

**Universidad de Alcalá**  
**Departamento de Medicina**

# **TESIS DOCTORAL**

**Prevalencia del síndrome del ovario poliquístico y de  
factores de riesgo cardiovascular en mujeres obesas  
premenopáusicas**

**Doctorando:** Francisco Álvarez Blasco.

**Director de tesis:** Héctor Francisco Escobar Morreale.

Madrid 2009



A Laura, Jaime y Patricia, por hacerme feliz.  
A mi abuela, padres, y hermanos, a los que debo todo.



## **Agradecimientos**

Este trabajo ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología del Hospital Ramón y Cajal, bajo la dirección del doctor Héctor Francisco Escobar Morreale.

Desearía mostrar mi más sincera gratitud a las siguientes personas:

A Héctor, por la enorme paciencia mostrada durante la realización de este proyecto y en especial, por haberme sabido guiar hasta aquí.

A Nacho, por haberme ofrecido su ayuda de manera incondicional y por haber supuesto siempre para mi un ejemplo a seguir.

A Manuel, por los gratos momentos que hemos disfrutado durante la realización de este trabajo, y sobre todo por su sincera amistad durante estos años.

A José Luis, por su simpatía, buen humor, y en especial, por su excelente docencia en una materia tan compleja y desconocida para mi como la genética molecular.

A Charo y Ángel, por su generosidad, sin la cual no habría dispuesto de tiempo libre para poder finalizar esta obra.

A Genoveva, M<sup>a</sup> Paz y Manuela, sin cuyo excelente y desinteresado apoyo técnico, habría sido imposible la realización de este trabajo.

A todo el equipo de enfermeras del servicio de Endocrinología y Nutrición, por su ayuda experimental, y en especial, por hacer siempre tan agradable el trabajo rutinario.

A Diana y Begoña, por su eficacia y facilitarme siempre su ayuda incondicional.

Y en general a cualquier persona que haya colaborado, directa o indirectamente, a la realización de este trabajo.



## ENGLISH ABSTRACT

### Background

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is probably the most common endocrine disorder in premenopausal women, presenting with an overall prevalence of 6.5 % in the Spanish population. PCOS is frequently associated with an impairment of quality of life and several cardiovascular risk factors, such as an increased risk of type 2 diabetes, dyslipidemia, and obesity, which is presented in more than half of women with this condition.

Although the primary defect of PCOS appears to consist of an increased androgen synthesis and secretion by ovarian theca cells, obesity and the hyperinsulinism that results from insulin resistance may play an important role in the pathogenesis of PCOS. Surprisingly, the actual prevalence of PCOS in otherwise unselected overweight and obese women remains unknown.

### Objectives

- 1) To estimate the prevalence of the polycystic ovary syndrome, of the metabolic syndrome and of other conditions related to cardiovascular risk, in unselected premenopausal women with overweight or obesity.
- 2) To determine the differences in factors related to the etiopathogenesis of obesity, among overweight or obese women presenting with or without the polycystic ovary syndrome.
- 3) To confirm the influence of the grade of obesity in the development of the polycystic ovary syndrome and of the metabolic disorders commonly associated with this syndrome.

### Material and methods

All the premenopausal women referred by their general physicians to the Department of Endocrinology of Hospital Universitario Ramón y Cajal for weight loss were prospectively evaluated. Women referred for any other reason, and those taking medications that might interfere with hormone profiles, were automatically excluded to avoid selection bias. The diagnosis of PCOS was made according to NICHD criteria. Patients and controls were submitted to a complete evaluation that included anthropometric, laboratory and hormonal measurements. Insulin sensitivity was

estimated by the composite insulin sensitivity index (ISI) derived from the glucose and insulin concentrations during a 75gr glucose oral tolerance test. The diagnosis of metabolic syndrome was established according to the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Diet composition was estimated by a modification of the semi-quantitative Harvard Service Food Frequency Questionnaire that has been validated in the Spanish population. Quality of life was evaluated by the SF-36 questionnaire and the Nottingham Health Profile questionnaire.

Data are expressed as means  $\pm$  SD. Logarithmic or square root transformation were applied to ensure normality as needed, and variables showing a normal distribution were submitted to a general linear model introducing the presence or absence of PCOS as independent variable, and age as a covariate to correct for a difference in this variable among patients and controls. The comparison of variables that remained skewed was analyzed by the Mann-Whitney U test. Discontinuous variables were analyzed by Pearson  $\chi^2$  or Fisher exact test.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Of a total of 113 consecutive women evaluated, 32 were diagnosed with PCOS for a 28% prevalence of this syndrome in overweight or obese women (95% confidence interval: 20% - 37% ). However, the prevalence of PCOS was not statistically different when considering the grade of obesity. The prevalence of the metabolic syndrome, hypertension, dyslipidemia and of abnormalities of glucose tolerance were similar in PCOS or control group, yet when considering the influence of the grade of obesity on the development of these conditions, we observed an increase of the prevalence in the subgroups with higher grades of obesity compared with the subgroup of overweight women.

With regards to diet composition, we did not observe any difference in the intake of either daily energy intake or of macro- or micronutrients, whereas the control group presented with a higher consumption of caffeine compared with PCOS women.

Quality of life was similar in both groups of patients, except for the emotional role, which was impaired in PCOS women. However, when considering the effect of the grade of obesity in quality of life, we observed poorer scores in several domains of quality of life in the groups with higher body mass index.



Finally, C-reactive protein and haptoglobin, considered as serum markers of chronic inflammation, were similar in PCOS and control group, but notably elevated in patients with a higher grades of obesity. On the contrary, serum ferritin concentration was elevated in PCOS patients, probably because of the compensatory hyperinsulinism related to insulin resistance in these women.

## **Conclusion**

To our best knowledge, our present study is the first addressing the prevalence of PCOS in unselected premenopausal overweight or obese women seeking advice for weight loss, showing a 5-fold increase with respect to the prevalence in lean women from the general population living in the same city (28% vs 6%, respectively).

The increased prevalence of PCOS was found in overweight and obese women, irrespective of the grade of obesity and independently from the presence or absence of the metabolic syndrome, suggesting that obesity and insulin resistance may be important contributors to the development of PCOS, but are not the major etiologic defects leading to this disorder. In contrast, the metabolic syndrome and classic cardiovascular risk factors were much more dependent on the grade of obesity, with an increase of their prevalence in women presenting with grade 2 or grade 3 obesity further suggesting that insulin resistance played an essential role in their development. To this regards, differences of dietary intake did not appear to be involved in the insulin resistant state characteristic of PCOS patients.

Obesity, but not PCOS, was related with the poorer quality of life observed in the women evaluated, yet PCOS women show an impairment in the emotional role scores that was independent of obesity.

Finally, serum markers of chronic inflammation were mainly dependent on the grade of obesity, except for a higher serum ferritin levels in PCOS women.

We may conclude that physicians treating overweight and obese patients should be aware of the high prevalence of PCOS among these women, and that screening for PCOS, at least by obtaining a detailed menstrual history and a careful clinical evaluation of hyperandrogenic symptoms, should be conducted routinely in order to diagnose PCOS and ameliorate the health burden distinctly associated with this prevalent disorder.



**ABREVIATURAS**

- ACOS: Anticonceptivos orales
- ACTH: Hormona adrenocorticotrófica
- AES: Androgen Excess Society
- AGLs: Ácidos grasos libres
- ATP-III: Adult Treatment Panel-III
- CEPT: Proteína transferidora de ésteres de colesterol
- Composite-ISI: Índice de sensibilidad insulínica compuesto
- DHEA-S: Sulfato de dehidroepiandrosterona
- DM: Diabetes mellitus
- FSH: Hormona folículo estimulante
- GH: Hormona de crecimiento
- GnRH: Hormona liberadora de gonadotrofinas
- HDL: Lipoproteínas de alta densidad
- HOMA: Homeostasis Model Assessment
- HTA: Hipertensión arterial
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular-1
- ICC: Índice cintura-cadera
- IDF: Internacional Diabetes Federation
- IGFBP: Proteína transportadora de factores de crecimiento similares a la insulina
- IGF-I: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I
- IGF-II: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo II
- IL-18: Interleuquina-18
- IL-6: Interleuquina-6
- IMC: Índice de masa corporal
- IRS: Sustrato del receptor de insulina
- JNC-7: Joint National Committee-7
- LDL: Lipoproteína de baja densidad
- LH: Hormona luteinizante
- LPH: Lipasa hepática
- LPL: Lipoprotein-lipasa
- MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial
- NHP: Perfil de Salud de Nottingham

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development

NO: Óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAI-1: Inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1

PCOSQ: Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire

PCR : Proteína C reactiva

PPAR- $\gamma$ : Receptor activado por el proliferador de peroxisomas tipo  $\gamma$

PTH: Parathormona

QUICKI: Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index

RI: Resistencia insulínica

RNA<sub>m</sub>: Ácido ribonucleico mensajero

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales

SOG: Sobrecarga oral de glucosa

SOP: Síndrome del ovario poliquístico

SRA: Sistema renina-angiotensina

TGS: Triglicéridos

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral- $\alpha$

sTNFR2: Receptor soluble tipo 2 del TNF- $\alpha$

tPA: Activador tisular del plasminógeno

VCAM-1: Molécula de adhesión vascular-1

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	19
<b>1. SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO</b>	19
1.1. Definición y prevalencia	19
1.2. Etiología	22
1.3. Fisiopatología	26
1.3.1. Alteraciones ováricas	26
1.3.2. Alteraciones suprarrenales	28
1.3.3. Alteraciones la secreción de gonadotropinas	29
1.3.4. Alteraciones en el eje somatotrofo	30
1.4. Manifestaciones clínicas	30
1.5. Diagnóstico	33
1.6. Tratamiento	34
1.6.1. Dieta y modificaciones en el estilo de vida	34
1.6.2. Fármacos sensibilizadores a la insulina	36
1.6.3. Anticonceptivos orales	38
1.6.4. Tratamientos alternativos	39
<b>2. PAPEL DE LA RESISTENCIA INSULÍNICA EN EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO</b>	41
2.1. Definición y métodos de determinación de la resistencia insulínica	41
2.2. Etiopatogenia de la resistencia insulínica en el síndrome del ovario poliquístico	43
2.3. Alteraciones hormonales derivadas de la resistencia insulínica	46
2.3.1. Insulina y ovario	47
2.3.2. Insulina y gonadotrofinas	47
2.3.3. Insulina e hígado	48
2.3.4. Insulina y suprarrenal	48
2.4. Alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia insulínica	49

<b>3. OBESIDAD</b>	51
3.1. Definición, epidemiología y etiología	51
3.2. El tejido adiposo como órgano endocrino	54
3.3. Complicaciones metabólicas de la obesidad	57
3.4. Tratamiento de la obesidad	59
3.4.1. Dieta y modificaciones del estilo de vida	59
3.4.2. Tratamiento farmacológico	61
3.4.3. Tratamiento quirúrgico	62
<b>4. SÍNDROME METABÓLICO</b>	62
4.1. Definición y prevalencia	62
4.2. Relación entre síndrome metabólico y síndrome del ovario poliquístico	65
4.2.1. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y síndrome del ovario poliquístico	66
4.2.2. Factores de riesgo cardiovascular no clásicos y síndrome del ovario poliquístico	67
<b>II. OBJETIVOS</b>	71
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	73
<b>1. DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	73
1.1. Participantes	73
1.2. Criterios diagnósticos del síndrome del ovario poliquístico	73
1.3. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico, diabetes mellitus, hipertensión y dislipemia	74
1.4. Consentimiento informado y aprobación del estudio	76
<b>2. SISTEMÁTICA Y METODOLOGÍA DE EVALUACIÓN</b>	76
2.1. Anamnesis, exploración física y valoración antropométrica	76
2.2. Pruebas analíticas y hormonales	77
2.3. Valoración de la ingesta alimentaria	79
2.4. Evaluación de la calidad de vida	79

<b>3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	80
<b>IV. RESULTADOS</b>	83
<b>1. EPIDEMIOLOGÍA</b>	83
1.1. Prevalencia del síndrome del ovario poliquístico en mujeres con sobrepeso u obesidad	83
1.2. Descripción de las pacientes diagnosticadas de síndrome del ovario poliquístico	85
1.2.1. Características clínicas, hormonales y metabólicas	85
1.2.2. Antecedentes familiares, personales y obstétricos	88
1.3. Prevalencia del síndrome metabólico	91
1.4. Prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado	93
1.5. Prevalencia de hipertensión arterial	93
1.6. Prevalencia de dislipemia	94
<b>2. DIFERENCIAS EN FACTORES RELACIONADOS CON LA ETIOPAPOGENIA DE LA OBESIDAD ENTRE PACIENTES OBESAS CON O SIN SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO</b>	97
2.1. Factores dietéticos y ejercicio físico	97
2.2. Calidad de vida	99
2.3. Resistencia insulínica e inflamación	104
<b>3. OBESIDAD Y SU IMPACTO EN LA APARICIÓN DE SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO Y OTRAS ALTERACIONES METABÓLICAS</b>	107
3.1. Síndrome del ovario poliquístico, síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular	107
3.2. Ejercicio físico	113
3.3. Calidad de vida	114
3.4. Resistencia insulínica e inflamación	121

<b>V. DISCUSIÓN</b>	123
<b>1. EL MODELO EXPERIMENTAL</b>	123
<b>2. CONSECUCIÓN DE LOS OBJETIVOS PLANTEADOS: OBJETIVO 1</b>	127
2.1. Prevalencia del síndrome del ovario poliquístico en mujeres con sobrepeso u obesidad	127
2.2. Prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con síndrome del ovario poliquístico	129
2.3. Prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en mujeres con síndrome del ovario poliquístico	131
2.4. Prevalencia de hipertensión en mujeres con síndrome del ovario poliquístico	133
2.5. Prevalencia de dislipemia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico	135
<b>3. CONSECUCIÓN DE LOS OBJETIVOS PLANTEADOS: OBJETIVO 2</b>	139
3.1. Factores dietéticos y ejercicio físico	139
3.2. Calidad de vida	144
3.3. Resistencia insulínica e inflamación	147
<b>4. CONSECUCIÓN DE LOS OBJETIVOS PLANTEADOS: OBJETIVO 3</b>	153
4.1. Obesidad y síndrome del ovario poliquístico	153
4.2. Obesidad y síndrome metabólico	154
4.3. Obesidad y factores de riesgo cardiovascular	156
4.4. Obesidad y calidad de vida	160
4.5. Resistencia insulínica e inflamación	162
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	167
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b>	169



<b>VIII. APÉNDICES</b>	203
<b>APÉNDICE 1.</b> Percentiles de la concentración de lípidos en la población española	203
<b>APÉNDICE 2.</b> Cuestionario de alimentación	205
<b>APÉNDICE 3.</b> Cuestionario de Salud SF-36	208
<b>APÉNDICE 4.</b> Cuestionario de Salud de Nottingham	219
<b>APÉNDICE 5.</b> Percentiles de las puntuaciones de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36, según la edad. Mujeres	221
<b>APÉNDICE 6.</b> Percentiles de las puntuaciones de la versión española del Perfil de Salud de Nottingham por grupos de edad en la población general	222
<b>APÉNDICE 7.</b> Requerimientos diarios recomendados de minerales, oligoelementos y vitaminas	223



## **I. INTRODUCCIÓN**

### **1. SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO**

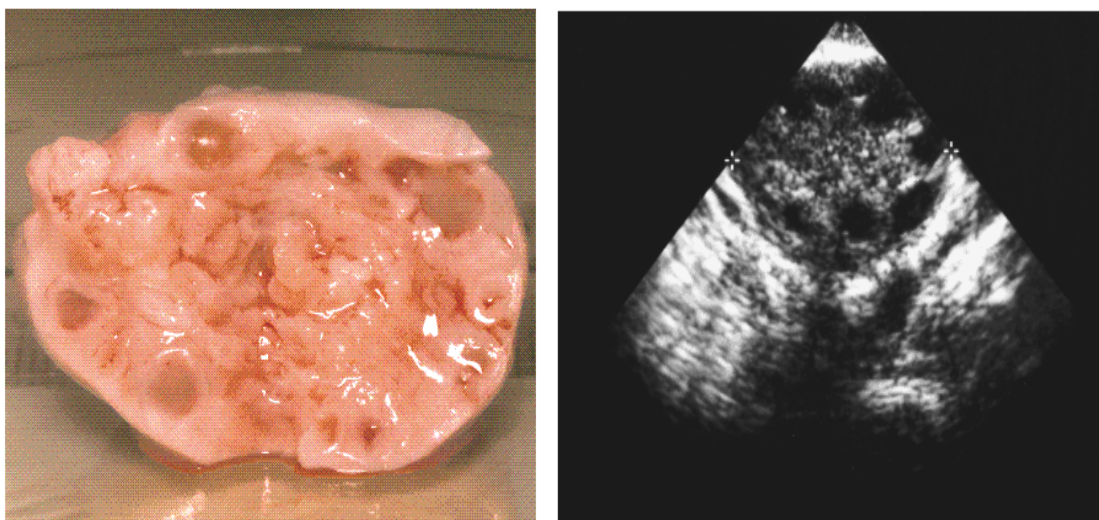
#### 1.1. Definición y prevalencia

La primera descripción del síndrome del ovario poliquístico (SOP) fue realizada por Stein y Leventhal en el año 1935, en la que presentaban a un grupo de pacientes caracterizado por la asociación clínica de amenorrea, hirsutismo y obesidad.<sup>1</sup> Desde un punto de vista anatomopatológico, los ovarios de estas pacientes presentaban una morfología poliquística y se caracterizaban por la existencia de hiperplasia tecal y del estroma, junto a múltiples folículos atrésicos subcapsulares.

Desde esta primera definición, el concepto de este síndrome ha sufrido diversas variaciones a lo largo de la historia, debido fundamentalmente al avance en las técnicas de determinación hormonal y de imagen. Así, con posterioridad, se requería para el diagnóstico la elevación plasmática de la hormona luteinizante (LH) y del cociente LH/FSH, siendo años más tarde necesaria la visualización mediante ecografía de múltiples quistes ováricos.<sup>2</sup> (Figuras 1 y 2)

Durante los últimos años, no ha existido unanimidad en relación al concepto del SOP. En la mayoría de los países han sido empleados los criterios establecidos en el año 1990 en la reunión del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD).<sup>3</sup> Según estos criterios, el diagnóstico de SOP viene definido por la existencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, oligo-ovulación, y por la exclusión de otras patologías como la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing y los tumores productores de andrógenos. La existencia de hiperandrogenismo clínico queda definida por la existencia en la exploración física de hirsutismo, acné o alopecia de patrón androgénico.

La expresión clínica más habitual de la oligo-ovulación es la existencia de oligomenorrea, es decir, la presencia de menos de 9 ciclos menstruales al año o la aparición de ciclos menstruales cada 36 o más días. La amenorrea también puede ser una manifestación clínica de las pacientes con anovulación, y se define por la ausencia de menstruación durante al menos 3 meses consecutivos.



**Figuras 1 y 2: Imagen macroscópica y ecográfica de la poliquistosis ovarica.**  
Adaptado de la referencia (2)

La diferencia fundamental en esta definición con las anteriores, reside en excluir como criterios diagnósticos la existencia de elevación de LH y la imagen ecográfica de poliquistosis ovárica. Las razones que propiciaron esta modificación fueron, por un lado, la característica secreción pulsátil que presenta la LH y que puede conducir a la existencia de concentraciones normales de esta hormona con frecuencia, y por otro, a que la imagen de poliquistosis ovárica es un hallazgo que aparece en otras patologías que cursan con hiperandrogenismo clínico o bioquímico, e incluso en mujeres con menstruaciones regulares.<sup>4</sup>

Sin embargo, estos criterios han sido revisados y modificados de forma reciente.<sup>5</sup> En el consenso celebrado en Rotterdam en el año 2003, la principal diferencia establecida consistió en la inclusión de nuevo de la poliquistosis ovárica, definida por la presencia de 12 ó más folículos en cada ovario de entre 2 y 9 mm de diámetro y/o la existencia de un volumen ovárico aumentado (mayor de 10 mL), como uno de los criterios diagnósticos. A finales del año 2006, la Androgen Excess Society (AES)<sup>6</sup> ha definido unos nuevos criterios, según los cuales para el diagnóstico del SOP es precisa la existencia de hiperandrogenismo, definido por la presencia de hirsutismo y/o hiperandrogenemia, junto con disfunción ovulatoria, definida por la existencia de oligo-ovulación y/u ovarios poliquísticos, y la exclusión de patologías secundarias. (Tabla 1)

**Tabla 1: Criterios diagnósticos del Síndrome del Ovario Poliquístico.**

Criterios del NICHD <sup>3</sup>	Criterios de Róterdam <sup>5</sup>	Criterios de la AES <sup>6</sup>
1) Oligoovulación	1) Oligo y/o	1) Hiperandrogenismo:
2) Hiperandrogenismo	anovulación	Hirsutismo y/o
clínico	2) Hiperandrogenismo	hiperandrogenemia
y/o bioquímico	clínico	2) Anomalía ovárica:
	y/o bioquímico	- Oligo-anovulación y/u
	3) Ovarios	- Ovarios poliquísticos
	poliquísticos	

Exclusión de otras patologías como la hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita y tumores secretores de andrógenos

Según los criterios del NICHD y AES, los puntos 1 y 2 deben estar presentes para el diagnóstico del SOP. Los criterios de Rotterdam requieren la presencia de 2 de los 3 puntos individuales. En todos los criterios es preciso descartar etiologías secundarias.

Uno de los motivos para incidir en la importancia de la obtención de unos criterios universales que definan al SOP se basa en el hecho de que se trata, probablemente, de la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad fértil. En los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, siendo el más representativo el desarrollado en la Comunidad de Madrid, se ha estimado una prevalencia de SOP en la población general del 6,5 %.<sup>7</sup> Este resultado es concordante con otros estudios realizados en Grecia y Estados Unidos, en donde se ha apreciado una prevalencia del 6,8 y 6,6 %, respectivamente.<sup>8,9</sup>

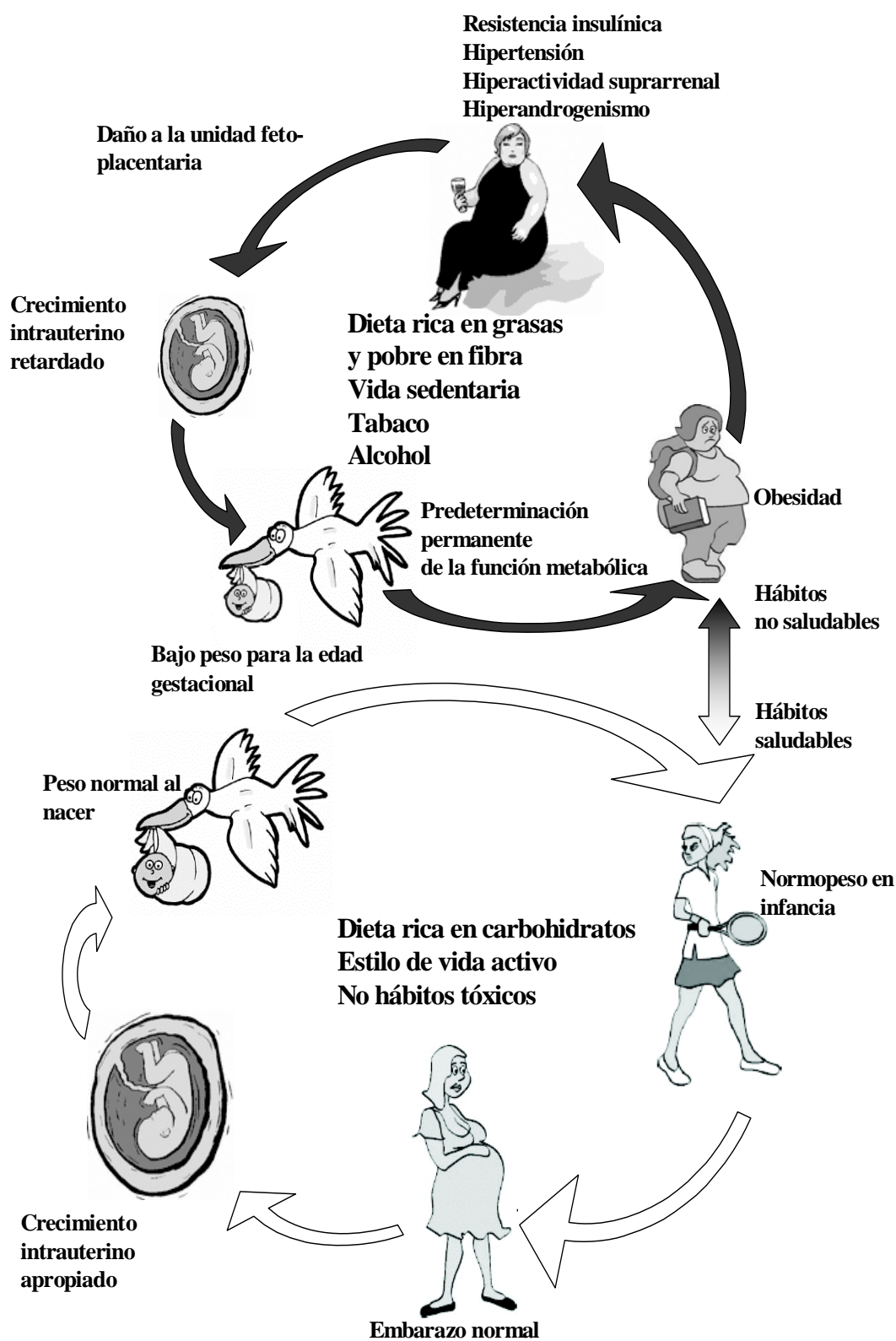
Sin embargo, la prevalencia del SOP puede verse influida por las poblaciones sujetas a estudio, debido a la influencia de distintos factores en la etiología del síndrome. Así, en una población como la de los indios Pima, en donde existe una gran predisposición genética a la aparición de diabetes mellitus y obesidad, la prevalencia de SOP alcanza el 21 %, y en mujeres con diabetes mellitus tipo 1, que reciben tratamiento con dosis suprafisiológicas de insulina, se estima en el 18,8 %.<sup>10</sup>

## 1.2. Etiología

Aunque la etiología exacta del SOP permanece sin aclarar, existen datos que orientan hacia una predisposición genética del mismo. Los estudios dirigidos a encontrar los genes relacionados con su etiología presentan la dificultad inicial ya mencionada, de no haber existido un consenso unánime sobre el diagnóstico, lo que conlleva una probable heterogeneidad en los grupos estudiados. Además, en estos estudios se añade otro inconveniente como es la ausencia de un fenotipo masculino del síndrome.

