IMC debido a que ambos son parámetros conocidos como factores contribuyentes a RCV. Para evaluar la habilidad de VAI y LAP para estimar la presencia de IR en nuestra población, se construyeron curvas ROC y se determinó

el área bajo la curva (AUC). Para la construcción de las curvas se utilizó una población control normal (n = 88) de entre 18 y 36 años que no presentara ningún criterio diagnóstico de SOP y ninguno de los criterios de exclusión previamente descriptos. Se usó como referencia un valor de HOMA > 2,3 como corte para definir IR, que fue establecido en trabajos previos realizados con población argentina sana³¹. Se eligieron como valores de corte para LAP y VAI los que presentaban valores óptimos de sensibilidad y especificidad identificados como los que mantienen $(1 - \text{sensibilidad})^2 + (1 - \text{especificidad})^2$ al mínimo³². Los análisis fueron realizados usando el programa SPSS versión 14.0 Chicago, IL, EE. UU. Las curvas ROC/AUC fueron construidas con el programa InStat (GraphPad software, San Diego, CA, EE. UU.). Se tomaron como diferencias significativas $p < 0,05$.

Resultados

Los valores de corte establecidos para definir IR en pacientes con SOP utilizando curvas ROC fueron de 14,02 para LAP (especificidad: 93,22%, sensibilidad: 93,94%, valor predictivo positivo 71,43%, valor predictivo negativo: 76,47%, AUC: $0,9574 \pm 0,0019$, IC: 0,91-0,99) y de 2,17 para VAI (especificidad: 91,38%, sensibilidad: 87,88%, valor predictivo positivo: 74,65%, valor predictivo negativo 72,22%, AUC: $0,9613 \pm 0,017$ IC: 0,92-0,99) (fig. 1).

El análisis de correlación mostró que los marcadores propuestos correlacionan en forma positiva con el marcador de IR HOMA-IR (LAP: $r = 0,58$; VAI: $r = 0,5$) y en forma negativa con los marcadores de insulinosensibilidad: QUICKI (LAP: $r = -0,58$; VAI: $r = -0,5$) y GLU/INS (LAP: $r = -0,54$; VAI: $r = -0,45$), $p < 0,0001$ (tabla 1).

En cuanto a la correlación de VAI y LAP con los marcadores de RCV propuestos por el ATP III para evaluación del SM, fue positiva con TG y CC y negativa con HDL, $p < 0,05$ (tabla 1). El test de la chi al cuadrado reveló una asociación significativa

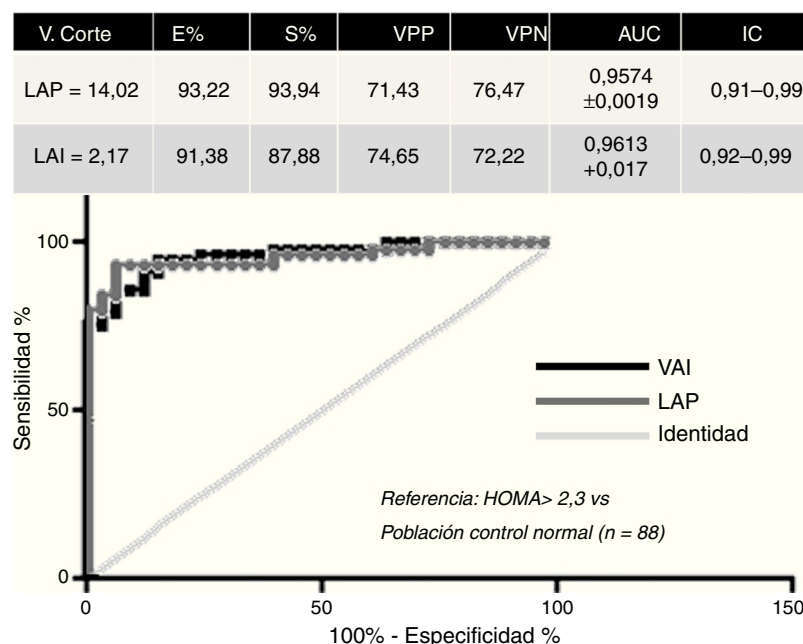


Figura 1 – Curvas ROC para LAP y VAI en pacientes con SOP.