La sospecha de la predisposición genética como origen del síndrome se basa en la frecuente agregación familiar que presenta el SOP, el hiperandrogenismo y las alteraciones metabólicas acompañantes. Así, inicialmente se planteó la posibilidad de una transmisión autosómica dominante, al encontrar en los familiares de primer grado de pacientes con SOP una incidencia aumentada de oligomenorrea en las mujeres, y un aumento de alopecia en los varones. Estudios posteriores han demostrado en familiares de primer grado de estas pacientes, un aumento de prevalencia tanto de oligomenorrea, como de signos de hiperandrogenismo e infertilidad.<sup>11</sup> Además, esta agregación familiar no sólo se limita al hiperandrogenismo y sus manifestaciones clínicas, sino también a las alteraciones metabólicas frecuentemente encontradas en las pacientes con SOP. Así, la diabetes mellitus, la resistencia insulínica y las alteraciones en el metabolismo lipídico, parecen ser más frecuentes en sus familiares de primer grado.<sup>12,13</sup>

Sin embargo, además de la predisposición genética, es posible que los factores ambientales puedan jugar un papel importante en la etiología del síndrome. Una de las teorías actuales establece la posibilidad de que determinados daños durante la gestación produzcan un retraso en el crecimiento intrauterino, dando lugar a un recién nacido con bajo peso para la edad gestacional. Estos niños presentarían una predisposición en el futuro de presentar resistencia insulínica, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, hiperandrogenismo y SOP. Esa susceptibilidad individual se pondría de manifiesto con factores externos, como una alimentación rica en grasas saturadas y pobre en hidratos de carbono, la adquisición de hábitos de vida sedentarios, y la existencia de obesidad.<sup>14</sup> (Figura 3) Aunque esta teoría resulta muy llamativa, y existen estudios que relacionan el bajo peso al nacer con un desarrollo en el futuro de pubarquia precoz, resistencia insulínica, e hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal funcional,<sup>15</sup> algunos autores no encuentran dicha asociación.<sup>16</sup>



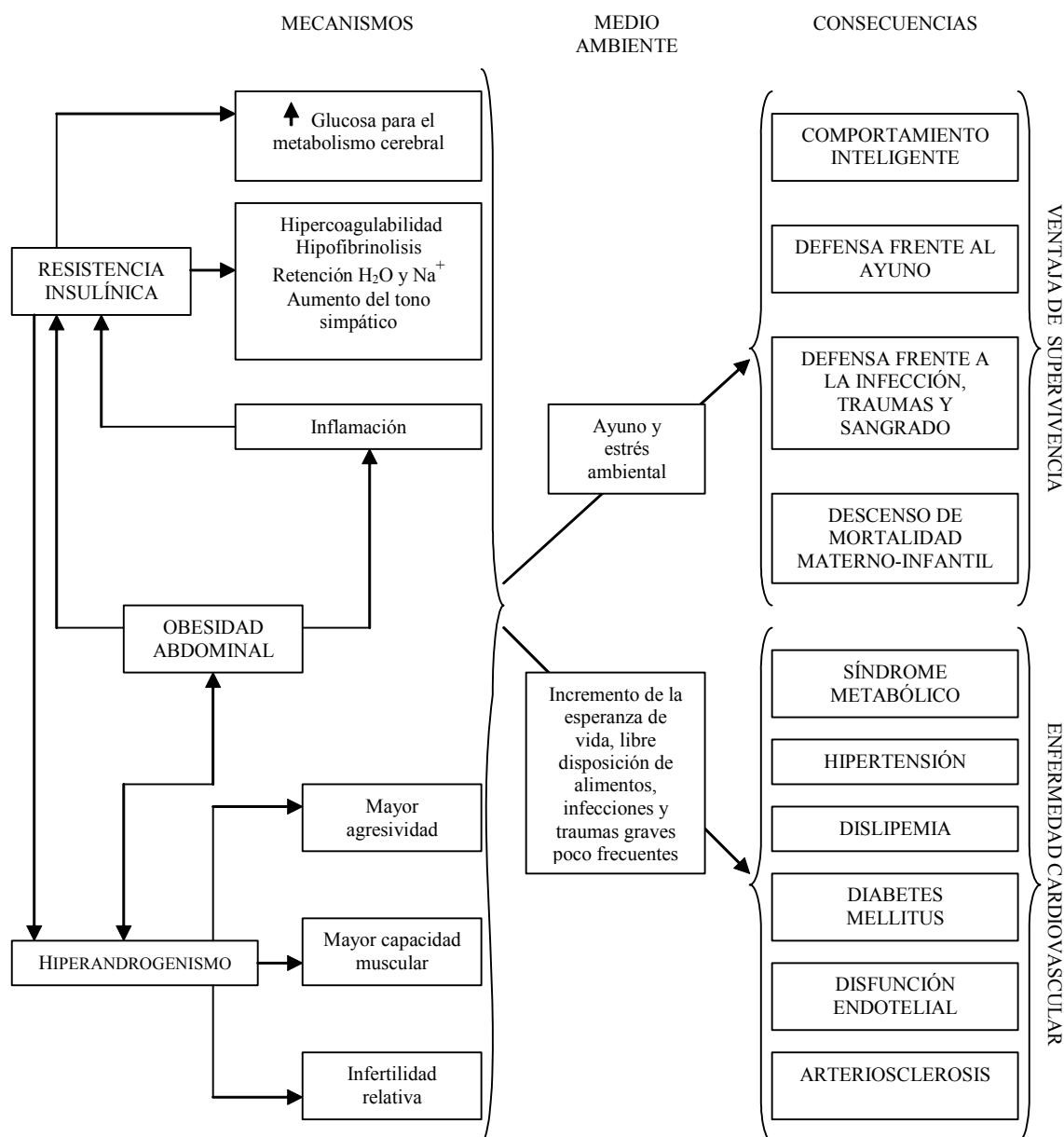
**Figura 3: Relación entre factores ambientales y genéticos en la patogenia del síndrome del ovario poliquístico. Adaptado de la referencia (14)**

Por otro lado, la frecuente asociación entre el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina ha conllevado la aparición de la teoría de la existencia de genes que producirían la denominada ventaja de supervivencia.<sup>17</sup> Estas variantes genéticas son compartidas en muchas ocasiones en enfermedades como la diabetes mellitus, obesidad y SOP. En esta teoría se postula que el metabolismo humano puede estar adaptado genéticamente a las condiciones que han predominado durante años, es decir, la realización de actividad física de forma frecuente, ingesta de dietas ricas en hidratos de carbono y proteínas y pobre en grasas, y largos periodos de escasa ingesta alimentaria. La existencia de resistencia insulínica y el hiperinsulinismo consiguiente, produciría efectos beneficiosos como un mayor aporte de glucosa al cerebro, una mayor retención de sal y agua y un aumento del tono simpático que conduciría a un incremento de la presión arterial. El aumento de factores que favorecen la coagulación y disminuyen la fibrinólisis favorecidos por el hiperinsulinismo, evitaría un sangrado excesivo en caso de heridas. Por su parte, la obesidad ejercería un papel protector contra los periodos de hambre, y al incrementar la producción de citoquinas inflamatorias, contra la infección. El hiperandrogenismo produciría una infertilidad relativa en las mujeres, con un descenso en la tasa de nacimientos, favoreciendo a su vez la supervivencia materno-infantil. (Figura 4)

Sin embargo, estos mecanismos que a lo largo de la evolución han sido protectores, en la sociedades occidentales actuales en las que no existe limitación en la alimentación, se ha incrementado la expectativa de vida, se consumen dietas ricas en grasas y el estilo de vida es sedentario, pueden desencadenar una mayor prevalencia de enfermedades como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, SOP, y en definitiva, arterioesclerosis y enfermedades cardiovasculares.

En resumen, a pesar de la búsqueda de genes candidatos que justifiquen la aparición del síndrome, la opinión más aceptada en el momento actual es que nos encontramos ante una entidad con herencia compleja, de carácter poligénico e influida por distintos factores ambientales que, en conjunto, favorecerían la aparición del síndrome con posterioridad.





**Figura 4: Teoría de los genes ahorradores y su relación con el síndrome del ovario poliquístico.** Adaptado de la referencia (17)

### 1.3. Fisiopatología

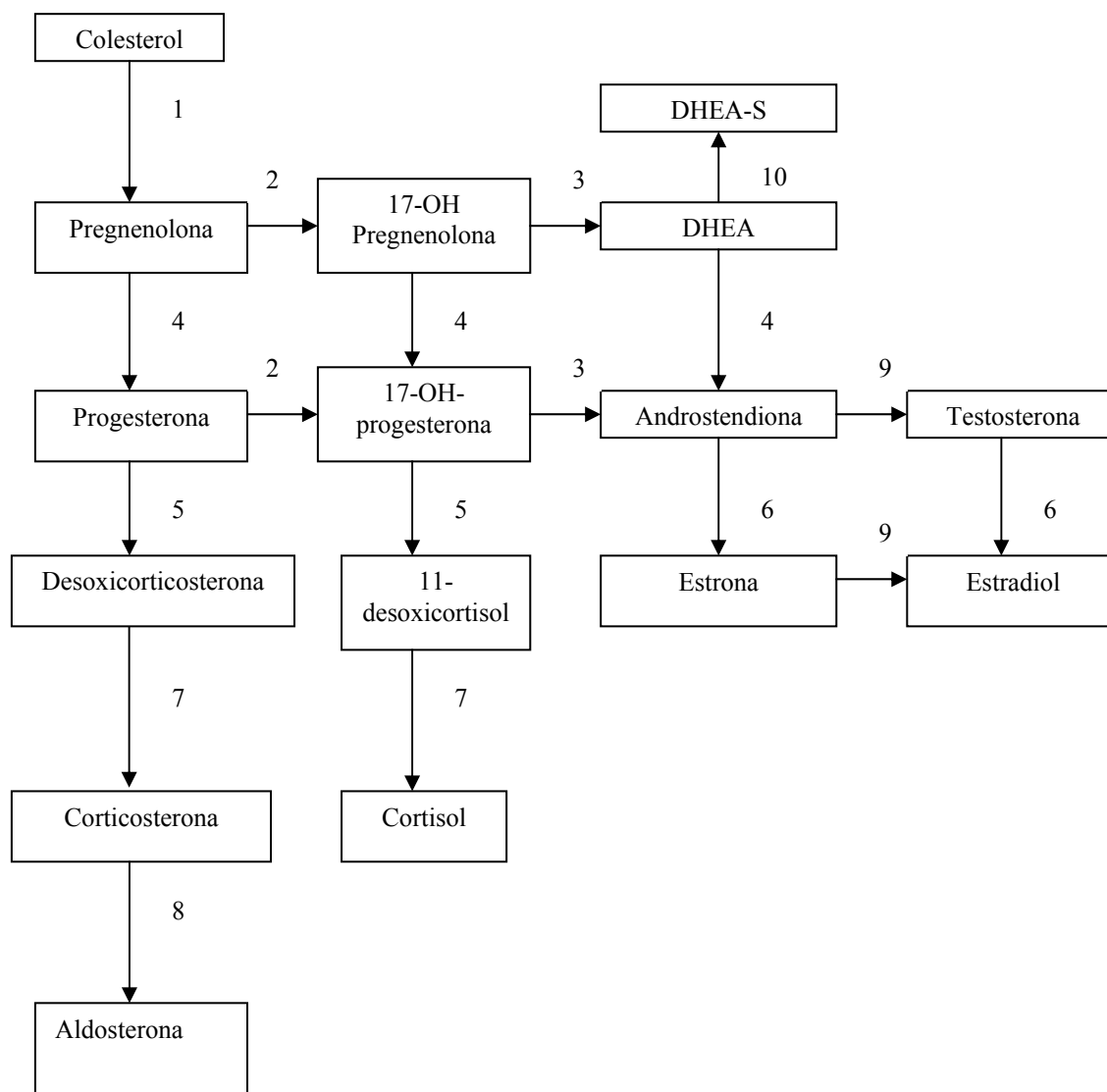
Las pacientes con SOP presentan una serie de alteraciones hormonales y metabólicas que condicionan las manifestaciones clínicas del síndrome. Estas alteraciones no afectan a un único eje hormonal, sino que se encuentran involucradas distintas glándulas. La resistencia insulínica, una de las características más significativas en la fisiopatología de este síndrome, será expuesta de forma detallada en otro apartado debido a su relevancia clínica.

#### 1.3.1. Alteraciones ováricas

El defecto primordial que presentan las pacientes con SOP es el aumento de la secreción de andrógenos por las células tecaes del ovario.<sup>18</sup> Estas células se encuentran reguladas fundamentalmente por la LH que estimula la secreción androgénica, aunque otras hormonas como la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), podrían presentar acciones metabólicas sobre las mismas, al existir en el ovario receptores para ambas hormonas.

La esteroidogénesis, tanto la de origen ovárico como la producida en la suprarrenal, es un proceso complejo en el que intervienen distintas enzimas. (Figura 5) Dado que en la etiología del síndrome los factores genéticos desempeñan un papel fundamental, han sido estudiadas posibles alteraciones en los genes que codifican dichas enzimas. Hasta el momento, diversos estudios dirigidos a encontrar alteraciones en los genes que codifican distintas enzimas involucradas en la esteroidogénesis, como el citocromo CYP17, que presenta actividad 17- $\alpha$  hidroxilasa y 17,20 desmolasa, el CYP11A, la 3- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa y la proteína reguladora de la esteroidogénesis (StAR), no han podido demostrar anomalías significativas.<sup>17</sup>

Aunque de una manera indirecta, ya se había objetivado que las células tecaes de pacientes con SOP presentaban una respuesta exagerada ante estímulos como la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) o sus análogos mediante la demostración de un aumento en la síntesis de 17-OH progesterona,<sup>19</sup> el trabajo más riguroso que ha conseguido demostrar un exceso de secreción androgénica por parte de las células tecaes del ovario ha sido el desarrollado por Nelson y cols.<sup>18</sup> En este estudio se confirmó que estas células presentan una hiperexpresión de enzimas como la enzima



**Figura 5: Enzimas involucradas en la esteroidogénesis.** 1: Enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol; 2: 17  $\alpha$ -hidroxilasa; 3: 17,20 desmolasa; 4: 3  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa; 5: 21-hidroxilasa; 6: Aromatasa; 7: 11  $\beta$ -hidroxilasa; 8: 18-hidroxiesteroide deshidrogenasa y aldosterona sintetasa; 9: 17-hidroxiesteroide oxidorreductasa; 10: sulfoquinasa

de escisión de la cadena lateral de colesterol, CYP17, 3  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, pero no de la proteína StAR, cuya consecuencia clínica sería un aumento en la síntesis de andrógenos. La relevancia de este estudio reside en la metodología aplicada, ya que fue realizado en células tecales tanto de pacientes con SOP como de mujeres sanas, tras varios pases de cultivo, confirmando así un trastorno primario de estas células no dependiente de otros estímulos extraováricos.

### 1.3.2. Alteraciones suprarrenales

Aunque el ovario es la principal glándula secretora de andrógenos en la mujer, las glándulas suprarrenales también contribuyen a sus concentraciones plasmáticas. Así, el principal andrógeno secretado, que es sintetizado en la zona reticular y se emplea como marcador de la secreción androgénica suprarrenal, es el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S).

Así, en un 20-30 % de las mujeres con SOP han sido encontrados niveles plasmáticos aumentados de DHEA-S.<sup>20</sup> El mecanismo exacto por el que se produce dicha elevación permanece sin aclarar, aunque han sido relacionados tanto factores propios de la suprarrenal como externos.<sup>21</sup>

La secreción androgénica suprarrenal ante su estímulo más potente, la hormona adrenocorticotrofina (ACTH), presenta una variabilidad individual importante, observando diferencias muy significativas de esa respuesta en individuos sanos.<sup>22</sup> Esta variabilidad en la respuesta fisiológica ante el estímulo con ACTH no aparece en la secreción de cortisol, cuya secreción entre distintos sujetos es mucho más homogénea. También ha sido demostrada la existencia de una heterogeneidad en las concentraciones de DHEA-S en función de la edad. Con estos datos, sería razonable plantear la posibilidad de que las mujeres con SOP presentaran una predisposición genética que desembocara en una mayor síntesis de andrógenos suprarrenales. De hecho, en un estudio realizado en hermanos de pacientes afectas del síndrome, se apreció un aumento en las cifras plasmáticas de este andrógeno.<sup>23</sup>

Entre los factores externos relacionados con la elevación de DHEA-S encontraríamos a los andrógenos ováricos y la insulina, cuyas acciones serán detalladas con posterioridad. En relación a los andrógenos ováricos, es conocido que la supresión de la esteroidogénesis ovárica mediante la administración prolongada de análogos de GnRH disminuye los niveles de DHEA-S en un 20-25 %, aunque sin llegar a normalizarlos.<sup>24</sup>

Por otro lado, las pacientes con SOP suelen asociar con frecuencia obesidad, con una distribución abdominal de la grasa, presentando un fenotipo similar al observado en las pacientes con síndrome de Cushing. Este hecho ha motivado el estudio de posibles alteraciones en la secreción de cortisol que podrían formar parte de la fisiopatología del síndrome. En un estudio realizado por Rodin y cols.<sup>25</sup> ha sido sugerida la existencia de un aumento en la actividad del enzima 11  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, que

cataliza la formación de cortisona a partir de cortisol. Este incremento en la actividad conllevaría un hipotético descenso en los niveles de cortisol, con la consiguiente respuesta compensadora de la ACTH que incrementaría su secreción, y por lo tanto, produciría también un mayor estímulo para la secreción de andrógenos suprarrenales. Sin embargo, estudios posteriores no han confirmado estos resultados, por lo que el papel fisiopatológico del metabolismo del cortisol en el SOP permanece aún sin aclarar.<sup>26</sup>

En resumen, la secreción androgénica suprarrenal parece estar aumentada en las pacientes con SOP, probablemente originada tanto por una predisposición genética, como por la acción de factores extrínsecos como los andrógenos ováricos y la insulina.

### 1.3.3. Alteraciones en la secreción de gonadotrofinas

Inicialmente se consideró que la causa del aumento de producción de andrógenos ováricos era debida exclusivamente a una alteración en la secreción de LH, hormona responsable de estimular la secreción androgénica por parte de las células tecaes, incluyendo su elevación plasmática como criterio fundamental para del diagnóstico del síndrome.

De hecho, las pacientes con SOP presentan alteraciones en la secreción de LH, que consisten en un aumento en el número y en la amplitud de sus pulsos de liberación.<sup>27</sup> Sin embargo, estas anomalías en su secreción podrían deberse a alteraciones primarias en la liberación de la GnRH hipotalámica. Esta hormona, cuando presenta un aumento en sus pulsos de liberación favorece la transcripción y síntesis de LH, y por el contrario, una disminución en los mismos genera una mayor síntesis de FSH.<sup>28</sup>

A pesar de los estudios realizados hasta el momento, no se ha podido dilucidar si el aumento en los pulsos de liberación de la GnRH es producida por una anomalía intrínseca de esta hormona, o por una disminución de la retroalimentación negativa que ejercen hormonas periféricas, en especial la progesterona, cuya disminución plasmática en estas pacientes es un hallazgo frecuente debido a la existencia de ciclos menstruales anovulatorios. Por último, señalar que en relación a las alteraciones en la concentración plasmática y en la liberación de la FSH, no se han apreciado anomalías de interés.

#### 1.3.4. Alteraciones en el eje somatotrofo

Debido a que las primeras manifestaciones clínicas del SOP comienzan en la etapa peripuberal, otro mecanismo fisiopatológico que se ha intentado relacionar con este síndrome es el de la hormona de crecimiento (GH) y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs).

La GH es una hormona hipofisaria de secreción pulsátil, que actúa fundamentalmente a nivel hepático estimulando la síntesis de los IGFs, que son las hormonas que desencadenan los efectos biológicos. Estos IGFs, son transportados por el plasma por medio de las proteínas transportadoras de factores de crecimiento similares a la insulina (IGFBP). Las acciones biológicas son mediadas por la fracción libre no unida a estas proteínas.<sup>29</sup>

La acción fundamental de los IGFs a nivel ovárico y suprarrenal consiste en el aumento de la esteroidogénesis y secreción androgénica, fundamentalmente mediadas a través de su unión con el receptor tipo 1.

En los estudios realizados hasta la fecha, los resultados han sido contradictorios. En la mayoría de los trabajos, las concentraciones de GH son similares a los de la población sana, aunque se aprecian alteraciones en sus pulsos de secreción dependiendo de la existencia o no de obesidad, y por lo tanto, fundamentalmente derivadas de las acciones de la insulina.<sup>27</sup> También ha sido demostrada una disminución de las concentraciones de las IGFBP, tanto del tipo 1 como del 3, que conllevaría un aumento de biodisponibilidad de los IGFs, y por lo tanto, un incremento en sus acciones biológicas.<sup>30</sup>

Por lo tanto, aunque cabe plantear la posibilidad de la existencia de alteraciones en este eje y una posible relación con la fisiopatología del SOP, el papel desempeñado por este eje hormonal permanece aún sin dilucidar.

#### 1.4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SOP comienzan a aparecer de forma característica en la etapa peripuberal, aunque ha sido descrito que la existencia de pubarquia prematura, definida como la aparición de vello púbico en niñas menores de 8 años, podría predisponer a padecer SOP tras la pubertad, y ser por lo tanto la primera

manifestación cronológica del síndrome.<sup>31</sup> Estos síntomas derivan tanto del hiperandrogenismo como de la resistencia insulínica que presentan estas pacientes.

Las alteraciones menstruales, en forma de oligo o amenorrea, suelen ser las manifestaciones clínicas más frecuentes, y son consecuencia de la existencia de ciclos anovulatorios en estas pacientes. La polimenorrea, definida como la existencia de ciclos menstruales en un periodo de tiempo inferior a 26 días, no es una manifestación habitual, pero que en caso de producirse obligaría a descartar la existencia de una hiperplasia endometrial mediante la realización de una ecografía transvaginal o pélvica.

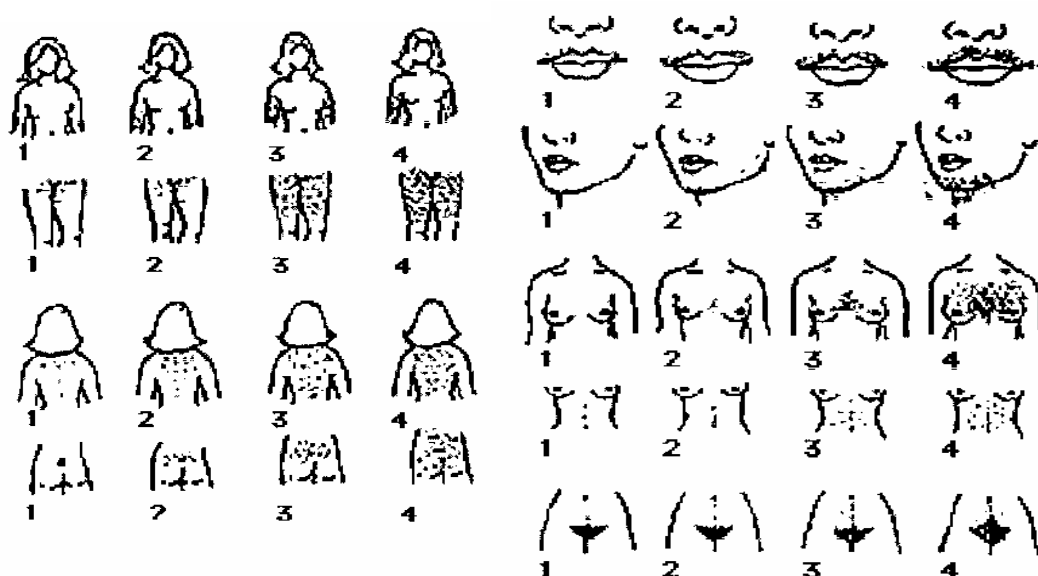
En la mayoría de las ocasiones, la siguiente manifestación clínica en aparecer es el hirsutismo, que está presente en aproximadamente el 60-80 % de las pacientes.<sup>32</sup> El hirsutismo se define por la existencia de pelo terminal en zonas corporales dependientes de andrógenos, y aunque existen distintos métodos para su cuantificación subjetiva, la más extendida es la escala de Ferriman-Gallwey modificada,<sup>33</sup> considerándose patológico una puntuación superior a 7. (Figura 6)

Otros signos de hiperandrogenismo menos frecuentes que los anteriores serían la alopecia de patrón masculino (de predominio frontoparietal), y el acné, cuando aparece más allá de la segunda década de la vida. Sin embargo, signos de virilización grave como la clitoromegalia y el incremento de la masa muscular y los de desfeminización, como la atrofia mamaria, son excepcionales en el SOP, y obligarían a descartar la existencia de un tumor productor de andrógenos.

Otra manifestación clínica derivada del hiperandrogenismo y de los ciclos anovulatorios resultantes es la existencia de infertilidad.<sup>34</sup> Además parece que estas pacientes presentan un mayor riesgo de aborto espontáneo durante el primer trimestre de embarazo, aunque su origen no está aclarado.<sup>35</sup>

La existencia de oligoovulación, que impide la secreción lútea de progesterona y por tanto la inhibición de la proliferación endometrial que ejerce dicha hormona, junto a la frecuente coexistencia de obesidad, que favorece la conversión de andrógenos a estrógenos, conlleva que las pacientes con SOP presenten un riesgo de presentar cáncer de endometrio superior al de la población general.<sup>36</sup> Una posible asociación con el cáncer de mama y ovario no ha podido ser demostrada hasta el momento.

En cuanto a las manifestaciones metabólicas, la existencia de obesidad es uno de los signos físicos más relevantes, apreciándose en más del 50 % de las pacientes.<sup>37</sup> La obesidad de estas pacientes presenta una distribución central de la grasa, que desemboca



**Figura 6: Valoración del grado de hirsutismo mediante la escala de Ferriman-Gallwey modificada.** Adaptado de referencia (33)

en el empeoramiento o aparición de resistencia insulínica, manifestación esta última característica del SOP. Como consecuencia de la resistencia insulínica y de la obesidad, manifestaciones clínicas asociadas como las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, dislipemias e hipertensión arterial son frecuentes en este síndrome. Otra entidad que presenta una mayor incidencia en estas mujeres es el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Aunque su etiología en el SOP no sea conocida, parece que el mayor predictor para su desarrollo es la resistencia insulínica, más que la propia obesidad o los niveles de andrógenos circulantes.<sup>38</sup>

Es importante señalar que las manifestaciones clínicas de las pacientes con SOP, no sólo quedan limitadas a la aparición de determinados síntomas o signos físicos. Estas pacientes presentan también alteraciones psicológicas y emocionales, que en la mayoría de las ocasiones son subestimadas, y que vienen derivadas de la aparición de síntomas derivados del hiperandrogenismo y la infertilidad. No hay que olvidar que los síntomas del SOP, como el hirsutismo, acné y el mayor riesgo de infertilidad, comienzan a manifestarse en la etapa peripuberal, aumentando en intensidad de forma progresiva. De hecho, ya han sido descritas en estas pacientes una disminución en la calidad de vida, bienestar psicosocial y satisfacción sexual en relación a mujeres sanas.<sup>39</sup>

Para concluir, se debe incidir en el hecho de que la prevalencia de las distintas manifestaciones clínicas del SOP varía en función del área geográfica y de la etnia de



las pacientes estudiadas. Así, las pacientes con SOP en España presentan un menor grado de obesidad que las estadounidenses, y las pacientes asiáticas un menor grado de hirsutismo y obesidad.<sup>7,40</sup>

### 1.5. Diagnóstico

El diagnóstico del SOP es fundamentalmente clínico, aunque para su confirmación sea preciso el descartar otras patologías que asemejan sus manifestaciones clínicas, como la hiperprolactinemia, la hiperplasia suprarrenal congénita en su forma no clásica, y los tumores secretores de andrógenos.

Uno de los requisitos fundamentales para su diagnóstico es la presencia de oligoovulación. Para confirmar dicha alteración, es necesaria la determinación de progesterona sérica entre los días 22-24 del ciclo menstrual, considerándose patológica una concentración inferior a 4 ng/mL. Otra manera de llegar a confirmar la oligoovulación, consistiría en confirmar la ausencia de elevación de la temperatura corporal central de aproximadamente 0.3 °C que se produce en los 2 días posteriores a la ovulación, y se mantiene hasta la siguiente menstruación.

Aunque la existencia de hiperandrogenismo clínico en la exploración física, es decir, la presencia de hirsutismo o acné, sean suficientes para confirmar el diagnóstico, es conveniente la realización de un perfil hormonal. Esta evaluación debe ser realizada en la fase folicular precoz, entre el 3-8º día del ciclo menstrual, incluyendo en la misma la determinación de andrógenos como la testosterona total, androstendiona, DHEA-S y de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). No es recomendable la medición directa de la testosterona libre salvo si se dispone de técnicas exactas, ya que su determinación con los métodos habitualmente empleados en la práctica clínica (radioinmunoensayo directo), resulta imprecisa. Es preferible calcular la concentración de testosterona libre de una forma indirecta, a partir de las concentraciones de testosterona total y SHBG.<sup>41</sup>

También es necesario descartar distintas patologías para confirmar el diagnóstico de SOP. Para la hiperprolactinemia es suficiente con su determinación basal, aunque no ocurre de igual forma con los tumores secretores de andrógenos. Aunque clásicamente, una elevación importante en las cifras plasmáticas de andrógenos obligaba a descartar su presencia mediante técnicas de imagen, parece más sugerente de esta patología la

existencia de un cuadro clínico de aparición brusca o rápidamente progresivo, acompañado de signos de virilización y/o desfeminización.<sup>42</sup>

La hiperplasia suprarrenal congénita en su forma no clásica por déficit de 21-hidroxilasa es una patología que cursa con alteraciones menstruales y síntomas de hiperandrogenismo al igual que el SOP, y cuyo diagnóstico se realiza con la determinación de la 17-OH-progesterona en fase folicular. En caso de presentar una concentración superior a 2 ng/mL, como norma general, es precisa la realización de un test de estimulación con ACTH para confirmar o descartar el diagnóstico.<sup>43</sup> Sin embargo, en un estudio realizado recientemente en población española, se ha observado que el valor de corte más apropiado para el despistaje de esta enfermedad es 1,72 ng/dL, presentando una sensibilidad y especificidad del 100 % y 88,6 %, respectivamente, con un valor del área bajo la curva ROC de 0,97.<sup>44</sup>

Finalmente señalar, que con las modificaciones introducidas en los últimos consensos sobre el SOP, sería precisa la realización de una ecografía, a ser posible transvaginal, para demostrar la existencia de una imagen compatible con morfología ovárica poliquística.<sup>5</sup>

## 1.6. Tratamiento

Dado que las manifestaciones clínicas que acompañan al SOP son variadas y que en la etiopatogenia del síndrome influyen varios factores, las medidas terapéuticas deben ser realizadas desde un abordaje global, incluyendo un tratamiento dietético con modificaciones en el estilo de vida, así como una terapia farmacológica, siendo los más habitualmente empleados, los anticonceptivos orales (ACOS) y los sensibilizadores a la acción de la insulina.

### 1.6.1. Dieta y modificaciones en el estilo de vida

La mayoría de las pacientes con SOP presentan cierto grado de sobrepeso u obesidad, siendo este exceso de peso el mayor responsable de la existencia de resistencia insulínica, hiperinsulinismo y de sus consecuencias clínicas. Por este motivo, una dieta hipocalórica encaminada a la pérdida mantenida de peso debe ser uno de los tratamientos indispensables en las pacientes con SOP que asocian exceso ponderal.

Existen multitud de estudios encaminados a valorar las modificaciones en los parámetros bioquímicos y clínicos en estas mujeres tras la pérdida de peso con la realización de dietas hipocalóricas. Así, se ha confirmado una mejoría tanto en el perfil hormonal y lipídico, con un aumento en la sensibilidad a la insulina, una disminución en los niveles de andrógenos circulantes y un aumento de la SHBG, como en las manifestaciones clínicas, apareciendo una regularización de los ciclos menstruales, un aumento en el número de ciclos ovulatorios y de la tasa de fertilidad.<sup>45</sup> De hecho, la pérdida de peso ha demostrado una disminución en la actividad del citocromo CYP17, enzima relacionada la síntesis de andrógenos en el ovario,<sup>46</sup> obteniendo como resultado una mejora tanto de parámetros bioquímicos y psicológicos en estas pacientes.<sup>47</sup>

En estos estudios, los efectos obtenidos se producen en un corto periodo de tiempo y las dietas empleadas son hipocalóricas, con la distribución habitualmente recomendada de los principios inmediatos, es decir, un 55-60 % de las calorías totales ingeridas en forma de hidratos de carbono, un 15 % de proteínas, un 30 % de grasas, evitando el consumo de ácidos grasos saturados, y fomentando un aumento en el consumo de fibra.<sup>48</sup> Aunque en la actualidad están siendo aplicadas distintas dietas encaminadas a la pérdida de peso con una distribución diferente en los principios inmediatos, el único trabajo realizado hasta el momento en pacientes con SOP a las que se les administraba una dieta hiperproteica (30 % de la ingesta calórica en forma de proteínas), no ha producido ningún beneficio clínico añadido.<sup>49</sup>

Es importante señalar, que la mayor dificultad del tratamiento del sobrepeso u obesidad es el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso. Para la obtención de este objetivo es fundamental el apoyo y asentamiento de las modificaciones del estilo de vida. De hecho, en un estudio realizado en pacientes con SOP en los que el tratamiento se encontraba dirigido a los cambios en el estilo de vida, con una mínima pérdida ponderal del 2-5 % del peso, se observó la restauración de los ciclos ovulatorios y un aumento de la tasa de embarazos.<sup>50</sup>

Hasta la fecha, los beneficios alcanzados sólo con la realización de ejercicio físico no han sido casi evaluados, y en el único realizado hasta el momento se observó una disminución subjetiva del acné y una regularización de los ciclos menstruales.<sup>45</sup>

Aunque las modificaciones del estilo de vida y la pérdida de peso constituyan un papel prioritario en el tratamiento de las pacientes con SOP obesas, es razonable plantear que incluso las pacientes con normopeso puedan experimentar beneficios. Esto es debido, a que en este último grupo de pacientes también puede existir resistencia

insulínica así como un aumento de grasa visceral en relación a pacientes delgadas sanas. Además, la realización diaria de ejercicio físico ha demostrado un aumento de la captación de glucosa en tejidos periféricos, una mayor sensibilidad a la insulina en el músculo estriado, ayudando a la vez al mantenimiento del peso corporal.<sup>47</sup>

#### 1.6.2. Fármacos sensibilizadores a la insulina

Durante los últimos años, los fármacos que actúan aumentando la sensibilidad a la insulina, y por lo tanto disminuyendo la hiperinsulinemia, han sido propuestos como un posible tratamiento para las pacientes con SOP. La razón fundamental es el papel determinante que desarrolla la resistencia insulínica en la patogenia del SOP, y la existencia de resistencia insulínica en casi todas las pacientes obesas y en casi la mitad de las delgadas. Los fármacos más empleados son la metformina y las tiazolidinedionas.

##### a) Metformina

La metformina, fármaco perteneciente al grupo de las biguanidas, cuya principal indicación es el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2, es el más conocido y empleado en el SOP. Es considerado como un fármaco sensibilizador a la insulina, dado que disminuye las concentraciones de glucosa sin aumentar la secreción de insulina. Este efecto es obtenido al disminuir la producción de glucosa hepática, la glucogenolisis, y al aumentar la captación de glucosa en el músculo estriado y en el tejido adiposo, disminuyendo la absorción de glucosa en el intestino.<sup>51</sup>

Existen múltiples estudios que han valorado la eficacia de la metformina en pacientes con SOP y sus beneficios tanto en parámetros bioquímicos como en las manifestaciones clínicas. Así, ha demostrado ser eficaz a la hora de disminuir los niveles de insulina, glucosa y andrógenos, produciendo también un aumento de la SHBG.<sup>52</sup> En relación a las manifestaciones clínicas, se ha apreciado una regularización de los ciclos menstruales, dato que indica de manera indirecta la restauración de ciclos ovulatorios, existiendo resultados contradictorios en cuanto a la mejora del hirsutismo.<sup>53</sup>

Los beneficios del tratamiento con metformina también afectan a la función reproductiva. Su administración en estas pacientes ha sido relacionada con un aumento de la ovulación inducida con clomifeno, un incremento de la tasa de embarazos, tanto espontáneos como los obtenidos por técnicas de fecundación, e incluso parece disminuir la incidencia de abortos espontáneos durante el primer trimestre.<sup>54</sup>

También se ha planteado la posibilidad de que con la combinación del tratamiento dietético con metformina se podrían obtener beneficios adicionales, resultados que han sido confirmados en el único estudio realizado hasta el momento.<sup>55</sup>

Por estas razones, la metformina puede ser considerada como un agente terapéutico en mujeres con SOP, especialmente en el grupo de pacientes que asocien obesidad, y en aquellas con deseo genésico.

#### b) Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas constituyen un grupo farmacológico que actúan como ligandos selectivos de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas tipo  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ). Estos receptores se expresan fundamentalmente en el tejido adiposo, y en menor medida, en las células  $\beta$ -pancreáticas, macrófagos y endotelio vascular. Estos fármacos producen un aumento en la sensibilidad insulínica especialmente por sus acciones en el tejido adiposo, al aumentar la diferenciación de adipocitos e incrementar la captación de ácidos grasos libres, y de este modo facilitar la acción de la insulina en otros órganos como el hígado y el músculo estriado, aumentando por tanto la captación de glucosa.<sup>56</sup>

En la mayoría de los estudios llevados a cabo con estos fármacos en mujeres con SOP se empleó la troglitazona, fármaco que fue retirado hace años debido a su hepatotoxicidad. El tratamiento con este fármaco se acompañaba en estas pacientes con una disminución en las concentraciones de insulina, glucosa y andrógenos, elevación de la SHBG, disminución del hirsutismo, restauración de ciclos ovulatorios y una mayor respuesta a la inducción de la ovulación con clomifeno.<sup>54</sup>

En la actualidad, disponemos para el uso terapéutico de la rosiglitazona y la pioglitazona. Como el mecanismo de actuación es similar a la troglitazona, y aunque los estudios encaminados a demostrar sus efectos en las pacientes con SOP son escasos, los beneficios que se obtienen son similares.<sup>57,58</sup>

En relación a sus acciones en endotelio y tejido adiposo, los estudios centrados en la respuesta inflamatoria y endotelial son abundantes, y se ha podido apreciar que el tratamiento con estos fármacos disminuye los niveles del inhibidor de la activación del plasminógeno tipo-1 (PAI-1) y que se mejora la vasodilatación dependiente de endotelio.<sup>54</sup> Sin embargo, a diferencia de la metformina, las tiazolidinedionas presentan efectos teratogénicos.

En cuanto al tratamiento combinado con metformina, en los 2 estudios realizados hasta el momento no se ha apreciado una mejoría significativa que permita recomendar esta asociación.

Como conclusión, el tratamiento con este grupo farmacológico quedaría limitado a aquellas pacientes con SOP y resistencia insulínica, especialmente las que presenten obesidad, en caso de contraindicación o intolerancia con metformina.

### 1.6.3. Anticonceptivos orales

Estos fármacos han sido los más empleados hasta el momento en el tratamiento del SOP. Dentro de este grupo, se prefieren aquellos que presentan en su composición un progestágeno sin actividad androgénica o con actividad antiandrogénica. La mayor experiencia deriva de los estudios en los que se ha empleado una combinación de etinilestradiol y acetato de ciproterona.

Su mecanismo de actuación consiste en la supresión de secreción de LH, inhibiendo la producción de andrógenos ováricos, y en la estimulación de la síntesis de SHBG a nivel hepático. Las mejorías clínicas y analíticas observadas en las pacientes con SOP durante su empleo consisten en una disminución de los andrógenos circulantes, aumento de la SHBG, disminución del hirsutismo y la regularización de los ciclos menstruales.<sup>59</sup> Este último aspecto conllevaría una disminución del riesgo de cáncer de endometrio al evitar el desarrollo de hiperplasia endometrial.

Dados los efectos secundarios de estos fármacos en población sana, podrían existir algunas consecuencias negativas derivadas de su empleo como son las alteraciones en el perfil lipídico y un empeoramiento de la resistencia insulínica. Sin embargo, existen resultados contradictorios al respecto, encontrando incluso una mejoría en ambos parámetros o una ausencia de efectos beneficiosos en las pacientes con SOP.<sup>60</sup> De hecho, en un ensayo clínico realizado en pacientes con SOP, que recibieron tratamiento con etinilestradiol más acetato de ciproterona o metformina, se apreció en las pacientes del primer grupo una mejoría del perfil lipídico que consistía en un aumento de la apolipoproteína A-I y HDL-colesterol, sin disminuir la sensibilidad a la insulina, aunque se objetivó un leve incremento en las cifras de presión arterial.<sup>59</sup>

El tratamiento combinado con metformina no aporta beneficios en relación a la resistencia insulínica, por lo que no existen suficientes evidencias para recomendar su asociación.

De cualquier modo, parece que el tratamiento con ACOS es el de primera elección para disminuir la clínica derivada del hiperandrogenismo en aquellas pacientes sin deseo de gestación.

#### 1.6.4. Tratamientos alternativos

Aunque los fármacos mencionados con anterioridad son los más utilizados en la práctica clínica habitual, existen otras alternativas terapéuticas.

##### a) Antiandrógenos

El empleo de este grupo farmacológico ha sido dirigido hacia la mejora de las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo, en especial, del hirsutismo.

El acetato de ciproterona es un inhibidor competitivo de la unión de la testosterona al receptor androgénico. Su mayor eficacia la presenta en la mejora del hirsutismo y se puede administrar en combinación con ACOS en casos de hirsutismo grave.

La flutamida es un potente antiandrógeno no esteroideo que ha demostrado eficacia en el tratamiento del hirsutismo. Además, estudios realizados con este fármaco en pacientes con SOP en monoterapia, ha demostrado la mejoría tanto del perfil androgénico como de la sensibilidad a la insulina. De hecho, en un estudio se sugieren efectos metabólicos aditivos beneficiosos, al administrarlo en combinación con la metformina. Sin embargo, al presentar como efecto secundario la hepatotoxicidad y al ser un fármaco potencialmente teratogénico, no parece recomendable su empleo de forma rutinaria.

La espironolactona, fármaco empleado habitualmente en Estados Unidos, actúa como un antagonista de la aldosterona, presentando además actividad antiandrogénica al administrarse en altas dosis. Su efecto secundario más habitual es el sangrado vaginal secundario a sus propiedades progestágenas. Al presentar también efectos teratogénicos, su empleo sólo estaría indicado en combinación con los ACOS.

El finasteride, inhibidor de la enzima 5-alfa reductasa tipo 2, que cataliza la formación de dihidrotestosterona, ha presentado una eficacia similar a los anteriores.<sup>61</sup>

##### b) D-chiro inositol

Este fármaco actúa como mediador celular de las acciones de la insulina, favoreciendo el metabolismo oxidativo y no oxidativo de la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se ha apreciado una disminución en la excreción urinaria del mismo y ha sido relacionado con la existencia de resistencia insulínica. Los efectos que

se han observado tras su administración en mujeres con SOP, consisten en un aumento de la sensibilidad insulínica, una disminución de los andrógenos circulantes y una regularización de los ciclos menstruales.<sup>62</sup> A pesar de este resultado, los estudios con este fármaco son muy escasos y no se recomienda su empleo de forma habitual.

c) Eflornitina

Este fármaco es empleado como tratamiento tópico del hirsutismo facial, independientemente de la etiología del mismo. Actúa sobre el enzima ornitina decarboxilasa, inhibiendo el crecimiento del pelo. Precisa del mantenimiento del tratamiento de forma indefinida, y no suele ser empleado al preferirse técnicas depilatorias definitivas como la electrolisis.<sup>63</sup>

d) Glucocorticoides

Algunas de las pacientes con SOP sólo presentan elevación de andrógenos suprarrenales. El único empleo justificado de estos fármacos sería en aquellas mujeres que no experimentan una mejoría clínica y analítica con el tratamiento con ACOS.<sup>63</sup>

e) Análogos de somatostatina

La somatostatina es una hormona que entre sus múltiples acciones biológicas, disminuye la respuesta de LH a GnRH e inhibe la secreción de GH y de insulina. La administración de análogos de somatostatina en mujeres con SOP ha demostrado un aumento de la sensibilidad insulínica, una disminución de la IGF-1 y andrógenos circulantes, así como un aumento de los ciclos ovulatorios.<sup>64</sup> Sin embargo, dado el coste del tratamiento prolongado y la existencia de otros tratamientos eficaces y bien tolerados, no se recomienda su empleo en este grupo de pacientes.

f) Agonistas de la GnRH

Estos fármacos, administrados de forma crónica, suprimen la liberación de gonadotrofinas, y secundariamente, la secreción de andrógenos y estrógenos por el ovario. Sin embargo, producen síntomas derivados del hipoestrogenismo, por lo que en caso de ser administrados, deben ser empleados junto a los ACOS, por lo que no es un tratamiento de primera línea en estas pacientes.<sup>65</sup>



## 2. PAPEL DE LA RESISTENCIA INSULÍNICA EN EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

### 2.1. Definición y métodos de determinación de la resistencia insulínica

La resistencia insulínica se puede definir como la existencia de una respuesta disminuida de los órganos y tejidos diana a las acciones de la insulina. Como consecuencia de su existencia, se desarrolla un mecanismo compensador consistente en el aumento de secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas, es decir, se produce una situación de hiperinsulinismo, para mantener la glucemia dentro de la normalidad.

La importancia actual del diagnóstico de la resistencia insulínica reside en que su aparición ha sido relacionada con la existencia de una serie de alteraciones metabólicas que conducen a un mayor riesgo cardiovascular. Entre las alteraciones metabólicas más significativas, se encuentran la diabetes mellitus, dislipemia e hipertensión arterial. En los últimos años, numerosos estudios han relacionado la existencia de resistencia insulínica con otras anomalías que están involucradas con los fenómenos arterioscleróticos, como la trombogénesis, la disfunción endotelial y la inflamación crónica. Todas estas alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia insulínica, constituirían el denominado síndrome metabólico.<sup>66</sup>

Hasta el momento se han intentado desarrollar distintos métodos de cuantificación de la resistencia insulínica. El método considerado como “patrón oro” es el denominado “clamp” euglucémico hiperinsulinémico.<sup>67</sup> Este método se realiza mediante una perfusión intravenosa continua de insulina con la que se mantienen concentraciones de la misma superiores a las fisiológicas en una situación de ayuno, administrándose al mismo tiempo glucosa para mantener unos niveles de glucemia previamente fijados. Posteriormente se realizan mediciones de glucemia de forma repetida, de tal forma que si se aprecia una disminución de glucemia plasmática se incrementa la infusión de glucosa hasta alcanzar de nuevo niveles estables. De esta forma, cuanto mayor cantidad de glucosa se deba administrar al individuo, mayor sensibilidad a la insulina presentará y viceversa. Con este método, si empleamos glucosa marcada con un trazador, es posible cuantificar de forma independiente la sensibilidad insulínica a nivel hepático y en tejidos periféricos, fundamentalmente el músculo estriado. Sin embargo, esta técnica es compleja en su metodología y requiere de personal experimentado en su realización, con lo que su empleo queda reservado para estudios experimentales.

Otro método para determinar la sensibilidad insulínica es el denominado Modelo Mínimo de Bergman.<sup>68</sup> En este caso, se realiza una sobrecarga intravenosa de glucosa, y se obtienen múltiples muestras de glucosa e insulina durante un periodo de tiempo de 3 horas. La concordancia con el clamp es imperfecta, y presenta el inconveniente de una disminución de su precisión en personas diabéticas, por lo que su uso no ha sido extendido en la práctica clínica.

El método más empleado en la actualidad por su sencillez, es el Homeostasis Model Assessment (HOMA).<sup>69</sup> Se basa en modelos matemáticos, y para su cálculo es suficiente con la determinación basal de glucosa e insulina plasmáticas. Ha demostrado una correlación aceptable con el método de referencia, pero su mayor crítica reside en que este modelo asume que la sensibilidad hepática y de tejidos periféricos es equivalente, hecho que no sucede en la realidad. Derivado de éste, surgió posteriormente el denominado “Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index” (QUICKI), que no aporta ninguna ventaja en relación al anterior.<sup>70</sup>

Para poder aplicar en la práctica clínica habitual un método sencillo de estimación de la RI, se postuló el empleo del cociente glucosa/insulina. Aunque ha demostrado una buena correlación en mujeres con SOP obesas, su escasa fiabilidad en mujeres con normopeso hace que su utilización para cuantificar la RI en estas pacientes sea poco recomendable.<sup>71</sup>

En los últimos años, se han intentado aplicar distintos métodos de cuantificación de la sensibilidad insulínica a partir de la realización de una sobrecarga oral de glucosa (SOG). Entre estos, el que ha demostrado una mejor correlación con el clamp ( $r = 0,73$ ), ha sido el propuesto por Matsuda y cols., denominado índice de sensibilidad insulínica compuesto (composite-ISI). Para su cálculo se emplean las concentraciones de glucosa e insulina basales y a los 30, 60, 90 y 120 minutos de la SOG.<sup>72</sup>

Por otro lado, para determinar de manera indirecta la existencia de RI, también se han intentado relacionar distintas variables antropométricas y parámetros bioquímicos. Así, se han intentado relacionar el aumento del índice de masa corporal (IMC), índice cintura-cadera (ICC), perímetro abdominal, concentraciones plasmáticas de triglicéridos, y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de la SHBG. Cuando coexisten en un mismo paciente estas alteraciones, la probabilidad de que ese individuo presente resistencia insulínica son muy elevadas.

Como conclusión, existen múltiples métodos para cuantificar la sensibilidad a la insulina, siendo el más exacto demasiado complejo en su realización e impracticable

para la aplicación en estudios epidemiológicos, prefiriéndose para este tipo de estudios el HOMA y composite-ISI.

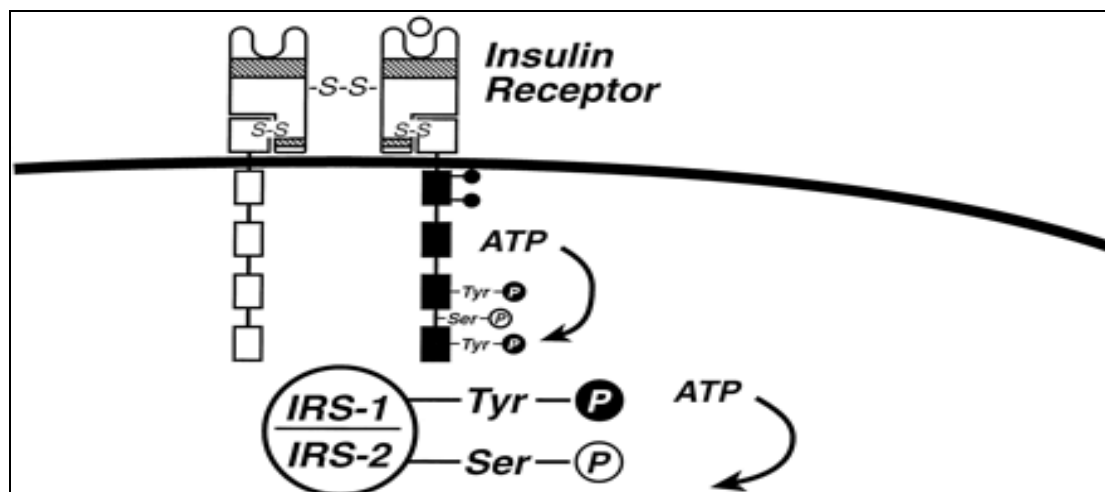
## 2.2. Etiopatogenia de la resistencia insulínica en el síndrome del ovario poliquístico

La resistencia insulínica parece desempeñar un papel determinante en la etiopatogenia del SOP. Su prevalencia en este síndrome, estimada mediante HOMA, es del 64 %.<sup>73</sup> Sin embargo, su existencia puede verse notablemente incrementada por la coexistencia de obesidad. El exceso de grasa, fundamentalmente cuando existe una disposición visceral de la misma, se encuentra íntimamente relacionada con la aparición de RI, de tal forma que la práctica totalidad de las pacientes con SOP obesas la presentan en mayor o menor medida.<sup>74</sup>

Un estudio demostrativo de la existencia de RI en estas pacientes, fue el realizado por Dunaif y cols.,<sup>75</sup> en el que se determinó la sensibilidad insulínica a través del “clamp” euglucémico hiperinsulinémico en un grupo de pacientes obesas y delgadas con SOP, en relación a un grupo de mujeres sanas. En los resultados se apreció una mayor RI en las pacientes obesas, pero también en el grupo de pacientes delgadas en relación a las controles. Este dato demuestra que la existencia de RI es potenciada por la obesidad, pero independiente de ésta y de la composición corporal. Sin embargo, aunque en la mayoría de los estudios realizados en Norteamérica las pacientes delgadas con SOP presentan RI, no en todos los estudios europeos se confirman estos resultados. Este hecho podría estar justificado por la diferente población estudiada, ya que factores étnicos, genéticos y nutricionales pueden influir en el desarrollo de la misma.<sup>76</sup>

Con posterioridad, diversos estudios han sido dirigidos a encontrar las alteraciones responsables que desencadenan la RI, con especial énfasis en las anomalías en el receptor de insulina, en la unión insulina-receptor y a nivel post-receptor.

El receptor de insulina es un heterotetrámero compuesto por 2 dímeros  $\alpha$  y  $\beta$ , unidos por 2 puentes disulfuro. La subunidad  $\alpha$  presenta una localización extracelular y contiene el lugar de unión al ligando, mientras que la subunidad- $\beta$  en su región citoplásmica presenta una proteína con actividad tirosinquinasa, siendo codificadas cada una de las subunidades por genes distintos. Esta proteína es activada por la fosforilación de residuos de tirosina, mediados por la unión de la insulina al receptor. (Figura 7)

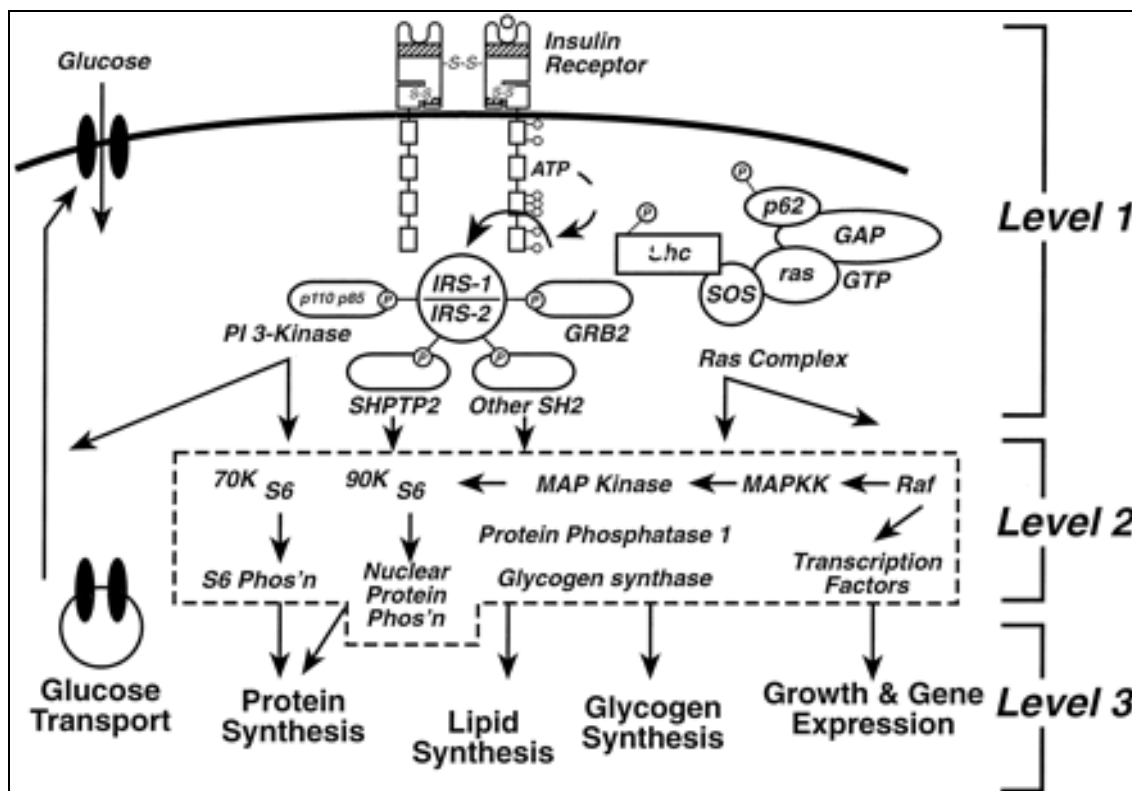


**Figura 7: Estructura y mecanismo de acción del receptor de insulina.** Reproducido de referencia (77)

Esta activación produciría a su vez la fosforilación de residuos de tirosina de los sustratos del receptor de insulina tipos 1 y 2 (IRS-1 y 2), que uniéndose a distintas moléculas inducirían las distintas señales de transducción, desencadenando una serie de reacciones en cascada que finalizarán con la aparición de los distintos efectos biológicos de la insulina.<sup>77</sup> (Figura 8) Estas diferentes vías metabólicas presentan una importancia relevante, ya que si bien las pacientes con SOP presentan RI en órganos como el hígado, grasa y músculo estriado, no presentan anomalías en su acción en otros de especial importancia en la patogenia del síndrome, como ovario, hipófisis y suprarrenal, y por lo tanto podría justificar la distinta respuesta de estos órganos ante la acción de la insulina.