Tabla 1 – Correlación entre LAP y VAI y marcadores de SM, IR y RCV

	LAP				VAI			
	Coeficientes no ajustados		Coeficientes ajustados por IMC y edad		Coeficientes no ajustados		Coeficientes ajustados por edad	
	R	P	r	P	r	p	R	p
CC	0,87	< 0,0001	0,62	< 0,0001	0,6	< 0,0001	0,6	< 0,0001
TAS	–	0,24	–	0,51	–	0,62	–	0,62
TAD	–	0,26	–	0,35	–	0,96	–	0,96
HDL-c	–0,59	< 0,0001	–0,38	0,001	–0,72	< 0,0001	–0,72	< 0,0001
TG	0,80	< 0,0001	0,79	< 0,0001	0,94	< 0,0001	0,93	< 0,0001
Glucosa	–	0,53	–	0,62	–	0,84	–	0,84
Glucosa/ insulina	–0,54	< 0,0001	–0,32	0,007	–0,45	< 0,0001	–0,44	< 0,0001
Quicki	–0,58	< 0,0001	–0,26	0,027	–0,5	< 0,0001	–0,42	< 0,0001
HOMA-IR	0,58	< 0,0001	0,26	0,03	0,5	< 0,0001	0,42	< 0,0001
LAP	–	–	–	–	0,89	< 0,0001	0,88	< 0,0001

LAP y VAI como marcadores asociados a riesgo cardiovascular e índices de homeostasis de glucosa e insulina. Coeficiente de correlación de Spearman (r) y p valor para modelos ajustados y no ajustados.

Tabla 2 – Análisis de la chi al cuadrado, medido por estadístico de Fisher, entre la presencia de valores de LAP y VAI por encima de los valores de corte establecidos y la presencia de cada uno de los parámetros de RCV propuestos por ATP III

	LAP > 14,02	p	VAI > 2,17	p
HDL-c < 50 mg/dl	92,73%	0,0018	94,34%	< 0,0001
TG ≥ 150 mg/dl	100,00%	0,0006	100,00%	0,0003
GLC ≥ 110 mg/dl	–	0,09	–	0,07
CC > 88 cm	100,00%	< 0,0001	94,92%	< 0,0001
PAS ≥ 85 mmHg	–	0,3	–	0,33
PAD ≥ 130 mmHg	–	0,62	–	0,25

Tabla 3 – Características clínicas y bioquímicas de las pacientes SOP analizadas según su fenotipo NHA o HA

	NHA (n=23)	HA (n=107)	p	p ^c
Edad (años)	26,11 ± 5,38	26,23 ± 5,38	0,93	–
IMC (kg/m ²)	28,77 ± 6,41	29,09 ± 7,56	0,85	–
Circunferencia cintura (cm)	92,31 ± 14,82	91,47 ± 18,74	0,27	0,33
Presión sistólica (mmHg) ^a	110 (100-120)	110 (100-120)	0,98	0,76
Presión diastólica (mmHg) ^a	70 (70-80)	70 (70-80)	0,98	0,76
CT (mg/dl)	180,78 ± 33,73	193,49 ± 40,57	0,22	0,31
HDL-c (mg/dl)	53,04 ± 14,15	48,82 ± 13,02	0,24	0,42
LDL-c (mg/dl)	111,81 ± 28,11	117,3 ± 32,78	0,53	0,89
TG (mg/dl)	98,38 ± 39,73	124,33 ± 87,64	0,06	0,59
Glucosa (mg/dl)	92,96 ± 18,21	92,57 ± 29,50	0,93	0,48
Insulina (mU/mL)	12,58 ± 7,97	14,03 ± 8,01	0,44	0,96
Glucosa/insulina	8,04 ± 3,54	10,85 ± 8,36	0,13	0,18
QUICKI	0,33 ± 0,03	0,34 ± 0,04	0,27	0,31
HOMA-IR	2,83 ± 1,46	3,22 ± 1,24	0,25	0,87
LAP [*]	36,34 (19,32-53,40)	41,85 (15,82-71,7)	0,60	0,92
VAI ^b	4,06 ± 2,14	5,96 ± 6,00	0,40	0,73

Los valores están expresados como media ± DE (test t de Student).

^a Mediana y rango intercuartiles 25-75 (test de Mann-Whitney).

^b VAI solo se ajustó por edad para evitar la colinealidad con el IMC debido a que dicho parámetro es parte de la ecuación.

^c p valor ajustado por EDAD e IMC (mediante regresión lineal múltiple) para NHA vs. HA.

entre la presencia de valores de LAP y VAI por encima de los valores de corte establecidos y la presencia de cada uno de los parámetros de RCV propuestos por el ATP III (tabla 2).

El análisis entre fenotipos HA y NHA no reveló diferencias significativas para la presencia de cada uno de los componentes del SM, IR o factores de RCV entre los mismos (tablas 3 y 4), incluso luego de ajustar por edad e IMC mediante análisis de regresión lineal múltiple.