Hasta el momento, los estudios dirigidos a encontrar alteraciones genéticas en el receptor de insulina en estas pacientes no han apreciado anomalías significativas. Tampoco ha podido demostrarse alteraciones en la unión de la insulina al receptor, aunque se han encontrado una disminución en el número de receptores en los adipocitos de estas pacientes.

En la actualidad, se cree que el defecto fundamental que presentan estas pacientes se encuentra en la señalización post-receptor. Inicialmente se postuló que en el 50 % de las mujeres con SOP, la resistencia insulínica era debida a la fosforilación de los residuos de serina del receptor, que secundariamente, producirían una inhibición de la actividad tirosinquinasa con la consiguiente disminución de sus efectos biológicos.<sup>78</sup> Además, esta fosforilación estimularía la actividad del enzima CYP17, que aumentaría la síntesis



**Figura 8: Efectos biológicos de la insulina en función de las distintas vías de transducción tras su unión al receptor.** Reproducido de referencia (77)

de andrógenos. Sin embargo, este mecanismo no justificaría la existencia de RI en el restante 50 % de las pacientes, y en estudios posteriores no se han logrado confirmar dichos resultados.

Otra alteración encontrada en estas pacientes es una disminución de los transportadores de glucosa GLUT4 en adipocitos, que indicarían también la existencia de un defecto a nivel post receptor. Sobre este aspecto también podría colaborar la diferencia en la expresión de genes en el tejido adiposo visceral observado en mujeres obesas con o sin SOP.<sup>79</sup>

Además, otro mecanismo candidato a desencadenar una disminución en la sensibilidad insulínica es el propio hiperandrogenismo característico de estas pacientes. El papel que ejercen los andrógenos a este respecto resulta controvertido. Es conocida la capacidad de la testosterona de desarrollar resistencia insulínica en el músculo estriado debido a un aumento de fibras musculares tipo 2, que son menos sensibles a la insulina. Sin embargo, tratamientos que consiguen normalizar los niveles de andrógenos, como el tratamiento prolongado con agonistas de la GnRH o incluso la anexectomía bilateral, no consiguen normalizar la sensibilidad a la insulina.<sup>80,81</sup> Por otro lado, los andrógenos

podrían relacionarse con la etiopatogenia de la resistencia insulínica al actuar como un factor favorecedor para el acúmulo de grasa abdominal. Así, el exceso androgénico durante la vida fetal y la infancia parece determinar el desarrollo de obesidad de predominio abdominal y de sus comorbilidades metabólicas asociadas posteriormente en la vida adulta.<sup>74</sup>

Además de estos posibles mecanismos que generan RI, existen factores ambientales que podrían inducir su desarrollo. Entre estos, la obesidad desempeñaría un papel fundamental. Es bien conocido que la obesidad, en especial cuando presenta una distribución visceral, genera la aparición de resistencia insulínica. Aunque los mecanismos patogénicos no estén del todo aclarados, su aparición parece relacionada con los ácidos grasos libres (AGLs) y con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). En situaciones de obesidad visceral se produce un aumento en la liberación de AGLs, que alcanzan el hígado a través del flujo portal disminuyendo la extracción hepática de glucosa, incrementando la síntesis de lipoproteínas y estimulando la neoglucogénesis.<sup>82</sup> Por su parte, el TNF- $\alpha$ , cuyos niveles se encuentran elevados también en la obesidad, produce una fosforilación de los residuos de serina del IRS-1, que conlleva una disminución de su actividad tirosinquinasa, produciendo una alteración en las reacciones en cascada que desencadenan los efectos biológicos de la insulina.<sup>83</sup>

Para concluir, los mecanismos exactos por los que se produce la resistencia insulínica en el SOP no son del todo bien conocidos, aunque existen indicios de la existencia de cierta predisposición genética y la influencia de factores ambientales, que justificarían dicha asociación.

### 2.3. Alteraciones hormonales derivadas de la resistencia insulínica

Independientemente del mecanismo por el que se origine la resistencia insulínica, se produce una respuesta compensadora pancreática que consiste en la aparición de hiperinsulinismo. La insulina no sólo presenta efectos biológicos en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas, sino que también afecta a distintas glándulas, motivo por el que podría influir en la patogenia del SOP.

### 2.3.1. Insulina y ovario

Aunque inicialmente se pensó que la insulina realizaba sus acciones en el ovario a través de su unión con los receptores para los IGFs, posteriormente se confirmó la existencia de receptores propios tanto en las células tecales como de la granulosa.<sup>78</sup>

Estudios in vitro han demostrado que la insulina podría ser considerada como una “co-gonadotrofina” al facilitar las acciones de la LH. Entre sus acciones destacan la estimulación de la proliferación de células tecales, el estímulo de la secreción de andrógenos estimulada por la LH, el aumento de la actividad del citocromo CYP17, y el aumento del número de receptores de LH y del IGF-1.<sup>29</sup> Además, la insulina podría presentar también acciones sobre las células de la granulosa, aumentando la sensibilidad de estas células a la FSH, que conllevaría un incremento en el número y crecimiento de folículos y del volumen ovárico, hallazgos, por otro lado, muy característicos de las mujeres que presentan SOP.<sup>84,85</sup>

La administración de insulina intravenosa en los estudios in vivo no ha demostrado de forma inequívoca producir una elevación de los niveles plasmáticos de andrógenos, aunque esta posibilidad se confirma de una manera indirecta con los tratamientos encaminados a aumentar la sensibilidad insulínica, que al disminuir las cifras de insulina, inducen una disminución de los niveles plasmáticos de andrógenos.<sup>29</sup>

### 2.3.2. Insulina y gonadotrofinas

Las acciones de la insulina sobre la hipófisis resultan más controvertidas. Aunque estudios in vitro realizados en ratas han demostrado que la insulina induce un aumento de la liberación de LH y FSH basal y estimulada por GnRH, en los estudios in vivo se observa una correlación inversa entre los niveles de insulina y la secreción de LH. Así, en el estudio más exhaustivo realizado hasta la fecha, en el que se comparó la secreción de LH en pacientes obesas y delgadas con SOP comparadas con un grupo control pareadas por peso se encontraron datos llamativos. Las pacientes con SOP delgadas presentaron un aumento en el número y amplitud de los pulsos de secreción de LH en relación a las mujeres sanas delgadas, mientras que las pacientes con SOP obesas únicamente presentaban un aumento en el número de pulsos en relación a las mujeres sanas obesas pero de menor amplitud, sugiriendo que las diferencias observadas podrían

deberse a la existencia de una mayor resistencia insulínica e hiperinsulinismo en este subgrupo de pacientes.<sup>27</sup>

Por otro lado, al administrar fármacos que disminuyen la resistencia insulínica se aprecia una disminución de los niveles de LH, y de la respuesta de ésta ante el estímulo de GnRH,<sup>76</sup> por lo que el papel que pueda ejercer la insulina sobre estas hormonas permanece aún por aclarar.

### 2.3.3. Insulina e hígado

La insulina presenta unas acciones relevantes a nivel hepático, influyendo en la síntesis de proteínas transportadoras de distintas hormonas.

Existen estudios tanto in vivo como in vitro que han demostrado que la insulina inhibe la síntesis de la SHBG en los hepatocitos y que sus niveles plasmáticos se correlacionan inversamente con los de esta hormona, produciéndose una elevación en sus cifras al disminuir la resistencia insulínica con la administración de tratamiento farmacológico.<sup>86</sup> La relevancia de estos efectos reside en que esta proteína transporta principalmente a los andrógenos, fundamentalmente a la testosterona, con lo que una disminución de sus niveles supondría la existencia de una mayor proporción de andrógenos libres y por lo tanto, una mayor actividad biológica.

De igual manera, se ha demostrado que la insulina induce una disminución de la síntesis hepática de IGFBP-1, con el consiguiente aumento de la biodisponibilidad de la IGF-1.<sup>87</sup> Esta hormona, a través de sus propios receptores, es capaz de estimular la secreción androgénica ovárica, así como la secreción basal y estimulada de LH.

### 2.3.4. Insulina y suprarrenal

Hasta el momento, han sido valoradas las acciones de la insulina sobre distintas enzimas de la esteroidogénesis, habiéndose demostrado que la insulina incrementa los niveles de RNAm de la CYP17 en cultivos celulares suprarrenales.<sup>88</sup> Además, la infusión de insulina aumenta la respuesta de la 17-hidroxilasa ante el estímulo con ACTH, apreciándose una respuesta contraria al administrar fármacos sensibilizadores a la insulina.<sup>89</sup> (Tabla 2)



**Tabla 2: Mecanismos de actuación de la insulina que favorecen el desarrollo de hiperandrogenismo.**

- 
- Estimulación de la secreción de andrógenos por el ovario
  - Aumento de la expresión de receptores de IGFs en ovario
  - Aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales en respuesta a la ACTH
  - Aumento de receptores de LH a nivel ovárico
  - Aumento de la respuesta de LH a GnRH a nivel hipofisario
  - Disminución de la síntesis de SHBG a nivel hepático
  - Disminución de la síntesis de IGFBP-1 a nivel hepático
- 

#### 2.4. Alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia insulínica

La existencia de resistencia insulínica también se encuentra asociada a la aparición de distintas patologías metabólicas que se relacionan con la aparición de un mayor riesgo cardiovascular.

Una de las asociaciones de mayor relevancia clínica se produce con la diabetes mellitus, siendo la RI el principal factor causal. La disminución de las acciones biológicas de insulina produce una serie de efectos metabólicos consistentes en un aumento de neoglucogénesis hepática, una disminución de la captación periférica de glucosa y la ausencia de la inhibición de la lipólisis, favoreciendo la aparición de la hiperglucemia. Con el tiempo, el hiperinsulinismo compensador sería insuficiente para mantener niveles de glucemia dentro de la normalidad, produciéndose una alteración en la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas. A su vez, la hiperglucemia mantenida produce una serie de consecuencias conocidas con el término de glucotoxicidad, y que consisten en una disminución de la secreción de insulina, una disminución de la unión de la insulina a su receptor en el músculo y tejido adiposo, y probablemente, a nivel post-receptor, favoreciendo la fosforilación del IRS-1 e inhibición de la translocación de los GLUT-4.<sup>90</sup>

La HTA constituye una de las asociaciones de la RI que presenta una mayor evidencia de relacionarse con la aparición de eventos cardiovasculares. Existen estudios que han demostrado que los niveles aumentados de insulina predicen la aparición de

HTA en sujetos delgados, así como la existencia de correlación directa entre las cifras de PA durante 24 horas determinadas mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y la RI.<sup>91</sup> Los mecanismos involucrados con esta asociación derivan del hiperinsulismo, que induce un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal renal y un aumento de la reactividad vascular, tanto por la activación del sistema nervioso simpático, como por un aumento de las fibras musculares lisas de la pared arterial.<sup>92</sup>

Los pacientes con RI suelen presentar alteraciones en el metabolismo lipídico. Así, las alteraciones en las lipoproteínas más frecuentemente observadas son la disminución de las HDL y la elevación de los triglicéridos (TGs). Además, aunque sus niveles plasmáticos suelen encontrarse en el rango de la normalidad, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) presentan un perfil más aterogénico al ser partículas más pequeñas y densas, debido a presentar un aumento en su concentración de triglicéridos y un aumento de la apoproteína B.<sup>93</sup>

Además, la resistencia insulínica parece relacionada con la aparición de fenómenos trombóticos, íntimamente relacionados con la aparición de eventos cardiovasculares. Así, parece existir una relación entre la RI y el aumento de los niveles de fibrinógeno y del PAI-1, siendo éste último el responsable de disminuir la capacidad fibrinolítica al inhibir al activador tisular del plasminógeno (tPA).<sup>94</sup>

En relación a la disfunción endotelial, la existencia de hiperinsulinismo se ha asociado a una disminución de la síntesis de óxido nítrico (NO) derivado de endotelio y una elevación de la endotelina-1. Las consecuencias clínicas serían un aumento de la proliferación de células musculares lisas, con el consiguiente aumento de las resistencias vasculares, una disminución de la fibrinólisis, y un aumento de la adhesión de monocitos a las células endoteliales.<sup>95</sup>

Por último, señalar que se ha encontrado en diversos estudios una relación directa entre la existencia de RI y los niveles de ácido úrico, conocido factor de riesgo cardiovascular.<sup>96</sup>

Como se ha podido apreciar, el papel de la resistencia insulínica en el SOP no sólo se limita a producir una serie de alteraciones en la secreción hormonal que favorezcan la aparición del síndrome, sino que está íntimamente relacionada con distintas anomalías metabólicas que, en definitiva, parecen determinar la existencia de un mayor riesgo cardiovascular en estas pacientes.

### 3. OBESIDAD

#### 3.1. Definición, epidemiología y etiología

La obesidad se define clásicamente como la existencia de un exceso de grasa corporal. El exceso de grasa puede distribuirse de distintas formas en el organismo. Así, cuando se aprecia un acúmulo de predominio en la región gluteofemoral recibe el nombre de obesidad ginecoide. Cuando los depósitos de grasa se localizan fundamentalmente en el abdomen, se denomina obesidad androide o abdominal. A su vez, en la grasa abdominal existen dos compartimentos bien diferenciados. Por un lado se encuentra la grasa subcutánea, constituida por grasa truncal y gluteofemoral, y la grasa visceral, compuesta por depósitos localizados en el epiplon y en la región mesentérica.<sup>97</sup> Ésta última localización de la grasa es la que se ha correlacionado de manera más significativa con la aparición de complicaciones metabólicas.<sup>98</sup>

En las últimas décadas, se ha producido un importante aumento en la prevalencia de la obesidad, siendo considerada la enfermedad metabólica más frecuente. Además, debe ser catalogada como una enfermedad crónica, destacando su papel como factor de riesgo cardiovascular independiente, y su potencial asociación a otros trastornos metabólicos que confieren una mayor morbi-mortalidad a estos pacientes. De hecho, en el mundo occidental es la segunda causa de muerte potencialmente evitable, sólo sobrepasada por el consumo de tabaco.<sup>99</sup> Por estos motivos, ha sido considerada como la epidemia del siglo XXI.

A la importancia de las consecuencias sobre la salud, debe añadirse el coste asociado a la obesidad y sus complicaciones. En España, supone alrededor del 6,9 % del gasto sanitario, estimado en un total de 2049,45 millones de euros.<sup>100</sup>

Existen distintas formas de diagnosticar la obesidad. Para facilitar la realización de estudios epidemiológicos, permitiendo la comparación entre distintas poblaciones e identificar individuos con riesgo de morbi-mortalidad, el método más aceptado es el índice de masa corporal (IMC). El IMC, se calcula dividiendo el peso, expresado en kilogramos, entre la estatura elevada al cuadrado, expresada en metros. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>101</sup> se define la obesidad si el IMC es igual o superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>.

En España, también se utiliza la clasificación propuesta por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) en el año 2000,<sup>102</sup> presentando mínimas

diferencias con la anterior. Así, existe una categoría denominada obesidad extrema si el IMC es igual o superior a 50, y se subdivide el sobrepeso en 2 subtipos, definiendo como preobesidad la existencia de un IMC entre 27.6 y 29.9 Kg/m<sup>2</sup>. (Tablas 3 y 4) Otra forma alternativa de definir la obesidad se realizaría a través del porcentaje total de grasa corporal total, siendo definida si es > 25 % en hombres o >35 % en mujeres. Esta última definición es poco empleada al requerir técnicas difícilmente disponibles para su determinación.<sup>103</sup>

En cuanto a su prevalencia, se debe señalar que en países como Estados Unidos está alcanzando cifras alarmantes, presentando cerca del 65 % de la población adulta sobrepeso (64,5 %) u obesidad (30,5 %). Este incremento supone durante los últimos 20 años un aumento del 40 % de personas con sobrepeso y del 110 % de personas con obesidad.<sup>104</sup> En países como España, al igual que sucede con la mayoría de países desarrollados, la tendencia es también al alza, y en el último estudio realizado hasta el momento se alcanzaban cifras de sobrepeso del 39,2 % y de obesidad del 15,5 %, siendo ésta más frecuente en el grupo de mujeres.<sup>105</sup> Más preocupantes pueden resultar los datos obtenidos en la población infantil. Así, en Estados Unidos, el 10 % de los niños entre 2-4 años y el 15 % entre 6-19 años de edad presentan un peso superior al percentil 95 para la edad y sexo.<sup>106</sup> En España, estas cifras, aunque menores, también son destacables, presentando sobrepeso el 18,1 % y obesidad el 6,3 % de la población con edad comprendida entre los 2-24 años, siendo más frecuente ésta última en varones.<sup>107</sup>

En relación a la etiología, el origen de la obesidad debe ser considerado como multifactorial. Desde un punto de vista clásico, su desarrollo parece relacionarse con la existencia de un balance energético positivo, en donde la ingesta alimentaria supera al gasto producido tanto por el metabolismo basal como por la actividad física. Sin embargo, la cantidad de grasa corporal de un individuo parece sujeta a la influencia de factores genéticos. Este hecho queda demostrado por estudios realizados en gemelos monocigotos, donde la concordancia de aparición de obesidad se sitúa entre el 70-90 %, así como en estudios realizados en personas adoptadas, que demuestran que el IMC se correlaciona más con los padres biológicos que con los adoptivos.<sup>108,109</sup> Por otro lado, aunque han sido descritos distintos defectos monogénicos de proteínas relacionadas con el control de la ingesta alimentaria que conducen al desarrollo de obesidad, en la mayoría de las ocasiones no se confirman en los sujetos obesos siendo incluso su

**Tabla 3: Clasificación de la obesidad según la OMS.**

Clasificación	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Delgadez o desnutrición calórica	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad grado I	30-34,9
Obesidad grado II	35-39,9
Obesidad grado III	> 40

**Tabla 4: Clasificación de la obesidad según la SEEDO.**

Clasificación	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad de tipo I	30-34,9
Obesidad de tipo II	35-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	> 50

existencia excepcional, considerándose por tanto como una enfermedad de origen poligénico.

Además de los factores genéticos, han sido relacionados con la etiopatogenia de la obesidad tanto factores culturales como medioambientales. La importancia de estos factores en el desarrollo de la obesidad se confirman con el evidente incremento de la obesidad en un relativo corto periodo de tiempo. Aunque es probable que en los últimos años la ingesta de determinados alimentos con un alto contenido calórico se haya incrementado, parece que el papel más determinante es el producido por la disminución del gasto energético derivado del ejercicio físico, con un aumento evidente de las actividades sedentarias.<sup>110</sup>

Con el conocimiento en los últimos años de la existencia de múltiples péptidos relacionados con el control de la ingesta, se han intentado relacionar un defecto en el

mismo con la aparición de obesidad. Entre los péptidos encargados de estimular el apetito destacarían la ghrelina, como factor periférico y regulador a corto plazo, y el neuropéptido Y, potente estimulador del apetito, que actúa en el sistema nervioso central. Entre los inhibidores del apetito, a nivel intestinal y actuando a corto plazo se encuentran el péptido YY y la colecistoquinina, a nivel central la proopiomelanocortina, y el más importante regulador a largo plazo, la leptina.

Por lo tanto, en el desarrollo de la obesidad, se producen distintas interacciones, tanto de factores genéticos, como cultural y medioambientales, siendo excepcional la obesidad producida por alteraciones monogénicas.

### 3.2. El tejido adiposo como órgano endocrino

El concepto clásico de que el tejido adiposo desempeña un único papel como reservorio energético mediante el almacenamiento de triglicéridos, ha quedado invalidado con los hallazgos en los últimos años de diversos péptidos bioactivos que son secretados por el mismo. (Tabla 5) Esta secreción no sólo sería producida por los adipocitos, sino que intervendrían otras células constituyentes del tejido adiposo como la matriz de tejido conectivo y células del sistema nervioso e inmunológico.

Muy relevante fue el descubrimiento de la leptina en el año 1994, aunque con posterioridad han sido mucho otros, recibiendo el conjunto de ellos el término de adipoquinas. Estos péptidos ejercen sus acciones no sólo a través de mecanismos autocrinos y paracrinos, sino también de manera endocrina alcanzando distintos órganos y sistemas a través de la circulación sistémica.

El descubrimiento de la capacidad secretora por parte del tejido adiposo y la mayor asociación de enfermedades de alto riesgo cardiovascular en función de la localización del exceso de grasa, principalmente la de distribución visceral, ha motivado el estudio del papel que pueden desempeñar las adipoquinas en estas consecuencias metabólicas.<sup>111</sup>

Entre los péptidos más representativos de la secreción del tejido adiposo se encuentra la leptina. Esta hormona se sintetiza fundamentalmente en el tejido adiposo subcutáneo y sus receptores se expresan en diferentes órganos, tanto a nivel del sistema nervioso central como periféricos, incluido el ovario. Su regulación es compleja presentando factores que estimulan su secreción, como la insulina, glucocorticoides, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina-1 (IL-1), y otros que la inhiben

**Tabla 5: Proteínas secretadas por el tejido adiposo.**

Citoquinas	TNF- $\alpha$ IL-6 Leptina
Fibrinolisis	PAI-1 Factor tisular
Complemento	Adipsina Factor B Proteína estimuladora de la acilación
Metabolismo lipídico	Lipoproteín lipasa Proteína transferidora de ésteres de colesterol Apoproteína E Ácidos grasos libres
Enzimas	Aromatasa 17 $\beta$ HSD 11 $\beta$ HSD1
Sistema renina-angiotensina	Renina Angiotensinógeno Angiotensina I Angiotensina II Enzima convertidora de angiotensina
Otras proteínas	Resistina Adiponectina

como la testosterona, catecolaminas y los agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas tipo  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ).<sup>112</sup> Una de sus acciones fundamentales consiste en ser un marcador del estado nutricional del paciente, encontrándose disminuida en situaciones de restricción calórica. También posee efectos anorexígenos, por lo que inicialmente se consideró como una hormona anti-obesidad, aunque posteriormente se desechó esta teoría dado que los pacientes obesos presentan unos niveles plasmáticos de leptina aumentados, mostrando un grado de resistencia a la acción de esta hormona.

El TNF- $\alpha$  es una citoquina fundamentalmente secretada por los adipocitos del tejido graso subcutáneo, pero también del visceral, entre cuyas acciones destaca su

participación en la generación de resistencia insulínica. Esta resistencia se produce por mecanismos directos, a través de la inhibición de la expresión de genes relacionados con la captación de glucosa y la oxidación de los AGLs, y de una forma indirecta, al incrementar los niveles circulantes de éstos, que a su vez inducen resistencia insulínica a través de mecanismos propios. Al parecer, las acciones del TNF- $\alpha$  se producen mediante mecanismos auto o paracrin, dado que en diversos estudios no se ha apreciado de forma uniforme una correlación entre sus concentraciones plasmáticas y la existencia de obesidad.<sup>113</sup>

La IL-6 es otra citoquina sintetizada por el tejido adiposo, siendo 3 veces mayor su secreción por la grasa visceral en relación a la subcutánea, y es estimulada por el TNF- $\alpha$ . Su elevación plasmática ha sido relacionada con la aparición de resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.<sup>113</sup> El mecanismo por el que induce la resistencia insulínica parece encontrarse en defectos de señalización post-receptor, aunque también mediante la inhibición de la secreción de adiponectina.

El PAI-1 es una proteína cuya función reside en inhibir la fibrinólisis. Se expresa y secreta en mayor proporción en el tejido adiposo visceral y sus concentraciones se correlacionan con la existencia de obesidad y resistencia insulínica, favoreciendo el TNF- $\alpha$  su secreción.<sup>114</sup>

Recientemente ha sido descubierta una hormona denominada adiponectina, sintetizada principalmente en el tejido adiposo subcutáneo, y que presenta acciones protectoras contra la aparición de diabetes, inflamación y arteriosclerosis. Así, sus efectos biológicos consisten en favorecer la oxidación de los ácidos grasos en hígado y músculo, disminuye la neoglucogénesis y el flujo portal de ácidos grasos, e inhibe la adhesión de monocitos en la pared vascular.<sup>115</sup> Parece existir una relación entre esta hormona y el desarrollo de resistencia insulínica e inflamación, al haberse demostrado una correlación inversa entre sus concentraciones y estos procesos.<sup>116</sup>

La resistina, hormona identificada de forma reciente, es secretada fundamentalmente en la grasa visceral, y sus concentraciones en estudios in vitro en ratones parecen relacionarse con la existencia de obesidad y resistencia insulínica. Sin embargo, estos resultados no han sido consistentes en humanos, por lo que su papel como adipoquina permanece sin aclarar.<sup>117</sup>

Un conjunto de proteínas de especial importancia, y que también es secretado por el tejido adiposo visceral es el que constituye el sistema renina-angiotensina (SRA). Su



principal acción es la regulación de la presión arterial a través del aumento del tono vascular, estimulando la secreción de aldosterona por la suprarrenal, aumentando la reabsorción de sodio en el túbulo proximal renal. Sus concentraciones plasmáticas están directamente relacionadas con la cantidad de tejido adiposo, siendo la principal hormona involucrada con sus acciones sobre el tejido adiposo la angiotensina-II (AT2). Esta hormona actúa tanto en células vasculares y nerviosas del tejido adiposo como en los propios adipocitos, favoreciendo su crecimiento y diferenciación, inhibiendo la lipólisis y estimulando la lipogénesis. En el hígado disminuye la captación de glucosa y estimula la neoglucogénesis y glucogenólisis.<sup>118</sup>

Pero además de estos péptidos, en el tejido adiposo se expresan distintas enzimas de relevancia metabólica. La 17  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17- $\beta$ HSD) que promueve la conversión de androstendiona y estrona a testosterona y estradiol respectivamente, y la aromatasa, que favorece la conversión de androstendiona y testosterona a estrona y estradiol, son las enzimas relacionadas con la esteroidogénesis más relevantes, encontrándose la actividad de la 17- $\beta$ HSD aumentada cuando existe adiposidad visceral.<sup>119</sup> Por otro lado, el enzima 11  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11- $\beta$ HSD1) que cataliza la degradación del cortisol en cortisona, se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo visceral, y su actividad se encuentra aumentada en sujetos obesos.<sup>120</sup>

Por lo tanto, dado que la obesidad se asocia a una elevación de diversas citoquinas y proteínas reactantes de fase aguda, ha sido propuesta la teoría de que se trata de una enfermedad en la que existe un cierto grado de inflamación crónica.<sup>121</sup> Este estado inflamatorio induciría por distintos mecanismos la aparición de resistencia insulínica y todas las alteraciones metabólicas que conducirían, en definitiva, a un mayor riesgo cardiovascular.

### 3.3. Complicaciones metabólicas de la obesidad

La obesidad se asocia a una serie de complicaciones metabólicas de gran relevancia clínica que conllevan un aumento en la morbi-mortalidad de estos pacientes, fundamentalmente debido a la aparición de enfermedades cardiovasculares.

La diabetes mellitus (DM) es probablemente la enfermedad cuya aparición se ve más influida por la obesidad. De hecho, entre el 70-90 % de los pacientes con

DM tipo 2 presentan obesidad. El riesgo de desarrollar diabetes se incrementa cuanto mayor sea el grado de obesidad y cuando existe un acúmulo visceral de la grasa. Así, en personas con un IMC superior a 35, el riesgo de presentar esta complicación aumenta un 4000 %.<sup>122,123</sup> Aunque los mecanismos exactos por los que la obesidad induce la aparición de diabetes no están del todo aclarados y parecen ser diversos, la resistencia insulínica desempeñaría un papel fundamental. Tras la aparición de la misma, se produciría un hiperinsulinismo compensador que mantendría las concentraciones de glucosa dentro de la normalidad. Con el paso del tiempo existiría un fallo en la secreción de las células beta con la consiguiente elevación de la glucosa plasmática, en forma de glucemia alterada en ayunas, intolerancia a los hidratos de carbono, y finalmente, diabetes mellitus.

Otra complicación muy frecuentemente encontrada en los sujetos obesos es la hipertensión arterial. En el estudio NHANES III, el 36 % de los individuos con sobrepeso y más del 60 % de los que presentaban un IMC > 35, fueron diagnosticados de HTA.<sup>124</sup> Los mecanismos por los que la obesidad induce el desarrollo de HTA son diversos. En primer lugar, los pacientes obesos presentan un aumento de la actividad simpática, habiéndose demostrado una elevación de los niveles plasmáticos de catecolaminas y de la frecuencia cardíaca en estos sujetos. Este aumento en la actividad simpática presentaría un efecto fundamental a nivel renal, induciendo un aumento en la reabsorción tubular de sodio.<sup>125</sup>

El papel de la leptina en la patogenia de la HTA en obesos, resulta más controvertido. Por un lado, uno de sus efectos consiste en una activación del sistema nervioso simpático a nivel central, favoreciendo el desarrollo de HTA. Sin embargo, sus efectos agudos sobre distintos órganos parecen prevenir la aparición de la misma, favoreciendo la eliminación de sodio a nivel renal, aumentando la sensibilidad a la insulina en el músculo e incrementando la síntesis de óxido nítrico en las células endoteliales.<sup>126</sup>

Los ácidos grasos libres, cuya liberación se encuentra aumentada en sujetos obesos, podrían encontrarse relacionados con la patogenia de la HTA. Así, han demostrado aumentar la respuesta vasoconstrictora a los agonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 e inhibir la formación de óxido nítrico en la pared endotelial.<sup>127</sup>

El último factor más claramente relacionado con la patogenia de la HTA en la obesidad es el sistema renina-angiotensina. Los pacientes obesos presentan un aumento de aldosterona, y se ha observado una correlación directa entre el IMC y los niveles

circulantes de angiotensina, actividad de renina plasmática y de la enzima convertidora de angiotensina.<sup>127</sup>

Por último señalar que existen otros factores como los péptidos natriuréticos, prostaciclina, prostaglandina E<sub>2</sub> y el óxido nítrico, cuyo papel y potencial relevancia clínica en este tipo de HTA permanecen por aclarar.

La existencia de dislipemia es otra de las complicaciones frecuentemente encontradas en las personas obesas. Su patogenia se encuentra relacionada con la existencia de resistencia insulínica. De esta manera, al igual que en ésta última, las alteraciones del metabolismo lipídico más frecuentes son el aumento de triglicéridos y la disminución de las HDL, causadas por una disminución de la actividad de la lipoproteínlipasa. En relación al LDL-colesterol, se suele apreciar una elevación de sus niveles plasmáticos por un aumento en su síntesis, aunque es más característica la existencia de un fenotipo más aterogénico con un predominio en estas partículas de la apoproteína B, consideradas actualmente como un factor de riesgo cardiovascular.<sup>128</sup>

Sin embargo, la existencia de obesidad no sólo conlleva complicaciones metabólicas, sino que afecta a múltiple órganos y aparatos, sin olvidar las consecuencias psicológicas que produce en estos pacientes. (Tabla 6)

### 3.4. Tratamiento de la obesidad

La obesidad y el sobrepeso deben ser considerados como trastornos crónicos para cuyo control es necesaria una intervención encaminada a adoptar conductas saludables dirigidas a una disminución del consumo energético y un aumento de la actividad física diaria. Dadas las múltiples complicaciones derivadas de su existencia reflejadas anteriormente, el tratamiento es fundamental para disminuir los riesgos secundarios. El abordaje terapéutico actual abarca distintas opciones, como son el tratamiento dietético, farmacológico y quirúrgico.

#### 3.4.1. Dieta y modificaciones en el estilo de vida

La realización de una dieta junto a las modificaciones en el estilo de vida y la práctica de ejercicio físico de manera habitual, son el tratamiento básico fundamental en los pacientes con exceso de peso. Sin embargo, no en todos los pacientes está indicado

**Tabla 6: Complicaciones asociadas a la obesidad.**

- Cardiovasculares Cardiopatía isquémica Hipertensión Ictus Insuficiencia venosa crónica	- Gastrointestinales Colelitiasis Reflujo gastroesofágico Esteatosis hepática
- Metabólicas Diabetes mellitus Dislipemia Hiperuricemia Síndrome del ovario poliquístico	- Psicológicas Depresión Discriminación social
- Tumores malignos Colon Recto Próstata Ovario Mama Endometrio Vesícula	- Respiratorias Apnea obstructiva del sueño Síndrome de obesidad- hipoventilación
	- Aparato locomotor Osteoartritis
	- Cutáneas Celulitis Intértrigo Acantosis nigricans

el inicio de este tratamiento. En España, en el último consenso publicado hasta el momento, se estableció que los pacientes subsidiarios de recibir tratamiento para el exceso ponderal, eran aquellos que presentaban obesidad (IMC > 30), o sobrepeso (IMC 25-29,9) con 2 o más factores de riesgo cardiovascular asociados, e incluso las mujeres y varones con un perímetro abdominal > 88 cms o > 102 cms, respectivamente y 2 o más factores de riesgo cardiovascular asociados. También se encuentra indicado el inicio de un tratamiento encaminado a la pérdida de peso en aquellos pacientes que asocien sobrepeso con diabetes, HTA o dislipemia.<sup>129</sup>

El objetivo al iniciar el tratamiento debe ser la pérdida del 10 % del peso corporal, de manera progresiva durante un periodo de 6 meses, tras los cuales en caso de resultar exitoso, se planteará una nueva pérdida ponderal si estuviera indicado. Para obtener estos resultados, se instaura un tratamiento con una dieta hipocalórica de aproximadamente 500-1000 Kcal inferior a la ingesta habitual del paciente, para obtener una pérdida de 0,5-1 kg a la semana. Estas directrices no difieren con las planteadas en otros países como Estados Unidos.<sup>103</sup>

Aunque en los últimos años han proliferado multitud de dietas dirigidas al tratamiento de la obesidad que difieren entre sí en la distinta proporción de principios inmediatos que las componen, las recomendaciones actuales sugieren que la dieta hipocalórica más idónea es la compuesta por un 55-60 % de hidratos de carbono, un 15 % de proteínas y menos del 30 % del aporte calórico total en forma de grasa, preferiblemente, monoinsaturadas.<sup>130</sup>

Para conseguir el objetivo terapéutico es fundamental que al cumplimiento de la dieta hipocalórica se acompañen tanto modificaciones en el estilo de vida como la realización de ejercicio físico. Éste último se instaurará de forma paulatina, recomendando una actividad física de 30-45 minutos de 3 a 5 días a la semana, aunque finalmente se pretenda realizar un mínimo de 30 minutos todos los días. Se debe señalar que el aumento de la actividad física es de especial utilidad en la fase de mantenimiento del peso, cuando las pérdidas ponderales debidas a la dieta hipocalórica disminuyen.

#### 3.4.2. Tratamiento farmacológico

El principal inconveniente de la realización de las dietas hipocalóricas es el escaso porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo predeterminado, oscilando entre el 2-20 %. El tratamiento farmacológico ha demostrado una mayor, aunque modesta, reducción de peso cuando se emplean como tratamiento adicional a la dieta y el ejercicio físico.

En España, en la actualidad, sólo se encuentran autorizados para el tratamiento de la obesidad dos fármacos, como son el orlistat y la sibutramina. Su empleo se encuentra indicado en los pacientes con sobrepeso grado II y factores de riesgo cardiovascular asociados, y en los obesos.<sup>129</sup> El orlistat actúa inhibiendo las lipasas intestinales disminuyendo por tanto la absorción de las grasas. El tratamiento con este fármaco ha resultado de especial interés en pacientes diabéticos, y se debe mantener si el paciente pierde más de un 5 % de su peso corporal durante las primeras 12 semanas de su administración. Su principal efecto adverso es la aparición de diarrea.<sup>131</sup>

Por su parte, la sibutramina actúa como inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Se considera eficaz si el paciente pierde más de 2 kg en las primeras 4 semanas de tratamiento, y los efectos secundarios que deben ser controlados son la aparición de HTA o el empeoramiento de las cifras de presión arterial y el aumento de la frecuencia cardíaca.<sup>132</sup>

### 3.4.3. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la obesidad únicamente debe ser planteado en aquellos pacientes en los que han fracasado con anterioridad las medidas anteriormente expuestas. Los pacientes candidatos a recibir este tratamiento serían aquellos que presenten obesidad mórbida (IMC > 40), e incluso en aquellos con un menor grado de obesidad (IMC 35-39,9) con comorbilidad grave asociada como la apnea obstructiva del sueño, síndrome obesidad-hipoventilación, miocardiopatía, y la diabetes mellitus e HTA mal controladas.<sup>129</sup> Señalar que independientemente de la técnica a realizar, los pacientes que vayan a ser intervenidos deben recibir un abordaje multidisciplinario formado por un equipo de distintas especialidades como la endocrinología, psiquiatría y cirugía general.

Existen distintas técnicas de cirugía bariátrica que se dividen en malabsortivas, restrictivas y mixtas. Aunque las técnicas malabsortivas fueron las más utilizadas inicialmente, en la actualidad han caído en desuso por las múltiples complicaciones derivadas de la misma. Las técnicas restrictivas o mixtas son más empleadas, considerando el by-pass gástrico como la técnica de cirugía bariátrica de elección actualmente. Esta técnica se realiza mediante laparoscopia, disminuyendo las complicaciones y la estancia hospitalaria.<sup>133</sup>

## 4. SÍNDROME METABÓLICO

### 4.1. Definición y prevalencia

El síndrome metabólico viene definido por la asociación en un mismo individuo de distintas alteraciones metabólicas, todas ellas relacionadas con la enfermedad cardiovascular. Su primera descripción fue realizada a principios del siglo pasado, consistiendo en la asociación de hipertensión arterial, hiperglucemia y gota.<sup>134</sup> Sin embargo, la relevancia clínica del síndrome comienza a desarrollarse en los últimos 20 años, con el alarmante aumento de la prevalencia de obesidad y diabetes. Así, Reaven denomina a la conjunción de resistencia insulínica, hiperglucemia, hipertensión, disminución de las HDL e hipertrigliceridemia como el síndrome metabólico o síndrome X.<sup>66</sup>

Desde entonces distintos grupos de trabajo internacionales han intentado definir el síndrome metabólico, existiendo entre ellos diferencias significativas. (Tabla 7) El primer consenso fue el establecido por la OMS en 1999, en donde se establecía como requisito fundamental la existencia de resistencia insulínica.<sup>135</sup> Posteriormente, el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), formuló una nueva definición en la que se excluía la microalbuminuria como criterio diagnóstico, y se definía la obesidad central en función del perímetro abdominal y no a través del índice cintura-cadera (ICC).<sup>136</sup> La definición más empleada en los estudios epidemiológicos es la establecida por el National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NECP-ATP III).<sup>137</sup> A diferencia de los anteriores, resulta fundamental destacar que la existencia de resistencia insulínica desaparece de la definición. Por último, y de forma reciente, ha sido elaborada una nueva definición por la International Diabetes Federation (IDF).<sup>138</sup> En este consenso a diferencia de los anteriores, la obesidad central es el criterio primordial, estableciendo distintos puntos de corte patológicos del perímetro abdominal en función de la raza de los sujetos a estudio, y una disminución en las cifras de glucemia consideradas como normales.

Como se puede apreciar, la variabilidad de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico ha supuesto una dificultad a la hora de obtener datos sobre su prevalencia y en establecer comparaciones entre grupos de pacientes de distintos estudios. Sin embargo, el incremento considerable de la obesidad en los últimos años, y secundariamente de sus alteraciones metabólicas asociadas, como la diabetes mellitus, HTA y dislipemia, hacen que la prevalencia del síndrome metabólico haya aumentado de igual forma.

En Estados Unidos, donde la obesidad representa un problema socio-sanitario de gran relevancia, la prevalencia global del síndrome metabólico alcanza el 21,8 %.<sup>139</sup> La aparición del síndrome metabólico se incrementa con la edad, apreciándose en dicho estudio una prevalencia del 6,7 % entre los 20 y 29 años, alcanzando el 43,5 % entre los 60 y 69 años. En un estudio más reciente realizado en este país, aplicando criterios de normalidad de glucemia más estrictos, se ha encontrado una prevalencia superior en la población general, del 34,5 % y el 39 % según criterios del ATP-III y de la IDF, respectivamente.<sup>140</sup> En estos estudios, también se ha observado la importancia del origen étnico en la prevalencia del síndrome, siendo diagnosticado en mayor medida en individuos de origen mejicano en relación a los caucásicos y afroamericanos.

**Tabla 7: Criterios diagnósticos del síndrome metabólico**

WHO (1999)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	IDF (2005)
<p>Diabetes o GAA o IHC o resistencia insulínica o hiperinsulinemia por encima del cuartil superior de la población y 2 de los siguientes (si no hay alteración de glucemia se precisan 3 criterios):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PAS <math>\geq</math> 140 o PAD <math>\geq</math> 90 mmHg</li> <li>- Triglicéridos <math>\geq</math> 150 mg/dL</li> <li>- HDL <math>&lt;</math>35 mg/dL varón / <math>&lt;</math>40 mg/dL mujer</li> <li>- IMC <math>&gt;</math>30 y/o ICC <math>&gt;</math>0.9 varón / <math>&gt;</math>0.85 mujer</li> <li>- Microalbuminuria <math>\geq</math> 20 <math>\mu</math>g/min</li> </ul>	<p>Hiperinsulinemia por encima del cuartil superior de la población y 2 ó más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucemia <math>\geq</math> 110 mg/dL</li> <li>- PAS <math>\geq</math> 140 o PAD <math>\geq</math> 90 mmHg</li> <li>- Triglicéridos <math>\geq</math> 180 mg/dL y/o HDL <math>&lt;</math> 40 mg/dL</li> <li>- Cintura <math>\geq</math> 94 cm varón/ 80 cm mujer</li> </ul>	<p>3 criterios de los 5 siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presión arterial <math>\geq</math> 130/85 mmHg</li> <li>- Triglicéridos <math>\geq</math> 150 mg/dL</li> <li>- HDL <math>&lt;</math>40 mg/dL varón / <math>&lt;</math>50 mg/dL mujer</li> <li>- Glucemia ayunas <math>&gt;</math> 110 mg/dL</li> <li>- Cintura <math>&gt;</math>102 cm varón / <math>&gt;</math>88 cm mujer</li> </ul>	<p>Obesidad central (cintura <math>\geq</math>94 cm varón / <math>\geq</math>80 cm mujer europeos, para otras razas son distintos) y 2 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presión arterial <math>\geq</math> 130/85 mmHg</li> <li>- Triglicéridos <math>\geq</math> 150 mg/dL</li> <li>- HDL <math>&lt;</math>40 mg/dL varón / <math>&lt;</math>50 mg/dL mujer</li> <li>- Glucemia ayunas <math>\geq</math>100 mg/dL o diagnóstico previo de DM tipo 2.</li> </ul>

Abreviaturas: WHO: World Health Organization, EGIR: European Group for study of Insulin Resistance, ATP III: Adult Treatment Panel III, IDF: International Diabetes Federation, GAA: Glucemia alterada en ayunas, IHC: Intolerancia a los hidratos de carbono, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, IMC: Índice de masa corporal, ICC: Índice cintura-cadera.



En España, existen muy pocos datos relacionados con la prevalencia del síndrome metabólico. En el estudio VIVA, la prevalencia oscilaba entre el 21 y 31 % en hombres menores de 40 y mayores de 55 años, respectivamente, presentando las mujeres cifras entre el 10-33 % en los mismos rangos de edad.<sup>141</sup> Un estudio realizado en las Islas Canarias, población que presenta una elevada incidencia de eventos cardiovasculares, se obtiene una prevalencia global del 24,4 %, muy similar a la apreciada en EE.UU.<sup>142</sup>

La importancia de estos datos, reside en que el síndrome metabólico se asocia a un aumento del riesgo de presentar diabetes, enfermedades cardiovasculares y muertes de cualquier origen,<sup>134</sup> y dado que la prevalencia de uno de sus componentes fundamentales como es la obesidad, se está incrementando de forma considerable, es de suponer que el síndrome metabólico experimentará también un aumento de su incidencia en los próximos años.

#### 4.2. Relación entre el síndrome metabólico y el síndrome del ovario poliquístico

Como ha sido expuesto con anterioridad, en el síndrome metabólico coexisten diversas alteraciones metabólicas, cuyo papel fundamental como factores de riesgo cardiovascular ha quedado demostrado en múltiples estudios. Estos factores de riesgo cardiovascular denominados clásicos, serían la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, y quizás como factores más determinantes, se encontrarían la obesidad abdominal y la resistencia insulínica.

Por otra parte, en el SOP, además de existir característicamente hiperandrogenismo y las manifestaciones clínicas derivadas del mismo, es conocida también la asociación de alteraciones metabólicas, en especial la obesidad y la resistencia insulínica, que forman parte de los criterios definatorios del síndrome metabólico. Por este motivo, en los últimos años diversos estudios han sido dirigidos a estimar la prevalencia del síndrome metabólico en este grupo de mujeres, que, por lo anteriormente expuesto, podría encontrarse aumentada en relación a la población general.

Hasta la fecha, en los estudios epidemiológicos más representativos, la prevalencia del síndrome metabólico en estas pacientes oscila entre el 33,4 % y el 46 %, <sup>143,144</sup> cifras muy superiores al 6,7 % y 15 % encontradas en mujeres sanas entre la tercera y cuarta décadas de la vida, respectivamente.<sup>139</sup>

Además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, en el último consenso realizado sobre el síndrome metabólico, se planteaba la necesidad de investigar sobre otros posibles

marcadores de riesgo que podrían estar relacionados con la aparición de eventos cardiovasculares y diabetes y que en un futuro, podrían incorporarse a su definición.<sup>138</sup> Estos marcadores serían principalmente proinflamatorios y protrombóticos, que también están siendo valorados en las pacientes con SOP. A continuación se expondrán someramente, las alteraciones encontradas tanto en los factores de riesgo vascular clásicos y no clásicos en estas pacientes.

#### 4.2.1. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y síndrome del ovario poliquístico

Además de la obesidad con distribución abdominal de la grasa, cuyo papel en el SOP ha sido detallado en un apartado anterior, es frecuente encontrar en estas pacientes alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, hipertensión arterial y dislipemia.

Las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado aparecen de forma frecuente en las pacientes con SOP. En un estudio prospectivo, en el que fueron evaluadas 254 pacientes, se determinó que en el subgrupo de mujeres obesas el 7.5 % presentaban diabetes mellitus y el 31 % intolerancia a los hidratos de carbono, cifras superiores a las encontradas en las pacientes delgadas, del 1.5 % y 10 %, respectivamente.<sup>145</sup> En este estudio, se evidenciaba que las pacientes con dichas alteraciones suelen presentar sin embargo, una glucemia en ayunas dentro de la normalidad. Esta elevada incidencia demostrada en diversos estudios posteriores, y la frecuente asociación del SOP a la resistencia insulínica, han motivado que la Asociación Americana de Diabetes (ADA), recomiende la realización de una prueba de despistaje en el momento del diagnóstico del síndrome, siendo preferible el empleo de la sobrecarga oral de glucosa con 75 grs.<sup>146</sup> Esta predisposición también aparece en mayor medida en el embarazo, siendo frecuente la existencia de diabetes gestacional en las pacientes con SOP, siendo aconsejable la realización de una prueba de despistaje con 50 grs. durante el primer trimestre de gestación.<sup>147</sup>

La posible existencia de dislipemia ha sido valorada en distintos estudios, llegando a presentar estas pacientes alteraciones lipídicas hasta en el 70 % de los casos.<sup>148</sup> Aunque existen resultados discordantes, la anomalía que se describe con más frecuencia consiste en la disminución del HDL-colesterol y la hipertrigliceridemia, patrón lipídico característico de las situaciones que cursan con resistencia insulínica. En relación al LDL-colesterol, los resultados son más controvertidos, aunque independientemente de sus niveles plasmáticos, ha sido descrito un aumento del VLDL-colesterol así como la existencia de LDL pequeñas y densas, que las conferiría un mayor poder aterogénico.<sup>149</sup>

El último factor de riesgo cardiovascular clásico evaluado es la hipertensión arterial. Hasta el momento, su asociación con el SOP no ha sido del todo establecida, y su aparición en estas pacientes parece poco frecuente.<sup>150</sup> De cualquier modo, quizá la edad temprana a la que se realiza el diagnóstico sea el factor que impide una mayor incidencia de HTA en estas pacientes y que de hecho, presenten un mayor riesgo de presentarla en el futuro. Así, en un estudio retrospectivo se apreció una mayor prevalencia de HTA en este grupo de mujeres en relación a un grupo control.<sup>151</sup> En otro estudio realizado por Luque y cols.<sup>152</sup> se valoraron las posibles alteraciones en la presión arterial en mujeres con o sin SOP. En este estudio se demostró la relación entre la existencia de obesidad con la aparición de hipertensión arterial, un incremento de la presión arterial diastólica, media y de la frecuencia cardíaca, mientras que la ausencia del descenso fisiológico de la presión arterial en el periodo nocturno fue el único hallazgo característico de las mujeres con SOP.<sup>152</sup>

#### 4.2.2. Factores de riesgo cardiovascular no clásicos y síndrome del ovario poliquístico

En los últimos años han surgido diversos marcadores que han sido relacionados con la existencia de enfermedades cardiovasculares, destacando los relacionados con la coagulación y la inflamación.

Entre los factores protrombóticos, los más estudiados han sido el fibrinógeno, el inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1), el activador del plasminógeno tisular (tPA) y las moléculas de adhesión tisular.

El principal efecto biológico del fibrinógeno consiste en contribuir a la agregación plaquetaria y a la formación del trombo, siendo un factor asociado a un mayor riesgo cardiovascular y a la gravedad de la enfermedad coronaria. Su elevación refleja la inflamación de la pared vascular, y sus niveles se relacionan con el aumento de los niveles plasmáticos de citoquinas como la IL-6 y el TNF- $\alpha$ .<sup>153</sup> Hasta la fecha, no existen datos que sugieran un aumento de sus concentraciones en pacientes con SOP, aunque se ha encontrado en éstas una disminución de la capacidad fibrinolítica total.<sup>154</sup> Sin embargo, en este mismo grupo de pacientes se ha observado una elevación del PAI-1 y del tPA, que disminuirían la fibrinólisis, favoreciendo el riesgo de trombosis.<sup>155</sup>

Por su parte, las moléculas de adhesión tisular, selectina E y P, la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), han sido relacionadas con el desarrollo de fenómenos trombóticos al interactuar con los leucocitos

mononucleares y favorecer su adhesión al endotelio.<sup>156</sup> En el estudio más representativo hasta el momento, no se ha apreciado un aumento en sus niveles en las pacientes con SOP.<sup>157</sup>

Los mecanismos inflamatorios parecen relacionados con el desarrollo de arteriosclerosis y con la aparición de enfermedad cardiovascular. Hasta el momento, los más estudiados han sido la proteína C reactiva (PCR) y diversas citoquinas.

La PCR, sintetizada en el hígado, es considerada como un predictor independiente de enfermedad cardiovascular e ictus. De hecho, en un estudio reciente se comprobó que sus niveles se correlacionan más que el LDL-colesterol con la existencia de eventos cardiovasculares, confirmando la importancia del fenómeno inflamatorio en la patogenia de esta patología.<sup>158</sup> Sus concentraciones aumentan por el estímulo de citoquinas como la IL-6. En el SOP donde existe un aumento de grasa visceral y resistencia insulínica, resulta de especial interés el estudiar los niveles plasmáticos de esta proteína. En algunos estudios publicados hasta la fecha se ha apreciado un incremento en sus concentraciones en relación a mujeres sanas, apreciándose una correlación especialmente con la propia obesidad, y en menor grado, con la resistencia insulínica.<sup>155,157</sup>

Las citoquinas sintetizadas fundamentalmente en el tejido adiposo visceral, se encuentran relacionadas con la patogenia de la resistencia insulínica y el proceso inflamatorio. Entre éstas, las más estudiadas en las pacientes con SOP han sido el TNF- $\alpha$ , la IL-6 y la IL-18.

Aunque el TNF- $\alpha$ , a través de sus acciones como generador de resistencia insulínica y estimulador de citoquinas proinflamatorias podría desempeñar un papel destacado en la patogenia de este síndrome, no se han apreciado diferencias en las concentraciones plasmáticas de las pacientes en relación a mujeres sanas.<sup>157</sup> Esta ausencia de elevación podría estar justificada al realizar sus acciones de forma auto y paracrina.

En relación a la IL-6, su papel en el SOP queda aún por ser esclarecido, aunque han sido descritos polimorfismos en su receptor que se encuentran relacionados con la obesidad y el hiperandrogenismo.<sup>159</sup>

Por último, la IL-18, que ha sido descrita como un marcador de muerte de origen cardiovascular y que aumenta la síntesis de TNF- $\alpha$ ,<sup>160</sup> parece encontrarse aumentada en pacientes con SOP, confirmándose su relación con la resistencia insulínica y con la obesidad.<sup>161</sup>

Estudios más recientes se están dirigiendo a valorar el papel en la patogenia del SOP de otras hormonas secretadas por el tejido adiposo, como son la adiponectina y la resistina. Aunque los resultados sobre la resistina no han resultado concluyentes, la adiponectina,

hormona que aumenta la sensibilidad insulínica, presenta unos niveles plasmáticos disminuidos en las pacientes en relación a mujeres sanas, presentando una correlación negativa con las cifras de andrógenos.<sup>162</sup>

En los últimos años diversos trabajos han demostrado una relación entre el aumento de los depósitos de hierro y la existencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, resistencia insulínica y diabetes mellitus tipo 2. De hecho, las concentraciones séricas de ferritina, marcador de los depósitos de hierro en el organismo, muestran una correlación negativa con la sensibilidad a la insulina, y el incremento en su concentración se encuentra asociado a un aumento en la prevalencia de síndrome metabólico. Debido a este interés en el estudio de la ferritina como un novedoso marcador de riesgo cardiovascular, y dadas las alteraciones metabólicas descritas en el SOP, ha sido realizado un estudio reciente en este grupo de pacientes, encontrando una elevación de sus niveles plasmáticos en relación a un grupo control en mujeres obesas.<sup>163</sup>

En resumen, aunque los estudios realizados hasta la fecha parecen demostrar un aumento de marcadores de riesgo cardiovascular en las pacientes con SOP que les conferiría un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, aún no se ha podido demostrar un aumento de los mismos en estas pacientes.<sup>164</sup>



## **II. OBJETIVOS**

El presente estudio pretende abarcar distintos aspectos relacionados con el síndrome del ovario poliquístico y la obesidad. Los objetivos quedan detallados a continuación:

**Objetivo 1:** Estimar la prevalencia del síndrome del ovario poliquístico, así como del síndrome metabólico y de otras enfermedades metabólicas relacionadas con el riesgo cardiovascular, en mujeres con sobrepeso u obesidad.

**Objetivo 2:** Valorar posibles diferencias en factores relacionados con la etiopatogenia de la obesidad, entre pacientes obesas con o sin síndrome del ovario poliquístico.

**Objetivo 3:** Valorar la influencia del grado de obesidad tanto en la aparición del síndrome del ovario poliquístico como en la aparición de otras enfermedades metabólicas.





### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

##### 1.1. Participantes

Para la realización del presente estudio, se incluyeron de forma consecutiva todas aquellas mujeres premenopáusicas referidas por el Médico de Atención Primaria u otros especialistas al Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, cuyo motivo de consulta fuera el exceso de peso. El periodo de reclutamiento se inició en Mayo del año 2002, finalizando en Diciembre del 2005.

Dentro de los criterios de inclusión en el estudio, se incluyó la consulta exclusivamente para pérdida de peso debido a la presencia de sobrepeso u obesidad, la existencia de un IMC superior o igual a  $25 \text{ kg/m}^2$ , edad inferior a 50 años, y no referir síntomas característicos del periodo perimenopáusicos como, por ejemplo, los sofocos. Para evitar un sesgo de selección, todas aquellas mujeres con sobrepeso u obesidad que fueron referidas a las consultas por cualquier otra razón, incluido el SOP, quedaron excluidas del estudio.

Las pacientes que en el momento de la visita se encontraban en tratamiento con anticonceptivos orales o fármacos sensibilizadores a la insulina, fueron también excluidas a pesar del riesgo de infraestimar la prevalencia del SOP, debido a la imposibilidad de evaluar de una forma apropiada tanto la función ovulatoria como la existencia de hiperandrogenismo clínico y bioquímico, y por tanto, existir la imposibilidad de confirmar o descartar la presencia del SOP. Sin embargo, aquellas pacientes con diagnóstico previo a la consulta de SOP realizado con estudio hormonal compatible y demostrable, fueron incluidas en el grupo de estudio, siempre que hubiesen sido remitidas exclusivamente por exceso de peso.