Discusión

El SOP es una patología que afecta a la salud de la mujer, tanto desde el punto de vista reproductivo como metabólico. Debido al carácter multifactorial de su patogenia^{33,34}, es importante considerar en la clínica el agregado familiar, tanto de antecedentes de esta como de otras patologías asociadas. Asimismo, varios estudios han demostrado que las condi-

Tabla 4 – Análisis de la chi al cuadrado. IMC, porcentaje de síndrome metabólico y presencia de factores contribuyentes a RCV según ATP III en los fenotipos SOP (NHA vs. HA)

	NHA	HA	p
IMC (kg/m ²) >25	70%	60,95%	0,44
SM	27,78%	23,68%	0,72
HDL-c < 50 mg/dl	52,94%	61,64%	0,51
TG ≥ 150 mg/dl	16,67%	23,68%	0,52
GLC ≥ 110 mg/dl	15,00%	6,00%	0,16
CC > 88 cm	66,67%	58,23%	0,50
PAS ≥ 85 mmHg	11,76%	19,35%	0,47
PAD ≥ 130 mmHg	5,88%	11,29%	0,51

Análisis de la chi al cuadrado. Valores expresados en porcentajes referidos a cada fenotipo.

ciones ambientales durante el desarrollo embrionario, tanto como el estilo de vida postnatal, sobre todo aquel de los primeros años de vida, predisponen al desarrollo de fenotipos SOP^{35,36}. Debido a todo lo mencionado, es dificultoso el estudio del SOP y las comorbilidades asociadas, por lo que son necesarios estudios locales que permitan conocer la epidemiología y el estado actual particular de SOP en las poblaciones locales.

En Latinoamérica, y principalmente en Sudamérica, los principales factores contribuyentes a la ECV son: bajo HDL, presión arterial elevada y obesidad^{10,11}. Estos factores están presentes frecuentemente en mujeres con SOP³⁷⁻³⁹. Existe evidencia de que las pacientes con SOP jóvenes presentan aterosclerosis³⁸ y que la ECV se incrementa con la edad, independientemente de la presencia de otras patologías⁴⁰. En nuestro estudio, nos concentramos en mujeres en periodo reproductivo temprano (18 y 36 años) para poder identificar a mujeres jóvenes con SOP que presentan alto riesgo metabólico y CV. Nuestros resultados muestran que, independientemente del estado androgénico, las pacientes SOP locales presentan un alto porcentaje de sobrepeso y obesidad como así también de bajos niveles de HDL, junto con otras alteraciones predisponentes a ECV según el panel ATP III.

Existen pocos trabajos sobre desórdenes metabólicos en pacientes SOP latinoamericanas, siendo la mayoría realizados en pacientes caucásicas europeas o estadounidenses. Debido a que el origen étnico ha sido considerado como un factor contribuyente tanto para SOP como para RCV^{11,41}, hay que tener especial cuidado al comparar los resultados de poblaciones caucásicas con las locales. Asimismo, entre poblaciones latinoamericanas se presenta una gran diversidad en sus composiciones étnicas. Un estudio reciente que compara una población de mujeres con SOP de Argentina con una de Chile muestra que las alteraciones metabólicas son diferentes entre ambas, siendo más frecuentes los trastornos asociados a presión arterial en las pacientes argentinas respecto de las chilenas. Por otro lado, las pacientes chilenas presentaron mayor prevalencia de alteraciones metabólicas, dislipidemia y SM. Esto pone de relevancia la influencia de la constitución étnica pero también del estilo de vida incluyendo la situación económica y el estatus nutricional de las diferentes poblaciones⁴². De esta forma, al estudiar la predisposición a ECV se deben

tener en cuenta las problemáticas y factores de riesgo locales.

En nuestra población de pacientes con SOP, el fenotipo NHA presentó, aun en el análisis ajustado por edad e IMC, el mismo riesgo metabólico que el fenotipo HA. Estos datos revelan la importancia de utilizar los criterios de Rotterdam para el diagnóstico de SOP porque los mismos incluyen a este fenotipo. Como las mujeres NHA presentan el mismo RCV y los mismos desórdenes metabólicos que el fenotipo HA, la aplicación de otros criterios diagnósticos, como NIH (1990) y AES (2006)⁷⁻⁹, hubiera dejado de lado a estas pacientes para la prevención de RCV, como refirieron Amato et al.⁴³. Si bien una limitación de nuestro estudio es la falta de comparación con una población control, estos datos están en concordancia con lo que fue descrito para otra población argentina de la provincia de Córdoba donde el fenotipo NHA mostró una prevalencia de SM similar a los fenotipos HA⁴²; sin embargo, se están llevando a cabo más estudios. Estos resultados, en conjunto, resaltan la importancia de que el SOP debe ser considerado más allá de una condición hiperandrogénica e involucra a varios desórdenes metabólicos³⁴.