##### 1.2. Criterios diagnósticos del síndrome del ovario poliquístico

Los criterios diagnósticos del SOP aplicados en este estudio fueron los establecidos en la National Institute of Child Health and Human Development Conference en el año 1990.<sup>3</sup> Según este consenso, el SOP define por la existencia de oligo-ovulación, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, y la exclusión de patologías como la hiperprolactinemia (prolactina sérica inferior a  $24 \text{ ng/mL}$ ), la hiperplasia suprarrenal congénita en su forma de presentación

no clásica (niveles de 17-OH-progesterona en suero inferiores a 2 ng/mL) y los tumores secretores de andrógenos. La confirmación de la existencia de oligo-ovulación se realizó de forma retrospectiva, a través de la historia clínica, confirmando las pacientes la presencia de ciclos menstruales cada 36 días o más, o menos de 9 ciclos menstruales al año. En aquellas mujeres que presentaban ciclos menstruales con una periodicidad normal, la existencia de oligo-ovulación se confirmó mediante la determinación de forma prospectiva de la progesterona en fase luteínica, considerándose como ciclo anovulatorio aquel en el que la progesterona sérica fuera inferior a 4 ng/mL, o mediante la monitorización de la temperatura corporal. En este caso, se requirió a las pacientes la determinación de la temperatura corporal central con un termómetro de mercurio, todas las mañanas justo al despertar durante un periodo de 3 meses. A través de esta monitorización se confirmaba la ausencia de ovulación al no apreciarse la característica elevación de la temperatura en 0.3 °C que acontece aproximadamente a los 2 días del pico ovulatorio.

Existen otras posibles patologías que se deben incluir en el diagnóstico diferencial del SOP. Entre ellas se encuentran el hirsutismo idiopático, definido por la existencia de exceso de pelo terminal en zonas dependientes de andrógenos con niveles plasmáticos de éstos dentro de la normalidad, la hiperandrogenemia sin oligoovulación, definida por la elevación de los niveles de andrógenos circulantes sin la evidencia de alteraciones en la ovulación a través de los métodos anteriormente descritos, la hiperprolactinemia y, por último, la oligomenorrea crónica, en donde aparecen ciclos anovulatorios sin observar la existencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico. Aunque en los últimos consensos realizados en el año 2003 y 2006 para unificar la definición del SOP se incluía como uno de los criterios diagnósticos la presencia de poliquistosis ovárica objetivada mediante la realización de una ecografía,<sup>5,6</sup> en el presente estudio no se evaluó la morfología ovárica al iniciarse con anterioridad a los criterios diagnósticos propuestos en esos consensos.

### 1.3. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico, diabetes mellitus, hipertensión y dislipemia

El diagnóstico de síndrome metabólico se estableció según los criterios expuestos por el National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NECP-ATP III),<sup>137</sup> según el cual se considera la existencia del mismo cuando se cumplen al menos 3 de los siguientes criterios: circunferencia abdominal > 88 cm, triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL, HDL colesterol < 50 mg/dL, presión arterial  $\geq$  130/85 mmHg o cifras de glucosa  $\geq$  110 mg/dL.

El diagnóstico de las distintas alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, se basaron según la definición expuesta por la American Diabetes Association del año 2003.<sup>146</sup> De esta forma, la diabetes mellitus se define por la existencia de una glucemia basal en ayunas igual o superior a 126 mg/dL, o presentar una glucemia venosa igual o superior a 200 mg/dL a las 2 horas de realizar una sobrecarga oral con 75 grs de glucosa. La glucemia alterada en ayunas viene definida por la existencia de una glucemia basal en ayunas entre 110 y 125 mg/dL, y la intolerancia hidrocarbonada, por la presencia de una glucemia entre 140 y 200 mg/dL a las 2 horas de realizar una sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

Para la obtención de la prevalencia de hipertensión arterial en la muestra estudiada, se tomaron como referencia los criterios diagnósticos establecidos por el Seventh Joint National Committee (JNC-7) on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.<sup>165</sup> Para el análisis estadístico se establecieron distintas categorías, similares a las establecidas en este consenso. Así, se define la normotensión como unas cifras de presión arterial inferiores a 120/80 mmHg, la prehipertensión como presión arterial comprendida entre 120-140/80-90 mmHg, la hipertensión grado I como presión arterial entre 140-160/90-100 mmHg, y la hipertensión grado II como una presión arterial superior o igual a 160/100 mmHg.

Para estimar la prevalencia de dislipemia en la población a estudio, se emplearon los criterios diagnósticos de dislipemia, definidos en el NECP-ATP III.<sup>166</sup> En este consenso se consideran patológicas una cifra de colesterol total igual o superior a 240 mg/dL, LDL-colesterol igual o superior a 160 mg/dL, HDL-colesterol inferior a 40 mg/dL, y unos niveles de triglicéridos iguales o superiores a 200 mg/dL.

También se realizó la comparación del perfil lipídico de las pacientes con el de la población española, tomando como valores de referencia los obtenidos en el estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España).<sup>167</sup> Este estudio fue diseñado para estimar la prevalencia de los factores de riesgo implicados en la aparición de enfermedad cardiovascular, obteniendo valores de referencia en la población española estratificados por edad y sexo. En nuestro estudio, se consideraron patológicas unas cifras de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos superiores al percentil 95 y unas cifras de HDL-colesterol inferiores al percentil 5 de la población española, ajustados para la edad. (Apéndice 1)

#### 1.4. Consentimiento informado y aprobación del estudio

El Comité Ético del Hospital Ramón y Cajal aprobó el estudio, y todas las pacientes participantes, o sus representantes legales, dieron su consentimiento informado por escrito, siguiéndose en todo momento las recomendaciones recogidas en la Declaración de Helsinki.

## 2. SISTEMÁTICA Y METODOLOGÍA DE EVALUACIÓN

### 2.1. Anamnesis, exploración física y valoración antropométrica

La realización de la anamnesis se llevó a cabo en la consulta durante la visita inicial. Las pacientes fueron interrogadas sobre la existencia de distintos antecedentes personales de interés para el estudio, como el peso al nacimiento, la edad de pubarquia y menarquia, existencia de alteraciones menstruales, historial gestacional, existencia de antecedentes personales de HTA, diabetes mellitus y dislipemias, así como la existencia de hábito tabáquico o realización de ejercicio físico.

También se detallaron antecedentes familiares de interés, como los relacionados con la existencia de hiperandrogenismo, obesidad, HTA, diabetes mellitus, dislipemia y eventos cardiovasculares.

La exploración física completa y la valoración antropométrica fueron realizadas por el mismo investigador coincidiendo con la realización de las pruebas analíticas. En cuanto a la evaluación antropométrica, se incluyeron en la valoración el peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura y cadera e índice cintura-cadera (ICC). El peso y la estatura se determinaron mediante una báscula convencional y un estadiómetro convenientemente calibrado. El índice de masa corporal (IMC) se calculó a partir de la fórmula  $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Estatura (m}^2\text{)}$ , siendo empleado para clasificar a las pacientes en normopeso (IMC: 18,5-24,9), sobrepeso (IMC: 25-29,9), obesidad grado I (IMC: 30-34,9), obesidad grado II (IMC: 35-39,9) y obesidad grado III (IMC:  $\geq 40$ ). El ICC se determinó empleando una cinta métrica no extensible, empleando el perímetro abdominal menor entre el reborde costal y las espinas iliacas anterosuperiores, y el perímetro de la cadera, a nivel de los trocánteres mayores.

En cuanto a la composición corporal, se estimó con un impedanciómetro manual (Omron BF 300; Omron Corp., Kyoto, Japan). Con este método, se proporcionan dos índices para el análisis, como son el porcentaje del peso total que representa la masa grasa y una estimación

del peso de la grasa corporal total. Para su realización, se calculó la media de dos determinaciones consecutivas, obtenidas con el paciente en bipedestación, sujetando el impedanciómetro con los brazos extendidos, y tras haber vaciado completamente la vejiga para no alterar las mediciones.

En relación a la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), tras un reposo previo, se determinaron en cada paciente como la media de dos lecturas obtenidas con un esfigmomanómetro en sedestación. La presión arterial media (PAM) se calculó mediante la fórmula  $PAM = (PAS + (2 \times PAD)) / 3$ . La frecuencia cardiaca también fue registrada en ese mismo momento.

En la exploración física de las pacientes se valoraron especialmente signos relacionados con la existencia de hiperandrogenismo, como hirsutismo, acné o alopecia de patrón andrónico, o de resistencia insulínica, como acantosis nigricans. El grado de hirsutismo se estimó a través de la escala de Ferriman-Gallwey modificada, en donde se puntúan de 0 a 4 la existencia de pelo terminal en 9 áreas corporales.<sup>33</sup> Se consideró como un resultado patológico una puntuación superior a 7.

## 2.2. Pruebas analíticas y hormonales

Todas las pacientes incluidas en el estudio fueron remitidas a la Unidad Metabólica del Servicio de Endocrinología del Hospital Ramón y Cajal para la realización de las pruebas analíticas oportunas. Estas pruebas fueron realizadas en la fase folicular del ciclo menstrual (entre el 3-8º día), o tras la inducción de la menstruación en las pacientes amenorreicas. Como resumen, entre las 8-9 horas AM, y después de la realización de un ayuno previo de 12 horas, se procedió a la colocación de un catéter intravenoso en el antebrazo. De esta forma, se obtuvieron inicialmente muestras de sangre para las determinaciones basales, que incluían la valoración de parámetros de función hepática y renal, hemograma, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol), triglicéridos, así como para el estudio hormonal, valorando las cifras de prolactina, SHBG, testosterona total, 17-OH progesterona, androstendiona y DHEA-S. Los coeficientes de variación medios intra e interensayo fueron inferiores al 10 % en todos los ensayos, a excepción de la 17-OH progesterona, que presentó un coeficiente de variación medio interensayo del 11,8 %.

Con posterioridad a la extracción basal, se procedió a la realización de una sobrecarga oral de glucosa con 75 g en donde se obtuvieron muestras en los tiempos 0, 30, 60, 90 y 120

minutos, para la determinación de glucosa e insulina. Las pacientes habían seguido los 3 días previos a la sobrecarga una dieta de 300 g de carbohidratos al día. En el caso de que la paciente presentara el diagnóstico previo de diabetes mellitus no se llevó a cabo esta prueba, y se obtuvieron muestras de suero basal para la determinación de glucosa e insulina. Finalmente, todas las muestras fueron centrifugadas inmediatamente, obteniendo alícuotas de suero y plasma que fueron congeladas a  $-30^{\circ}\text{C}$ .

El número de leucocitos totales se determinó mediante un autoanalizador (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA). Las determinaciones séricas de los parámetros de función renal, hepática y perfil lipídico, así como la glucemia, se midieron también mediante un analizador automático (Aeroset, Abbot Laboratories, Abbot Park, IL, EE.UU.). Las concentraciones séricas de LDL-colesterol, se calcularon mediante la fórmula de Friedewald, a partir de las cifras de HDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos ( $\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - \text{triglicéridos} / 5$ ).

En relación a la medición hormonal, la insulina, prolactina, SHBG, androstendiona y DHEA-S fueron determinadas mediante el empleo de un ensayo inmunoquimioluminiscente comercial automatizado (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, EE.UU). Para la determinación de la testosterona total se empleó un radioinmunoensayo (Spectria Testosterone RIA, Orion Diagnostica, Espoo, Finland), método también utilizado para la determinación de la 17-OH progesterona (ImmuChem  $17\alpha$ -hydroxyprogesterone, MB Biomedicals, Orangeburg, NY, EE.UU). La concentración de testosterona libre se calculó a partir de los niveles plasmáticos de testosterona total y de la SHBG, aplicando la fórmula de Vermeulen et al.<sup>41</sup> En aquellas pacientes con una cifra de 17-OH progesterona superior a 2 ng/mL, se realizó una prueba de estimulación con 250  $\mu\text{g}$  de 1-24 ACTH para descartar la existencia de una hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa.<sup>43</sup>

En relación a los marcadores de inflamación, para la determinación de ferritina y proteína C reactiva de alta sensibilidad se empleó un ensayo inmunoquimioluminiscente comercial (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, EE.UU), mientras que los niveles séricos de haptoglobina se obtuvieron mediante un método inmunonefelométrico (Dade Behring, Marburg, Alemania).

Por último, para el cálculo de la resistencia insulínica, se emplearon a partir de la glucemia e insulinemia basal, el Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR), y con la glucemia e insulinemia de la sobrecarga oral, el Insulin Sensitivity Index Composite (ISI-composite). La función de la célula  $\beta$  se estimó a través del HOMA- $\beta$ .<sup>69,72</sup>

### 2.3. Valoración de la ingesta alimentaria

La ingesta alimentaria se estimó mediante el empleo de un cuestionario de frecuencia alimentaria validado en la población española,<sup>168</sup> que surgió como una modificación del cuestionario de Harvard.<sup>169</sup>

Brevemente, este cuestionario consiste en una lista cerrada de alimentos pertenecientes a los grupos de alimentación más significativos, como son los lácteos, huevos, carnes o pescados, verduras y legumbres, frutas, pan, cereales y similares, aceites y grasas, dulces, bebidas y productos precocinados o preelaborados. Dentro de cada grupo de alimentos, se describen distintos productos habitualmente consumidos por la población española. Para cada producto, el paciente debe señalar el consumo aproximado de cada alimento durante el último año. La frecuencia de consumo varía entre nunca o < 1 al mes, hasta 6 o más al día. Los datos obtenidos son posteriormente almacenados y analizados en un software que calcula el consumo de cada nutriente a partir de la ingesta de cada alimento (Apéndice 2). Para evitar un sesgo de selección, se decidió excluir a aquellos pacientes que refirieron una ingesta calórica total no plausible (inferior a 800 Kcal/día o superior a 4200 Kcal/día).<sup>170</sup>

En el presente estudio, las pacientes completaron el cuestionario de forma personal, durante la realización de las pruebas analíticas.

### 2.4. Evaluación de la calidad de vida

La calidad de vida se valoró mediante el cuestionario de salud SF-36 y el perfil de salud de Nottingham.

El cuestionario de salud SF-36 es un test ampliamente validado y empleado para la valoración de la calidad de vida.<sup>171,172</sup> Este cuestionario consta de 36 ítems que determinan 8 dimensiones: salud general (6 ítems), función física (10 ítems), rol físico (4 ítems), dolor corporal (2 ítems), vitalidad (4 ítems), función social (2 ítems), rol emocional (3 ítems) y salud mental (5 ítems). Para cada una de las dimensiones, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 a 100. A mayor puntuación obtenida, mejor valoración del elemento en una escala estandarizada del 0 al 100 %.<sup>173</sup> (Apéndice 3)

En relación al perfil de salud de Nottingham, este cuestionario comprende 45 preguntas, evaluándose únicamente las 38 primeras, ya que las de la última hoja son generales y no son puntuables.<sup>174,175</sup> En este test se valoran las siguientes dimensiones: reacción emocional (9

items), sueño (5 items), energía (3 items), dolor (8 items), movilidad física (8 items) y aislamiento social (4 items). Además, a partir de las puntuaciones alcanzadas en estas dimensiones, se puede obtener otra variable denominada puntuación total. Para el análisis estadístico de este cuestionario no se emplean las puntuaciones crudas de cada dimensión, sino el porcentaje de respuestas afirmativas. Esta cifra se obtiene dividiendo el total de respuestas positivas de cada dimensión por el total de ítems de cada una de ellas, multiplicando el resultado por 100. La puntuación obtenida en estas dimensiones se interpreta como ausencia de distrés (puntuación 0), máximo distrés (puntuación 100) para cada una de ellas. Para la obtención de la puntuación total se calcula la media de todas las dimensiones del cuestionario, resultando patológica una puntuación total superior a 14. (Apéndice 4)

Las puntuaciones obtenidas por las pacientes incluidas en el estudio fueron comparadas con los percentiles de referencia de las mujeres en la población general estimados a partir de estudios previos. (Apéndices 5 y 6)

Ambos cuestionarios fueron entregados a las pacientes del estudio el mismo día de la realización de las pruebas analíticas, siendo completados de manera personal.

### **3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis de potencia estadística a priori, para calcular el tamaño muestral necesario para la estimación de la prevalencia del síndrome del ovario poliquístico en mujeres con obesidad. Conociendo que la prevalencia de este síndrome en mujeres con normopeso de la Comunidad de Madrid es del 5,5 %, a partir de un estudio previo de nuestro grupo,<sup>7</sup> y realizando una hipótesis conservadora de una prevalencia del 20% en mujeres con sobrepeso u obesidad, el tamaño muestral necesario para obtener un nivel de significación  $\alpha$  de 0,05 y una potencia  $(1-\beta)$  de 0,995, fue de 104 mujeres. Para la obtención del tamaño muestral necesario se empleó el programa estadístico Ene2.0 (<http://www.ene-ctm.com>).

Los datos en las tablas de las variables normales se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar, empleando las medianas (rango intercuartílico) para las distribuidas asimétricamente. La distribución de las variables se analizó mediante la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lillefors. Para ajustar a una distribución normal las variables asimétricas, se empleó la transformación logarítmica o la raíz cuadrada. Las variables edad e índice de masa corporal entre los grupos de pacientes con o sin el diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico se analizaron a través de la prueba t de Student para muestras independientes. Debido a que el grupo de pacientes con SOP



presentaba una edad significativamente menor a la del grupo control, todos los análisis de las variables continuas entre ambos grupos se realizaron posteriormente empleando un modelo lineal general. En esta prueba se introdujo el diagnóstico de SOP o control como variable independiente y la edad como covariante. Para comparar las variables continuas con distribución asimétrica entre ambos grupos, se empleó la prueba U de Mann-Whitney. En caso de existir diferencias significativas entre ambos grupos, el análisis de la influencia de la edad en estas variables se determinó mediante la correlación de Spearman.

En el caso de las variables cualitativas, las comparaciones se realizaron mediante el uso de la prueba no paramétrica de Pearson  $\chi^2$ , con corrección de Fisher en el uso de tablas 2x2. En las tablas en las que se analizaban más de 2 categorías y no se cumplían las condiciones para aplicar el test de Pearson  $\chi^2$ , los valores de significación se obtuvieron al aplicar el test exacto de Fisher después de combinar las categorías para obtener un porcentaje inferior al 20 % de categorías o celdas con valores esperados inferiores a 5 y eliminar todas las categorías con un valor esperado inferior a 1.

Para la comparación de las variables cuantitativas con distribución normal entre los distintos grupos de obesidad, se empleó el análisis de la varianza de un factor, con comparaciones post hoc de las diferentes medias mediante la prueba de LSD.

En relación a los resultados de los test de calidad de vida, al no seguir sus variables una distribución normal, para la comparación con los distintos grupos de sobrepeso y obesidad se aplicó el análisis de la varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis, empleando posteriormente la prueba U de Mann-Whitney y corrección con Bonferroni para comparaciones múltiples entre varios grupos.<sup>176</sup>

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete de software SPSS para Macintosh, versión 10.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois). En todos los análisis se eligió un nivel de significación  $\alpha$  de 0.05, excepto cuando fué necesario aplicar la corrección de Bonferroni.



## **IV. RESULTADOS**

### **1. EPIDEMIOLOGÍA**

#### 1.1. Prevalencia del síndrome del ovario poliquístico en mujeres con sobrepeso u obesidad.

En el presente estudio se incluyeron de forma consecutiva un total de 113 pacientes referidas a nuestras consultas con el único motivo de pérdida de peso por existencia de sobrepeso u obesidad. De las pacientes reclutadas, un total de 32 mujeres (28 %, IC 95%: 20-37 %) fueron diagnosticadas de síndrome del ovario poliquístico. Debido a que para realizar el diagnóstico del síndrome según los criterios de la NICHD no es preciso la existencia de los todos los criterios en una misma paciente, se analizó la frecuencia de aparición de cada uno de ellos de forma individual. Dentro de los signos clínicos de hiperandrogenismo, destacó la existencia de hirsutismo en el 47 % de las pacientes. El hallazgo de la elevación de los andrógenos séricos y alteraciones menstruales como oligomenorrea y/o amenorrea se demostró en el 72 % y 81 % de los casos, respectivamente. En 6 pacientes con síndrome del ovario poliquístico (19 %) que presentaban menstruaciones regulares, la existencia de oligoovulación se confirmó por la ausencia de elevación de la temperatura corporal central o de progesterona sérica determinadas en fase lútea. (Tabla 8)

En relación al resto de las mujeres evaluadas, 3 pacientes presentaban hiperandrogenemia sin oligo-ovulación, 2 hirsutismo idiopático, 2 oligomenorrea crónica sin hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, y 2 pacientes con oligomenorrea fueron diagnosticadas de hiperprolactinemia, excluyendo por tanto la existencia de síndrome del ovario poliquístico. (Figura 9)

Las restantes 72 mujeres (64 %) no presentaban evidencia de hiperandrogenismo o anomalías reproductivas, por lo que para futuras comparaciones han sido consideradas como grupo control no hiperandrogénico.

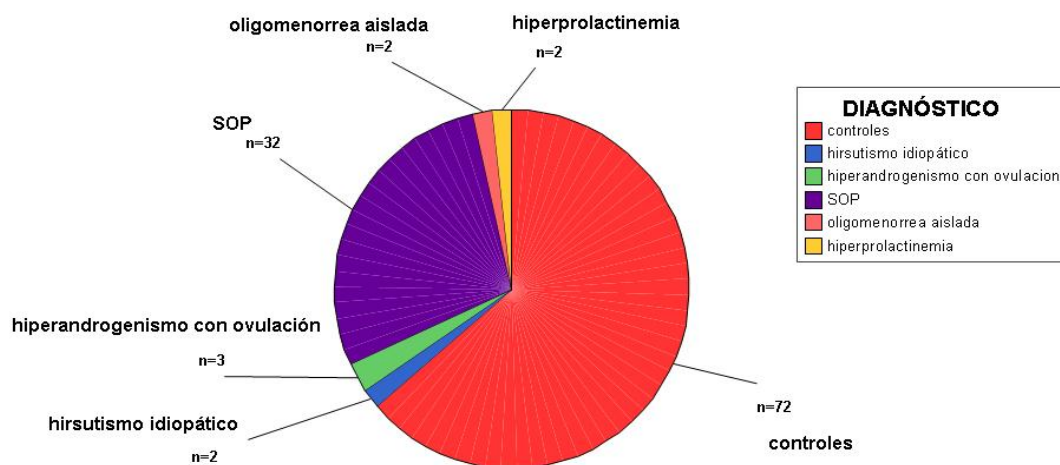
**Tabla 8: Número y porcentaje de los criterios diagnósticos individuales del síndrome del ovario poliquístico según el National Institute of Child Health and Human Reproduction (NICHD).**

Criterios	N	%
1) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico:	32	100
a) Escala de hirsutismo $\geq 8$	15	47
b) Acné	10	31
c) Alopecia	0	0
d) Elevación de andrógenos en suero †	23	72
2) Oligo-ovulación	32	100
a) Oligomenorrea crónica y/o amenorrea	26	81
b) Menstruaciones regulares con evidencia de oligo-ovulación ‡	6	19
3) Exclusión de etiologías secundarias	32	100

Los valores son expresados en valor absoluto y porcentajes.

† Los límites superiores de la normalidad de la concentración sérica de andrógenos fueron 1 ng/dL para la testosterona libre, 60 ng/dL para la testosterona total, 4,5 ng/mL para la androstendiona, y 3500 ng/mL para el DHEA-S.

‡ Confirmado por la existencia de progesterona sérica  $< 4$  ng/mL o mediante la ausencia de elevación de la temperatura corporal central en la fase lútea.



**Figura 9: Distribución de los diagnósticos en las pacientes incluidas en el estudio.**

## 1.2. Descripción de las pacientes diagnosticadas de síndrome del ovario poliquístico

### 1.2.1. Características clínicas, hormonales y metabólicas

En relación a las características clínicas generales, las pacientes con SOP presentaron una edad menor que las del grupo control ( $26 \pm 7$  vs  $33 \pm 8$  años). Por este motivo, para realizar el análisis estadístico de las restantes variables entre ambos grupos, se introdujo como covariante la edad en el modelo lineal general para corregir esta diferencia.

En el análisis, también fueron valorados parámetros cardiovasculares como la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, diastólica y media, resultando similares en ambos grupos. (Tabla 9)

La distribución de la grasa corporal se estudió mediante parámetros antropométricos y a través de la realización de una bioimpedanciometría manual. La grasa corporal total y la relativa no presentaron diferencias en las mujeres con SOP o en el grupo control. Aunque la medición del perímetro abdominal fue similar en los 2 grupos de pacientes, el índice cintura-cadera mostró una tendencia a ser superior en el conjunto de las pacientes con SOP. (Tabla 9)

Por último, señalar que como era de esperar, las pacientes diagnosticadas de SOP presentaron un mayor grado de hirsutismo valorado por la puntuación en la escala de Ferriman-Gallwey. (Tabla 9)

Para la valoración de la existencia de hiperandrogenismo bioquímico, se determinaron distintos andrógenos plasmáticos, así como la concentración de gonadotrofinas y de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Las pacientes con SOP presentaron niveles superiores de testosterona total y libre, androstendiona y 17-hidroxiprogesterona, así como una concentración plasmática menor de la SHBG. Por el contrario, las cifras de DHEA-S, andrógeno secretado principalmente por las glándulas suprarrenales, resultaron similares en ambos grupos. (Figura 10)

En relación a las gonadotrofinas, los niveles de LH fueron superiores en las mujeres con SOP, sin evidenciar diferencias entre ambos grupos en las cifras de estradiol y FSH. (Figura 10)

**Tabla 9: Características clínicas y antropométricas de las pacientes con síndrome del ovárico poliquístico y controles.**

Variable	Mujeres con SOP (n = 32)	Controles (n = 72)	P
Edad (años)	26 ± 7	33 ± 8	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	35 ± 7	35 ± 6	0,69
ICC	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,06
Perímetro abdominal (cms)	95 ± 15	94 ± 13	0,11
Grasa corporal total (Kg)	36 ± 12	36 ± 11	0,52
Grasa corporal relativa (%)	38 ± 7	40 ± 6	0,84
Escala de hirsutismo	7 ± 6	1 ± 2	<0,001
Frecuencia cardiaca (lpm)	73 ± 8	75 ± 10	0,25
Presión arterial sistólica (mmHg)	116 ± 12	122 ± 19	0,26
Presión arterial diastólica (mmHg)	69 ± 8	72 ± 12	0,19
Presión arterial media (mmHg)	62 ± 6	65 ± 10	0,16

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar.

Abreviaturas: IMC, Índice de masa corporal, ICC, Índice cintura-cadera.

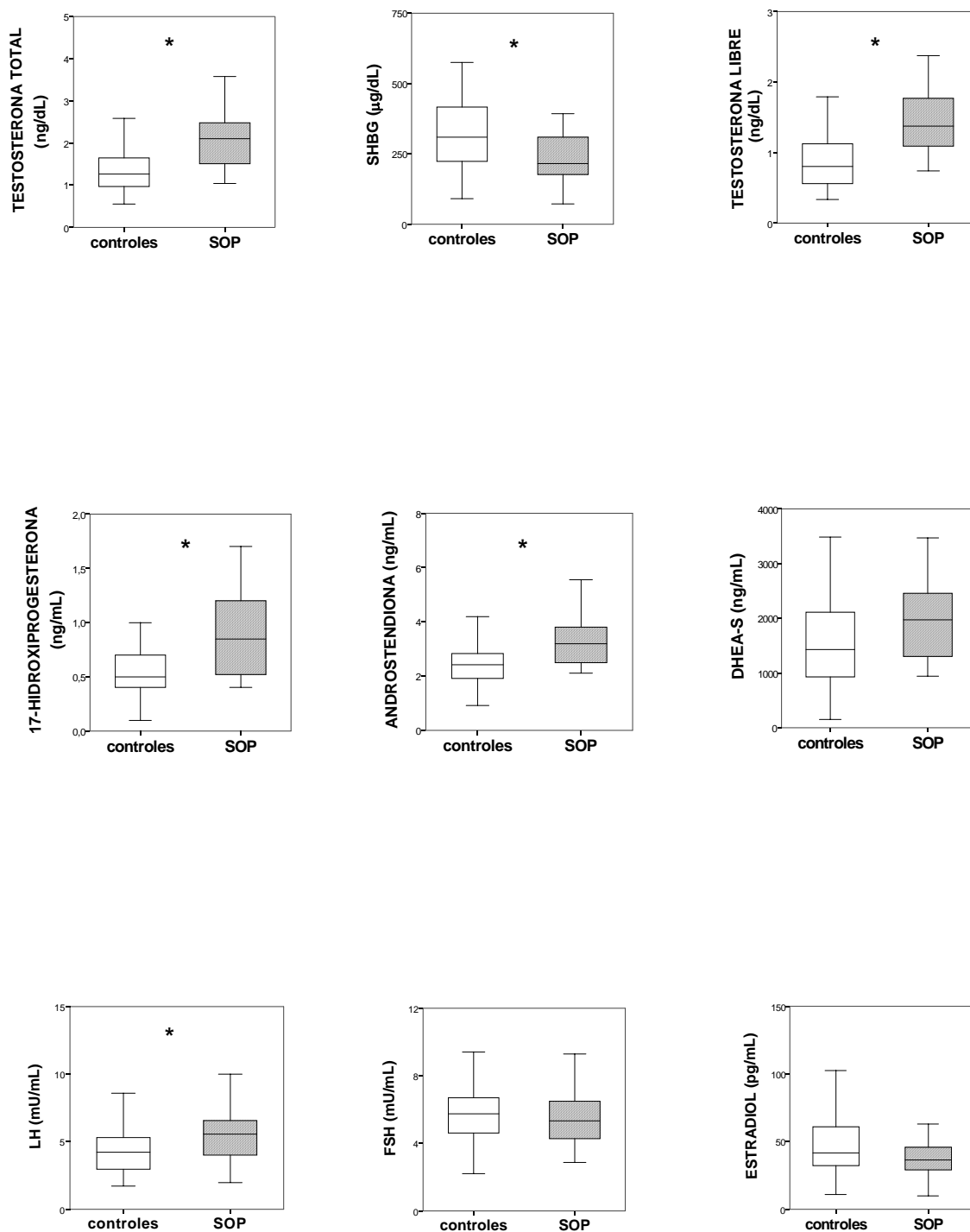


Figura 10: Determinaciones hormonales en las pacientes con el síndrome del ovario poliquístico y el grupo control. \*  $P < 0.05$  entre pacientes y controles.

En relación al perfil metabólico, se encontraron diferencias en distintos parámetros asociados a alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado. Así, en las pacientes con SOP, aunque presentaron niveles de glucemia similares a los del grupo control, se objetivó una elevación de la insulinemia basal, HOMA-IR y HOMA- $\beta$ , y un descenso en el valor del ISI-composite. (Figura 11) Estos datos indican que las pacientes con SOP parecen presentar una situación de hiperinsulinismo en relación a las mujeres sanas, debido a la existencia de una mayor resistencia insulínica.

Otros marcadores metabólicos como el ácido úrico y la gammaglutaril-metil-transferasa (GGT) fueron similares en ambos grupos, aunque se observó una elevación de la transaminasa glutámico oxalacética (GOP) y pirúvica (GPT) en las pacientes diagnosticadas de SOP. (Figura 11)

En la valoración del perfil lipídico, en las concentraciones de colesterol total, LDL-colesterol y HDL-colesterol no se apreciaron diferencias significativas, aunque las cifras de triglicéridos fueron mayores en las mujeres con SOP en relación a los controles. (Figura 12)

#### 1.2.2. Antecedentes personales, familiares y obstétricos

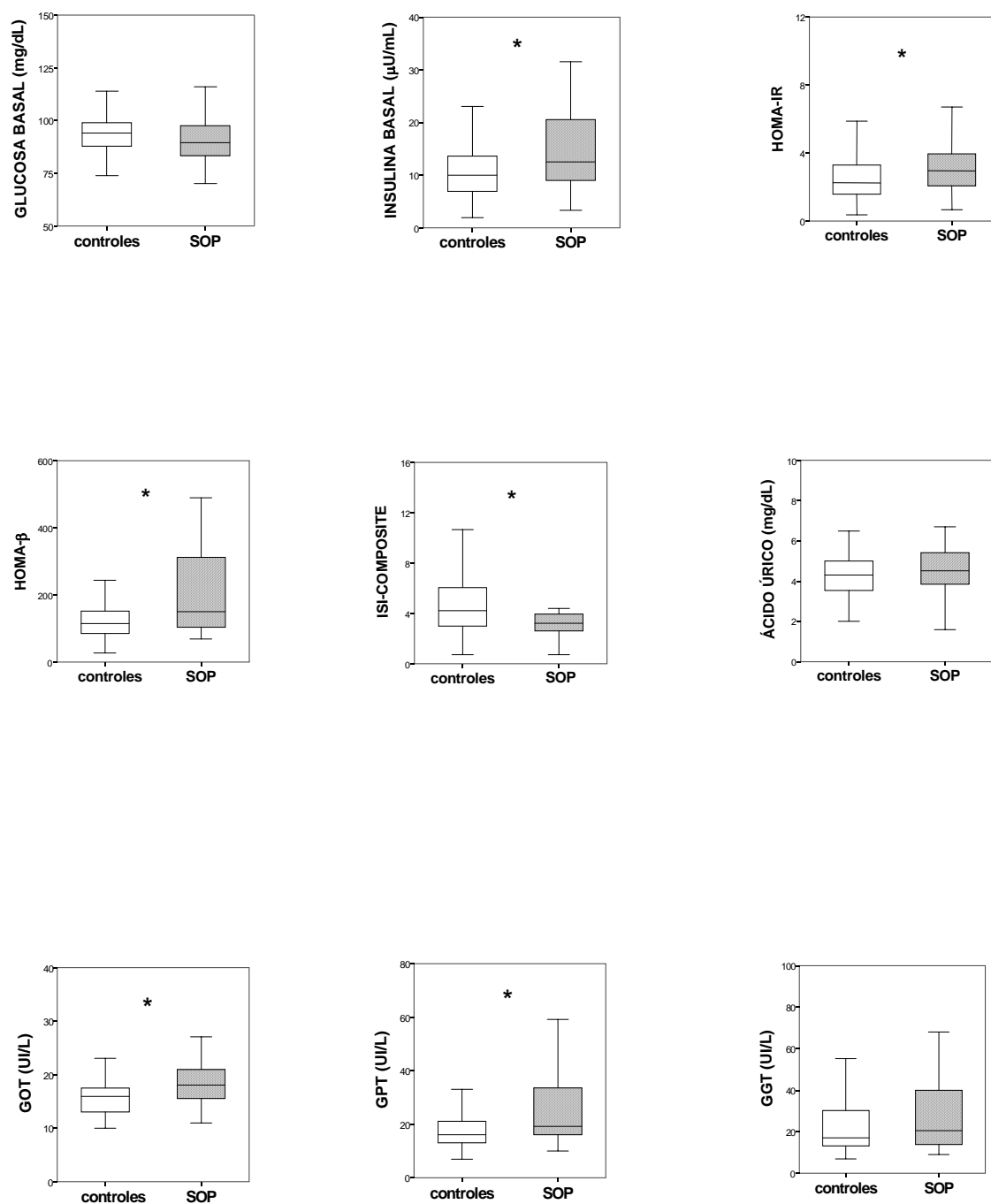
En la anamnesis se detallaron diversos antecedentes personales y familiares de interés, así como el historial obstétrico de las pacientes, debido a su relevancia en esta patología.

En relación a los antecedentes personales, tanto el hábito tabáquico, como el peso al nacer y la edad de la menarquia fueron similares en las mujeres diagnosticadas de SOP y en los controles. (Tablas 10 y 11)

Los antecedentes familiares de patologías asociadas con un mayor riesgo cardiovascular como la obesidad, diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión arterial y arteriosclerosis, no presentaron diferencias en la frecuencia de aparición en los 2 grupos. Sin embargo, la existencia de hiperandrogenismo familiar resultó claramente más frecuente en las pacientes con SOP, confirmando los datos de estudios previos que indican la evidente predisposición familiar de este síndrome. (Tabla 11)

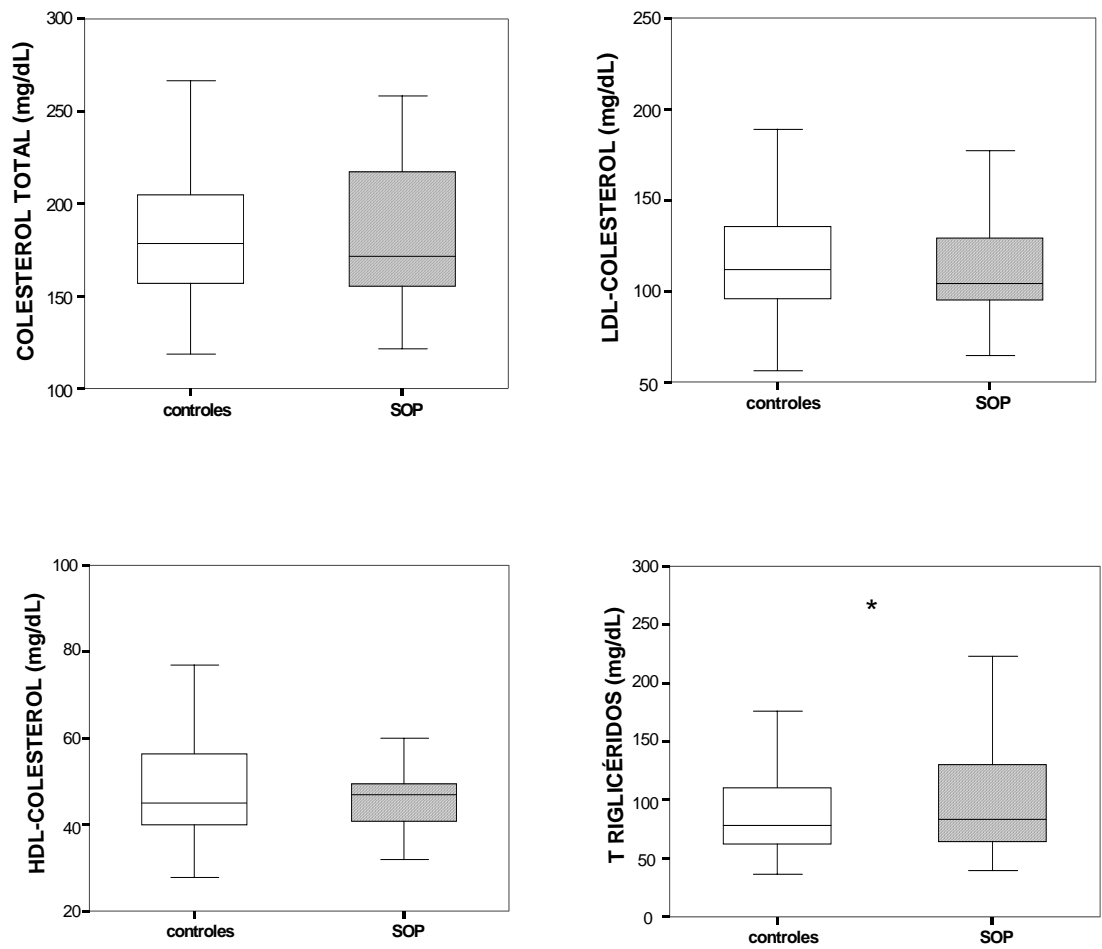
Por último señalar, que al analizar antecedentes obstétricos como el número de embarazos, partos y abortos, se apreció una menor frecuencia de los 2 primeros en el grupo de pacientes con SOP en relación a las mujeres sanas. (Tabla 10)





**Figura 11: Perfil metabólico en pacientes con SOP y controles. \*  $P < 0.05$  entre pacientes y controles.**

Abreviaturas: HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance, ISI, composite-Insulin Sensitivity Index, GOT, transaminasa glutámico oxalacética, GPT, transaminasa glutámico pirúvica, GGT, gammaglutaril-metil-transferasa.



**Figura 12: Perfil lipídico en pacientes con SOP y controles. \*  $P < 0.05$  entre pacientes y controles.**

**Tabla 10: Antecedentes personales y obstétricos en pacientes con SOP y controles.**

Variable	Mujeres con SOP (n = 32)	Controles (n = 72)	P
Peso al nacer (g)	3455 ± 608	3552 ± 664	0,53
Menarquia (años)	12 ± 2	12 ± 2	0,66
Número de embarazos	0,4 ± 0,8	1,2 ± 1,4	0,001
Número de partos	0,3 ± 0,5	0,9 ± 1,1	0,002
Número de abortos	0,1 ± 0,4	0,3 ± 0,6	0,08

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar.

**Tabla 11: Tabaquismo y antecedentes familiares en pacientes con SOP y controles.**

	Mújeres con SOP (n = 32)	Controles (n = 72)	$\chi^2$	P
Tabaquismo	6 (19%)	25 (35%)	2,70	0,10
Obesidad	22 (69%)	41 (57%)	1,29	0,26
Hiperandrogenismo	6 (19%)	1 (1%)	10,64	0,01
Diabetes	9 (28%)	24 (33%)	0,28	0,60
Dislipemia	6 (19%)	18 (25%)	0,49	0,49
Hipertensión	15 (47%)	34 (47%)	0,001	0,97
Arteriosclerosis	5 (16%)	21 (29%)	2,17	0,14

Los datos se expresan como valores absolutos y porcentajes.

### 1.3. Prevalencia del síndrome metabólico

La estimación de la prevalencia del síndrome metabólico se realizó a partir de los criterios de establecidos por el ATP-III. En nuestro estudio, la prevalencia fue similar en ambos grupos, presentando criterios de síndrome metabólico el 25 % y 26 % de las pacientes con SOP y las mujeres del grupo control, respectivamente. (Tabla 12)

También fue analizada la existencia del síndrome metabólico en ambos grupos en relación a la edad de la paciente, no encontrando diferencias significativas. (Tabla 12) De igual forma, se estimó la prevalencia del síndrome del ovario poliquístico en las mujeres con o sin síndrome metabólico, no encontrando diferencias significativas (30 % y 31 %,  $\chi^2 = 0,881$ ,  $P = 0,99$ , respectivamente).

**Tabla 12: Prevalencia del síndrome metabólico y de sus criterios individuales entre pacientes con síndrome del ovario poliquístico y controles.**

	Mujeres con SOP (n = 32)	Controles (n = 72)	$\chi^2$	P
Síndrome metabólico (ATP-III)	8 (25%)	19 (26%)	0,022	0,88
Síndrome metabólico (IDF)	10 (31%)	24 (33%)	0,044	0,83
Edad:				
2ª década de la vida	1 (13%)	1 (50%)	1,406	0,38
3ª década de la vida	4 (27%)	2 (8%)	2,383	0,18
4ª década de la vida	2 (25%)	7 (22%)	0,036	0,99
5ª década de la vida	1 (100%)	9 (64%)	0,536	0,99
Grado de obesidad:				
Sobrepeso	1 (10%)	1 (7%)	0,062	0,99
Obesidad grado I	2 (25%)	2 (9%)	1,404	0,27
Obesidad grado II	4 (50%)	7 (37%)	0,404	0,68
Obesidad grado III	1 (17%)	9 (56%)	2,758	0,16
Perímetro abdominal > 88 cms	21 (66%)	47 (65%)	0,001	0,99
Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dL	6 (19%)	10 (14%)	0,402	0,53
HDL-colesterol < 50 mg/dL	23 (72%)	47 (65%)	0,438	0,51
Presión arterial $\geq$ 130/85 mmHg	8 (25%)	24 (33%)	0,722	0,49
Glucosa basal $\geq$ 110 mg/dL	2 (6%)	5 (7%)	0,017	0,99

Los datos son expresados en valores absolutos y porcentajes.

Debido a la reciente modificación de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico establecidos por la IDF, se estimó su prevalencia según estos criterios en la población a estudio presentando las pacientes con SOP una prevalencia del 31 %, y el grupo de mujeres sin hiperandrogenismo del 33 %, superior por tanto a la obtenida mediante los criterios del ATP-III. (Tabla 12)

También fueron analizados cada uno de los componentes individuales de la definición del síndrome metabólico en cada grupo de pacientes. Los criterios que mostraron una mayor prevalencia fueron el aumento del perímetro abdominal y la disminución del HDL-colesterol,

siendo muy infrecuente la existencia de mujeres con alteración de la glucemia en ayunas. Sin embargo, en ninguno de los criterios individuales se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. (Tabla 12)

#### 1.4. Prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado

Debido a que las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado son frecuentes en el síndrome de ovario poliquístico, se analizó su prevalencia a partir de los análisis obtenidos en la sobrecarga oral de glucosa.

Inicialmente, en la población incluida en el estudio, 3 mujeres presentaban previamente diabetes mellitus tipo 2 (2 mujeres del grupo control y 1 paciente con hirsutismo idiopático). En los resultados, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al porcentaje de pacientes con glucemia alterada en ayunas, intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus. (Tabla 13) En las mujeres son SOP, en 4 pacientes (13 %) se diagnosticó intolerancia a los hidratos de carbono, presentando en 2 de ellos una glucemia en ayunas dentro de la normalidad, sin observar ningún caso de diabetes mellitus. En el grupo control, 8 mujeres (12 %) fueron diagnosticadas de intolerancia a los hidratos de carbono, presentando en 5 de los casos una glucemia en ayunas normal. En una paciente de este grupo se realizó el diagnóstico de diabetes por la sobrecarga oral de glucosa, a pesar de presentar una glucemia en ayunas sin alteraciones.

#### 1.5. Prevalencia de hipertensión arterial

En el conjunto de pacientes incluidas en el estudio, en la visita inicial presentaban el diagnóstico de hipertensión arterial un total de 7 mujeres del grupo control, 1 paciente con hirsutismo idiopático y 1 paciente con oligomenorrea aislada.

Aunque la prevalencia de los distintos grados de hipertensión fue similar en el grupo de pacientes con SOP y en el control, se debe señalar que el porcentaje de pacientes normotensos alcanzaba únicamente el 41 % y 38 %, respectivamente, y que en más del 50 % de las mujeres con SOP existían alteraciones en la presión arterial, especialmente en forma de prehipertensión, no conocidas previamente. (Tabla 13)

**Tabla 13: Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en mujeres con síndrome del ovario poliquístico o controles.**

	Mujeres con SOP (n = 32)	Controles (n = 72)	$\chi^2$	P
<b>Hipertensión</b>				
Normotensión	13 (41%)	27 (38%)	0,091	0,76
Prehipertensión	18 (56%)	33 (46%)	0,962	0,33
Hipertensión grado I	1 (3%)	9 (13%)	2,240	0,17
Hipertensión grado II	0 (0%)	3 (4%)	1,373	0,55
<b>Dislipemia</b>				
Hipercolesterolemia	3 (10%)	6 (8%)	0,049	0,99
Elevación de LDL	4 (13%)	7 (10%)	0,208	0,73
Disminución HDL	7 (23%)	15 (21%)	0,027	0,99
Hipertrigliceridemia	5 (16%)	5 (7%)	2,085	0,16
<b>Metabolismo hidrocarbonado</b>				
GAA	2 (6%)	3 (4%)	0,210	0,64
IHC	4 (13%)	8 (12%)	0,048	0,99
Diabetes	0 (0%)	3 (4%)	1,325	0,55

Los datos se expresan como valor absoluto y porcentajes.

Abreviaturas: LDL, lipoproteína de baja densidad, HDL, lipoproteína de alta densidad, GAA, glucemia alterada en ayunas, IHC, intolerancia a los hidratos de carbono.

### 1.6. Prevalencia de dislipemia

Inicialmente, en las mujeres del grupo control, 4 pacientes estaban diagnosticadas de hipercolesterolemia, 1 mujer presentaba hipertrigliceridemia y en 1 caso dislipemia mixta. En las mujeres con SOP, existían 2 casos con hipercolesterolemia y 1 caso de hipertrigliceridemia.

Entre los 2 grupos estudiados, no se apreciaron diferencias significativas en los distintos tipos de dislipemia. Destaca la escasa prevalencia de elevación del colesterol total y del LDL-colesterol con los criterios empleados, aunque considerando como patológica la presencia de unas cifras de colesterol iguales o superiores a 200 mg/dL, se aprecia un incremento en la

misma, alcanzando el 36 % en las mujeres con SOP y el 26 % en las controles, sin diferencias significativas entre ambos grupos ( $\chi^2 = 0,868$ ,  $P = 0,35$ ).

La disminución del HDL-colesterol fue la alteración lipídica más prevalente, estando presente en el 23 % y 21 % de las pacientes con SOP y controles, respectivamente. (Tabla 13)

En relación a la comparación con las cifras de lípidos de la población general española, tampoco se apreció un porcentaje de puntuaciones anormales diferente en las mujeres con o sin SOP, aunque se debe destacar la elevada proporción de pacientes con cifras de HDL-colesterol inferiores al percentil 5 y de triglicéridos superior al percentil 95 en relación a las mujeres de la población general. (Tabla 14)

**Tabla 14: Puntuaciones anormales en el perfil lipídico entre las pacientes con o sin síndrome del ovario poliquístico en relación a la población general española.**

	Mujeres con SOP (n = 32)	Controles (n = 72)	$\chi^2$	P
Hipercolesterolemia	1 (3%)	4 (6%)	0,255	0,99
Elevación de LDL	3 (10%)	3 (4%)	0,365	0,37
Disminución de HDL	6 (19%)	12 (17%)	0,089	0,77
Hipertrigliceridemia	6 (19%)	7 (10%)	1,823	0,20

Los datos se expresan como valor absoluto y porcentajes.

Abreviaturas: LDL, lipoproteína de baja densidad, HDL, lipoproteína de alta densidad.





## **2. DIFERENCIAS EN FACTORES RELACIONADOS CON LA ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD, ENTRE PACIENTES OBESAS CON O SIN SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO**

### 2.1. Factores dietéticos y ejercicio físico

Los resultados de la valoración de la ingesta dietética en el grupo de pacientes con SOP y en los controles se detallan en la tabla 15.

Inicialmente valoramos la ingesta tanto de las calorías totales como la distribución de los principios inmediatos, no observando diferencias entre ambos grupos.

También fueron analizadas las posibles diferencias en el consumo de distintos lípidos relacionados con el riesgo cardiovascular y la resistencia insulínica, siendo similar la ingesta de ácidos grasos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados, ácidos grasos trans, omega-3 y omega-6. Tampoco se observaron diferencias significativas en el consumo de colesterol y de fibra.

En relación a la ingesta de vitaminas y minerales, los 2 grupos presentaron un consumo similar de vitamina C, D, E, calcio, sodio, potasio y magnesio.

Por el contrario, se debe destacar que la única diferencia significativa se objetivó en el consumo de cafeína, siendo superior en el grupo de controles en relación a las mujeres con síndrome del ovario poliquístico. Al presentar las mujeres del grupo control una edad superior a las pacientes con SOP, se realizó un análisis para valorar el posible efecto de la edad en los resultados mediante la correlación de Spearman, encontrando una mínima influencia sobre la ingesta de cafeína ( $r^2 = 0,05$ ,  $P = 0,020$ ).

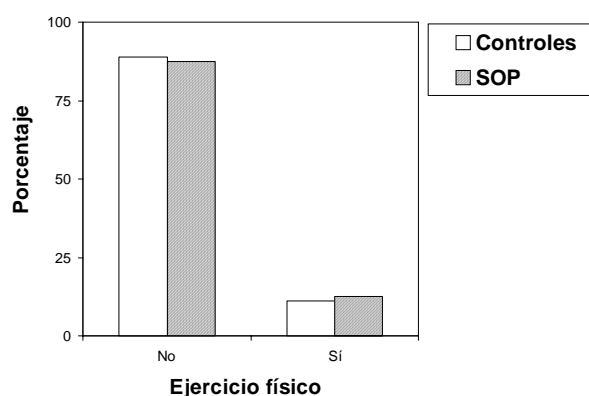
Al comparar los consumos medios de las pacientes incluidas en el estudio con las recomendaciones actuales de ingestas de principios inmediatos observamos un excesivo consumo de grasas totales y de colesterol, aunque sobre todo a expensas de ácidos grasos monoinsaturados. En relación a los minerales, oligoelementos y vitaminas, el consumo habitual en ambos grupos de pacientes alcanzaba las recomendaciones actuales. (Apéndice 7)

En relación a la actividad física, el porcentaje de pacientes que realizaban ejercicio de forma habitual fue similar en ambos grupos, presentando una media de  $0,4 \pm 1,0$  horas/semana las pacientes con SOP, y de  $0,6 \pm 1,7$  horas/semana el grupo control. (Figura 13)

**Tabla 15: Ingesta dietética de las pacientes con y sin síndrome del ovario poliquístico.**

Variable	Mujeres con SOP (n = 32)	Controles (n = 72)	P
Consumo energético (kcal/d)	2309 ± 1184	2442 ± 1098	0.32
Carbohidratos (g/d)	276 ± 178	279 ± 123	0.34
Carbohidratos (%)	46 ± 9	46 ± 9	0.90
Proteínas (g/d)	104 ± 53	109 ± 59	0.22
Proteínas (%)	18 ± 3	18 ± 4	0.34
Grasas totales (g/d)	91 ± 38	102 ± 55	0.34
Grasas totales (%)	37 ± 7	37 ± 7	0.93
Ac. Grasos saturados (g/d)	27 ± 11	32 ± 20	0.27
Ac. Grasos saturados (%)	11 ± 2	11 ± 3	0.47
Ac. Grasos monoinsaturados (g/d)	42 ± 18	46 ± 24	0.31
Ac. Grasos monoinsaturados (%)	17 ± 5	17 ± 5	0.97
Ac. Grasos poliinsaturados (g/d)	15 ± 8	16 ± 11	0.61
Ac. Grasos poliinsaturados (%)	6 ± 2	6 ± 2	0.59
Ac. Grasos trans (mg/d)	0,7 ± 0,6	0,6 ± 0,4	0.86
Ac. Grasos trans (%)	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0.34
Ac. Grasos omega 3 (g/d)	1,7 ± 0,8	1,9 ± 1,5	0.46
Ac. Grasos omega 6 (g/d)	13,4 ± 7,4	14,0 ± 9,4	0.60
Colesterol (mg/d)	339 ± 169	360 ± 235	0.85
Fibra (g/d)	23 ± 21	23 ± 11	0.46
Vitamina C (mg/d)	195 ± 120	183 ± 119	0.53
Vitamina D (µg/d)	5,7 ± 3,6	6,7 ± 5,7	0.50
Vitamina E (mg/d)	13,1 ± 6,8	13,6 ± 7,4	0.76
Calcio (mg/d)	979 ± 527	1164 ± 656	0.18
Sodio (mg/d)	4552 ± 2320	5099 ± 2642	0.13
Potasio (mg/d)	4118 ± 2504	4144 ± 1960	0.75
Magnesio (mg/d)	366 ± 236	376 ± 170	0.53
Cafeína (mg/d)*	43 (127)	133 (305)	0.03
Alcohol (g/d)*	0,98 (2,64)	0,77 (3,83)	0.65

Los resultados se expresan como medias ± desviación estándar, salvo \* expresado en medianas y rango intercuartílico.



**Figura 13: Ejercicio físico en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y en controles.** Los resultados se expresan como porcentaje de pacientes que realizan alguna actividad física de forma regular.

## 2.2. Calidad de vida

La calidad de vida se analizó entre las pacientes mediante el empleo de 2 cuestionarios de salud general diferentes, y también mediante la comparación de sus puntuaciones con las obtenidas en mujeres sanas del mismo rango de edad en la población española.

En la valoración del perfil de salud de Nottingham de las pacientes incluidas en el estudio, de las 6 dimensiones estudiadas únicamente se apreciaron diferencias significativas en la puntuación del dolor corporal, siendo superior en las mujeres del grupo control en relación a las diagnosticadas de SOP. (Tabla 16, Figura 14) Debido a que las pacientes sin hiperandrogenismo presentaban una edad media superior a las mujeres con SOP, se realizó un análisis de correlación para comprobar la posible influencia de la edad en este resultado, presentando una correlación débil ( $r^2 = 0,065$ ,  $P = 0,009$ ).