En este trabajo reportamos que tanto LAP como VAI serían buenos marcadores de RCV e IR en una población SOP de etnicidad mixta. Es interesante mencionar que las diferencias entre los valores de cortes comparado con otros estudios^{13,19,21,23} pueden deberse no solo a la diversidad étnica presente en nuestra población de estudio, sino también a la edad de las mujeres consideradas, ya que otros estudios contemplan un rango más amplio (hasta 45 años, lo que incluye mujeres en etapa perimenopáusica)^{13,19,21,23}.

En conclusión, nuestros datos muestran que en la población SOP joven, en edad reproductiva temprana, tanto VAI como LAP, son buenos marcadores que permiten evaluar IR y RCV asociado. El análisis de los parámetros metabólicos entre los fenotipos SOP (HA y NHA) indica que en nuestra población el RCV se presenta de forma independiente de la condición androgénica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

Juan Manuel Gamez y Giselle Abruzzese contribuyeron de igual manera al desarrollo del trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1929-35.
- Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stuckey BG. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: A comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23:2352-8.
- Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4842-8.
- Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2012;27:14-24.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45.
- Dunaif A, Fauser BC. Renaming PCOS—a two-state solution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4325-8.
- Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril.* 2010;94:2197-201.
- Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, Elorriaga N, Gutierrez L, Lanás F >ET-AL>. Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: A population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. *Int J Cardiol.* 2015;183:82-8.
- Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gomez LF, Perel P, Pichardo R, et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: A comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLoS One.* 2013;8:e54056.
- Ministerio de Salud de la Nación, I.N.d.E.y.C. Tercera Encuesta Nacional de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles, 2015.
- Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: A reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009;24:1726-31.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:E214-23.
- Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: A population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5:26.
- Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis.* 2011;10:183.
- Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010;33:920-2.
- Ahmadi A, Akbarzadeh M, Mohammadi F, Akbari M, Jafari B, Tolide-Ie HR. Anthropometric characteristics and dietary pattern of women with polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:672-6.
- Hosseinpanah F, Barzin M, Erfani H, Serahati S, Ramezani Tehrani F, Azizi F. Lipid accumulation product and insulin resistance in Iranian PCOS prevalence study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:52-7.
- Wehr E, Gruber HJ, Giuliani A, Moller R, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. The lipid accumulation product is associated with impaired glucose tolerance in PCOS women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E986-90.
- Oh JY, Sung YA, Lee HJ. The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:1690-4.
- Amato MC, Magistro A, Gambino G, Vesco R, Giordano C. Visceral adiposity index and DHEAS are useful markers of diabetes risk in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:79-88.
- Nascimento JX, Chein MB, de Sousa RM, Ferreira Ados S, Navarro PA, Brito LM. Importance of lipid accumulation product index as a marker of CVD risk in PCOS women. *Lipids Health Dis.* 2015;14:62.
- Godinjak A, Godinjak Z, Burekovic A, Surkovic I, Dizdarevic-Bostandzic A, Velija-Asimi Z. Insulin resistance and lipid accumulation product in correlation to body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Med Arch.* 2012;66:409-11.
- Ramezani Tehrani F, Minooe S, Azizi F. Comparison of various adiposity indexes in women with polycystic ovary syndrome and normo-ovulatory non-hirsute women: A population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:199-207.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann 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.
- Legro RS, Finegood 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;83:2694-8.
- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23:57-63.
- Lepor NE, Vogel RE, National Cholesterol Education Program Adult Treatment III. Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. *Rev Cardiovasc Med.* 2001;2:160-5.
- Graffigna MN, Litwak L, Abdala MM, Akel C, Aranda S, Gutt L, et al. Homa index in healthy subjects. Determinación del índice HOMA en sujetos presuntamente sanos. Estudio

- epidemiológico multicéntrico (resultados preliminares). *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2005;42:12-9.
32. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr*. 2007;96:644-7.
 33. Dasgupta S, Reddy BM. Present status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome. *J Postgrad Med*. 2008;54:115-25.
 34. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2038-49.
 35. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333:853-61.
 36. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome—a hypothesis. *J Endocrinol*. 2002;174:1-5.
 37. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids*. 2012;77:295-9.
 38. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric*. 2009;12 Suppl 1:22-5.
 39. Motta AB. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des*. 2012;18:2482-91.
 40. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: A prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99:1165-72.
 41. Zhao Y, Qiao J. Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013;78:755-60.
 42. Ladron de Guevara A, Fux-Otta C, Crisosto N, Szafryk de Mereshian P, Echiburu B, Iraci G, et al. Metabolic profile of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome in two Latin American populations. *Fertil Steril*. 2014;101:1732-9, e1-2.
 43. Amato MC, Verghi M, Galluzzo A, Giordano C. The oligomenorrhoic phenotypes of polycystic ovary syndrome are characterized by a high visceral adiposity index: A likely condition of cardiometabolic risk. *Hum Reprod*. 2011;26:1486-94.