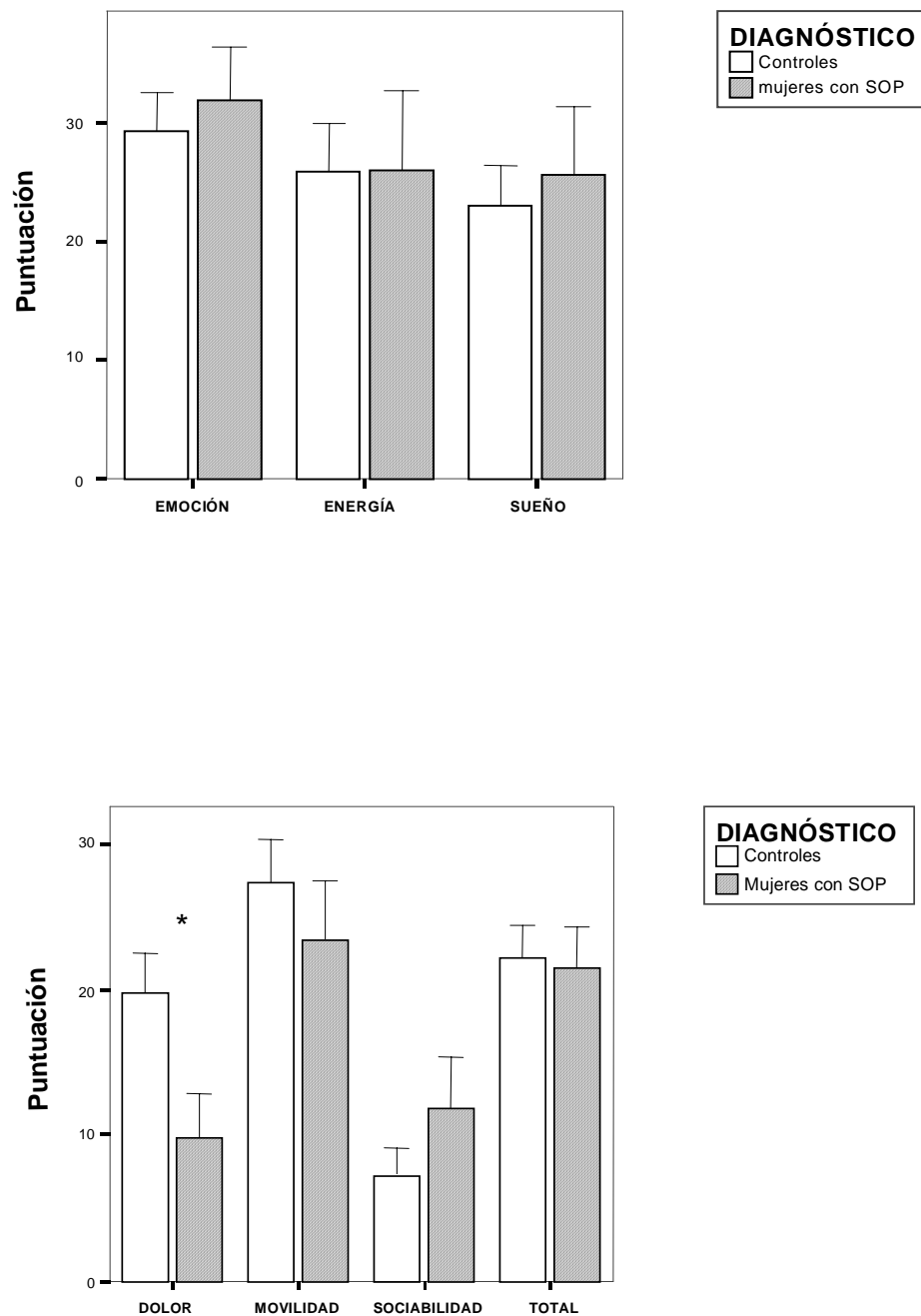
**Tabla 16: Pruebas de calidad de vida en las mujeres con síndrome del ovario poliquístico y en el grupo control.**

	Mujeres con SOP (n = 32)	Controles (n = 72)	P
<b>Perfil de salud de Nottingham</b>			
Emoción	32 ± 25	29 ± 28	0,45
Sueño	26 ± 33	23 ± 29	0,90
Energía	26 ± 38	26 ± 35	0,90
Dolor	10 ± 17	20 ± 23	0,02
Movilidad	23 ± 23	27 ± 24	0,45
Sociabilidad	12 ± 20	7 ± 16	0,10
Total	21 ± 17	22 ± 19	0,97
<b>Cuestionario de salud SF-36</b>			
Salud general	60 ± 20	62 ± 19	0,87
Salud mental	65 ± 17	67 ± 19	0,34
Función física	80 ± 21	80 ± 20	0,85
Rol físico	91 ± 17	86 ± 28	0,68
Rol emocional	46 ± 43	71 ± 32	0,01
Función social	72 ± 27	80 ± 24	0,19
Dolor	67 ± 20	62 ± 24	0,27
Vitalidad	59 ± 18	57 ± 20	0,98

Los resultados se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar.

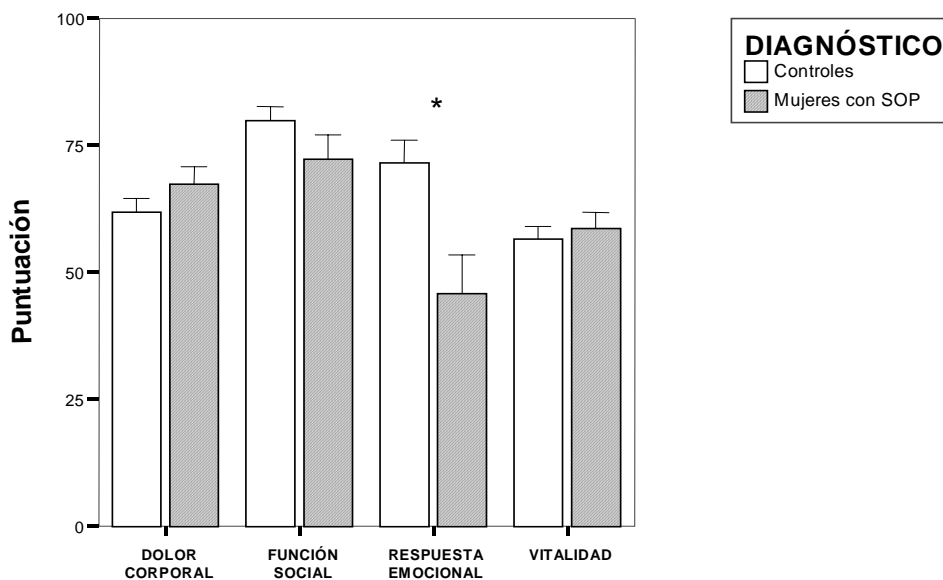
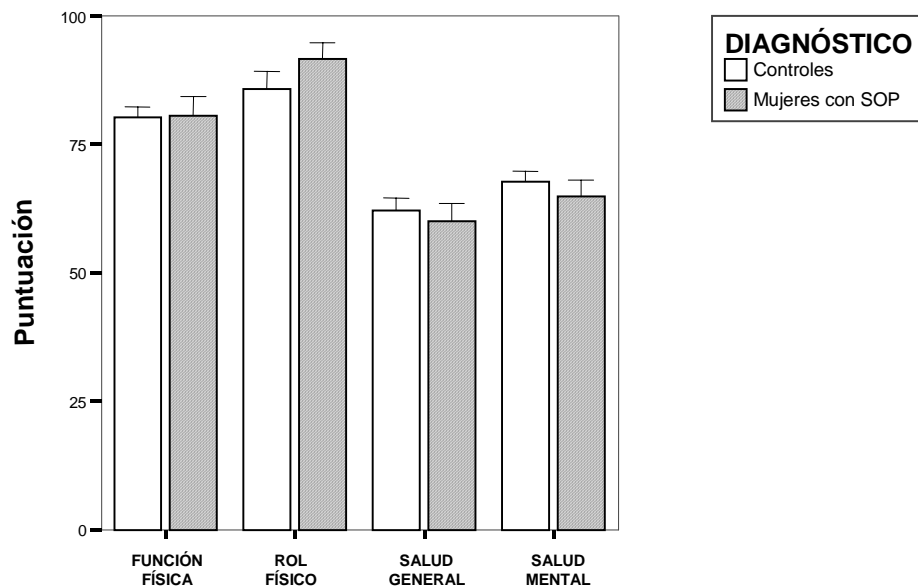
En el cuestionario de salud SF-36, de los 8 ítems que lo componen, únicamente se observó una puntuación significativamente menor en la respuesta emocional en las pacientes con SOP respecto al grupo control, siendo similares las puntuaciones de las restantes dimensiones en ambos grupos. (Tabla 16, Figura 15)

Por último, se realizó la comparación de los 2 grupos de pacientes con las puntuaciones de referencia de la población general para ambos cuestionarios. En el perfil de salud de Nottingham, el porcentaje de puntuaciones superiores al percentil 95 de la población general fue similar para todas las dimensiones valoradas en ambos grupos. Sin embargo, se debe destacar un elevado porcentaje de puntuaciones anómalas en los ítems energía, movilidad, y en la puntuación total. (Tabla 17)



**Figura 14: Perfil de salud de Nottingham en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y en controles.** Los resultados se expresan como medias y error estándar.

\*  $P < 0.05$  entre pacientes y controles.



**Figura 15: Cuestionario de salud SF-36 en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y en controles.** Los resultados se expresan como medias y error estándar.\*  $P < 0.05$  entre pacientes y controles.

**Tabla 17: Puntuaciones anormales en las pruebas de calidad de vida entre las pacientes con o sin síndrome del ovario poliquístico en relación a la población general española.**

	Mujeres con SOP (n = 32)	Controles (n = 72)	$\chi^2$	P
<b>Perfil de salud de Nottingham*</b>				
Emoción	2 (6%)	8 (11%)	0,602	0,72
Sueño	0 (0%)	1 (1%)	0,449	0,99
Energía	5 (16%)	7 (10%)	0,756	0,51
Dolor	0 (0%)	0 (0%)		
Movilidad	3 (9%)	12 (17%)	0,954	0,38
Sociabilidad	2 (6%)	3 (4%)	0,210	0,64
Total	3 (9%)	8 (11%)	0,071	0,99
<b>Cuestionario de salud SF-36†</b>				
Salud general	6 (19%)	10 (14%)	0,402	0,56
Salud mental	2 (6%)	5 (7%)	0,017	0,99
Función física	8 (26%)	15 (21%)	0,223	0,64
Rol físico	0 (0%)	3 (4%)	1,373	0,55
Rol emocional	12 (38%)	12 (17%)	5,417	0,02
Función social	7 (22%)	10 (14%)	1,033	0,31
Dolor	0 (0%)	6 (8%)	2,830	0,17
Vitalidad	2 (6%)	6 (8%)	0,135	0,99

\* Los datos se expresan como valores absolutos y porcentajes de pacientes que presentan una puntuación para cada dimensión superior al percentil 95 de la población general.

† Los datos se expresan como valores absolutos y porcentajes de pacientes que presentan una puntuación para cada dimensión inferior al percentil 5 de la población general.

En relación al cuestionario de salud SF-36, se apreció un mayor porcentaje de puntuación inferior al percentil 5 de la población general en las pacientes con SOP en el rol emocional, siendo similares en ambos grupos en las restantes dimensiones del cuestionario.

También se puede considerar relevante el elevado porcentaje de puntuaciones anómalas en ambos grupos de pacientes en las dimensiones salud general, función física, rol emocional y función social. (Tabla 17)

### 2.3. Resistencia insulínica e inflamación

Como se ha descrito anteriormente, la resistencia insulínica se estimó a partir de las cifras de glucemia e insulina basales mediante el Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) y a partir de las glucemias e insulinemias obtenidas en la sobrecarga oral de glucosa mediante el Insulin Sensitivity Index composite (ISI-composite), como ya se ha descrito. En las pacientes con SOP, se obtuvieron valores significativamente mayores en las cifras de insulina basal, HOMA-IR y menores en el ISI-composite, resultados que confirman la existencia de una mayor resistencia insulínica en este grupo de pacientes en relación a las mujeres no hiperandrogénicas. Por el contrario, las cifras de glucemia basal fueron similares en ambos grupos. También se evaluó la función de la célula  $\beta$  pancreática con el HOMA- $\beta$ , apreciando valores aumentados en las pacientes con SOP, indicando la existencia de hiperinsulinismo endógeno. (Figura 11)

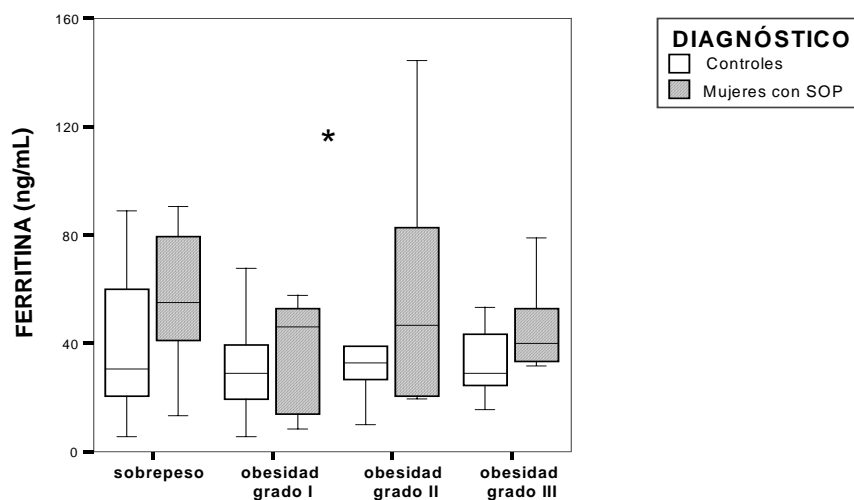
En relación a los marcadores de inflamación analizados en este estudio, no se objetivaron diferencias en ambos grupos en las cifras de leucocitos totales, proteína C reactiva y haptoglobina. Sin embargo, las pacientes con SOP presentaron unos niveles plasmáticos superiores de ferritina en relación al grupo control. (Tabla 18, Figuras 16, 17 y 18)

**Tabla 18: Parámetros bioquímicos de inflamación en mujeres con o sin síndrome del ovario poliquístico.**

Variable	Mujeres con SOP (n = 32)	Controles (n = 72)	P
Leucocitos (células/ $\mu$ L)	7806 $\pm$ 2336	8168 $\pm$ 2305	0,12
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,5 $\pm$ 0,6	0,5 $\pm$ 0,6	0,91
Haptoglobina (mg/dL)	165 $\pm$ 55	164 $\pm$ 52	0,57
Ferritina (ng/mL)	50 $\pm$ 30	36 $\pm$ 22	0,02

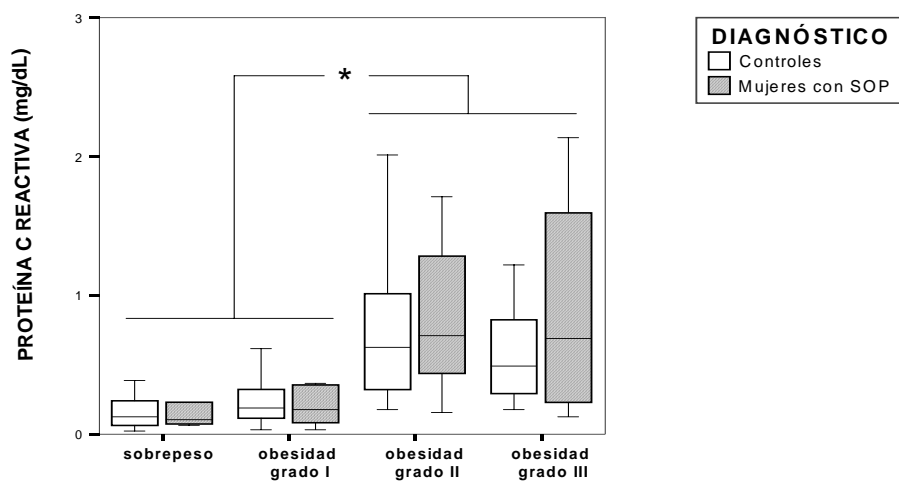
Los resultados se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar.



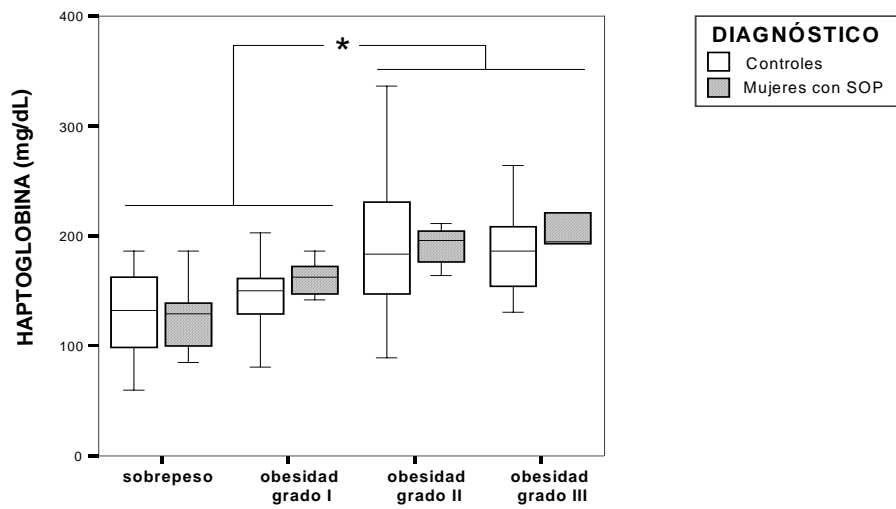


**Figura 16: Niveles séricos de ferritina en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y en controles en los distintos subgrupos de sobrepeso u obesidad.**

\*  $P < 0.05$  entre pacientes y controles.



**Figura 17: Niveles séricos de proteína C reactiva en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y en controles en los distintos subgrupos de sobrepeso u obesidad. \*  $P < 0.05$  entre mujeres con obesidad grado II-III, y mujeres con sobrepeso u obesidad grado I.**



**Figura 18: Niveles séricos de haptoglobina en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y en controles en los distintos subgrupos de sobrepeso u obesidad. \*  $P < 0.05$  entre mujeres con obesidad grado II-III, y mujeres con sobrepeso u obesidad grado I.**

### **3. OBESIDAD Y SU IMPACTO EN LA APARICIÓN DE SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO Y OTRAS ALTERACIONES METABÓLICAS**

#### **3.1. Síndrome del ovario poliquístico, síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular**

Para valorar el impacto de la obesidad en las pacientes incluidas en el estudio, se dividieron en distintos subgrupos en función del grado de obesidad. Así, un total de 25 pacientes presentaban sobrepeso, 35 obesidad grado I, 30 obesidad grado II, y 23 obesidad grado III.

Como se aprecia en la tabla 19, la prevalencia del síndrome del ovario poliquístico fue similar en los distintos grados de obesidad. En relación a la presencia del síndrome metabólico según los criterios del ATP-III, se observó un aumento de su frecuencia en los grupos de mayor obesidad frente al grupo de sobrepeso, alcanzando el 48 % en las pacientes con obesidad grado III.

Resultados similares se observaron al aplicar los criterios establecidos por la IDF, con una prevalencia incluso mayor que con el anteriormente expuesto.

Al analizar de manera individual cada uno de los componentes que definen el síndrome metabólico según el ATP-III, se apreció que el perímetro abdominal, los niveles de HDL-colesterol, la presión arterial, y la glucosa basal fueron los criterios más frecuentemente encontrados según aumentaba el grado de obesidad. Este incremento no se observó con la cifra de triglicéridos. Resulta relevante destacar que las pacientes con obesidad grado III presentaban en el 100 % de los casos un perímetro abdominal superior a 88 cms y en cerca del 80 % de los casos unas cifras de HDL inferior a 50 mg/dL.

En relación al perfil hormonal de las pacientes en función del grado de obesidad, no se hallaron diferencias significativas entre los distintos subgrupos. (Tabla 20)

Posteriormente se analizó la influencia de la obesidad en el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, dislipemia y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

En relación a la hipertensión, la mayoría de las pacientes con sobrepeso presentaron unas cifras de presión arterial dentro de la normalidad, encontrando un porcentaje de pacientes normotensas significativamente mayor al del resto de los grupos. (Tabla 21)

**Tabla 19: Prevalencia del síndrome del ovario poliquístico, síndrome metabólico y sus criterios individuales, en pacientes con sobrepeso u obesidad.**

Diagnóstico	Sobrepeso (25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 25	Obesidad grado I (30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 35	Obesidad grado II (35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 30	Obesidad grado III (> 40,0 kg/m <sup>2</sup> ) n = 23	$\chi^2$	P
Síndrome del ovario poliquístico	10 (40%)	8 (23%)	8 (27%)	6 (26%)	2,292	0,51
Síndrome metabólico (ATP III)	2 (8%)	4 (11%)	12 (40%)	11 (48%)	16,960	0,001
Síndrome metabólico (IDF)	4 (16%)	3 (9%)	16 (53%)	13 (57%)	24,46	0,001
Perímetro abdominal > 88 cm	7 (28%)	18 (51%)	24 (80%)	23 (100%)	32,619	<0,001
Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dL	3 (12%)	3 (9%)	7 (23%)	3 (13%)	3,096	0,38†
HDL-colesterol < 50 mg/dL	12 (48%)	23 (66%)	24 (80%)	18 (78%)	7,795	0,05
Presión arterial $\geq$ 130/85 mm Hg	3 (12%)	10 (29%)	11 (37%)	13 (57%)	11,276	0,01
Glucosa basal $\geq$ 110 mg/dL	0 (0%)	1 (3%)	3 (10%)	5 (22%)	9,532	0,02†

Los datos se expresan como valores absolutos y porcentajes.

† Los valores de significación se obtuvieron al aplicar el test exacto de Fisher después de combinar las categorías sobrepeso-obesidad grado I y obesidad grado II-obesidad grado III, para obtener un porcentaje inferior al 20% de celdas con valores esperados inferiores a 5 y eliminar todas las categorías con un valor esperado inferior a 1. Abreviaturas: ATP-III, Adult Treatment Panel-III, IDF, Internacional Diabetes Federation, HDL, lipoproteína de alta densidad.



Aunque no se hallaron diferencias entre el porcentaje de pacientes con prehipertensión entre los grupos a estudio, se apreció un aumento significativo de pacientes con hipertensión grado I y grado II según aumentaba el grado de obesidad, siendo especialmente destacable en las mujeres con obesidad grado II y III. Sin embargo, en las pacientes con sobrepeso y obesidad grado I, no existió ningún caso que presentara hipertensión grado II.

La existencia de dislipemia fue menos frecuente en los grupos de pacientes con sobrepeso y obesidad grado I, en relación a las mujeres que presentaban obesidad grado II y III. (Tabla 21) Las alteraciones que demostraron ser más prevalentes de manera significativa según aumentaba el grado de obesidad, fueron la elevación del LDL-colesterol y la disminución del HDL-colesterol, estando presente en este último caso en el 46 % de las mujeres con obesidad mórbida.

También se analizó el patrón lipídico según el grado de obesidad en relación al estimado en la población general española. Como se aprecia en la tabla 22, el porcentaje de puntuaciones anómalas en las pacientes con sobrepeso y obesidad grado I, resultó muy bajo. Sin embargo, las mujeres con mayor grado de obesidad presentaron de forma significativa un mayor porcentaje de pacientes con cifras de LDL-colesterol superiores al percentil 95 y de HDL-colesterol inferiores al percentil 5, en relación a la población general. En el caso de la hipertrigliceridemia, se debe destacar que en las pacientes con obesidad grado II se encontraron un 23 % de pacientes con niveles plasmáticos superiores al percentil 95.

Por último, en cuanto a las concentraciones plasmáticas de lípidos en relación al grado de obesidad, las principales diferencias fueron las observadas en el subgrupo de mujeres con obesidad grado II. En estas pacientes se apreciaron unas concentraciones superiores de colesterol total y LDL-colesterol, en relación al resto de los subgrupos, así como una elevación de triglicéridos comparado con las mujeres que presentaban sobrepeso. Tanto las mujeres con obesidad grado II y III, presentaron unas concentraciones de HDL-colesterol inferiores a las mujeres con sobrepeso u obesidad grado I. (Tabla 27)

Dentro de las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, la existencia de diabetes mellitus, fue el diagnóstico más infrecuente, estando únicamente presente en 4 pacientes del estudio. (Tabla 21) En cuanto a la prevalencia de glucemia alterada en ayunas y de intolerancia a hidratos de carbono, se observó un aumento en su frecuencia, en especial en los grupos de mujeres con obesidad grado III, aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 21: Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en mujeres con sobrepeso u obesidad en España.**

Diagnóstico	Sobrepeso (25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 25	Obesidad grado I (30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 35	Obesidad grado II (35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 30	Obesidad grado III (> 40,0 kg/m <sup>2</sup> ) n = 23	$\chi^2$	P†
<b>Hipertensión</b>						
Normotensión	16 (64%)	14 (41%)	10 (33%)	3 (13%)	13,583	0,01
Prehipertensión	8 (32%)	19 (54%)	13 (43%)	13 (57%)	4,004	0,26
Hipertensión grado I	1 (4%)	2 (6%)	4 (13%)	6 (26%)	5,316	0,02
Hipertensión grado II	0 (0%)	0 (0%)	3 (3%)	1 (1%)	4,694	0,04
<b>Dislipemia</b>						
Hipercolesterolemia	1 (4%)	2 (6%)	4 (13%)	2 (9%)	1,612	0,30
Elevación LDL	1 (4%)	0 (0%)	8 (27%)	2 (9%)	9,337	0,01
Disminución HDL	2 (8%)	3 (9%)	9 (30%)	10 (46%)	12,528	0,001
Hipertrigliceridemia	2 (8%)	2 (6%)	6 (20%)	0 (0%)	0,813	0,51
<b>Metabolismo hidrocarbonado</b>						
Glucemia alterada en ayunas	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	4 (17%)	3,377	0,10
Intolerancia hidratos de carbono	1 (4%)	3 (9%)	3 (11%)	6 (30%)	3,593	0,06
Diabetes	0 (0%)	1 (3%)	2 (7%)	1 (5%)	1,376	0,33

Los datos se expresan como valor absoluto y porcentajes. † Los valores de significación se obtuvieron al aplicar el test exacto de Fisher después de combinar las categorías sobrepeso-obesidad grado I y obesidad grado II-III, para obtener un porcentaje inferior al 20% de celdas con valores esperados inferiores a 5 y eliminar todas las categorías con un valor esperado inferior a 1. Abreviaturas: LDL, lipoproteína de baja densidad, HDL, lipoproteína de alta densidad.

**Tabla 22: Puntuaciones anormales del perfil lipídico en mujeres con distinto grado de obesidad, en relación a la población general española**

	<b>Sobrepeso</b> (25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 25	<b>Obesidad grado I</b> (30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 35	<b>Obesidad grado II</b> (35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 30	<b>Obesidad grado III</b> (> 40,0 kg/m <sup>2</sup> ) n = 23	$\chi^2$	P †
Hipercolesterolemia	0 (0%)	1 (3%)	2 (6%)	2 (9%)	2.372	0.18
Elevación de LDL	0 (0%)	0 (0%)	4 (13%)	2 (9%)	7.078	0.01
Disminución de HDL	1 (4%)	2 (6%)	9 (30%)	7 (32%)	12.572	0.001
Hipertrigliceridemia	2 (8%)	3 (9%)	7 (23%)	1 (5%)	1.350	0.25

Los datos se expresan como valores absolutos y porcentajes de pacientes que presentan unos valores superiores al percentil 95 de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, o inferiores al percentil 5 de HDL-colesterol, comparados con la población general.

† Los valores de significación se obtuvieron al aplicar el test exacto de Fisher después de combinar las categorías sobrepeso-obesidad grado I y obesidad grado II-III, para obtener un porcentaje inferior al 20% de valores esperados inferiores a 5 y eliminar todas las categorías con un valor esperado inferior a 1.

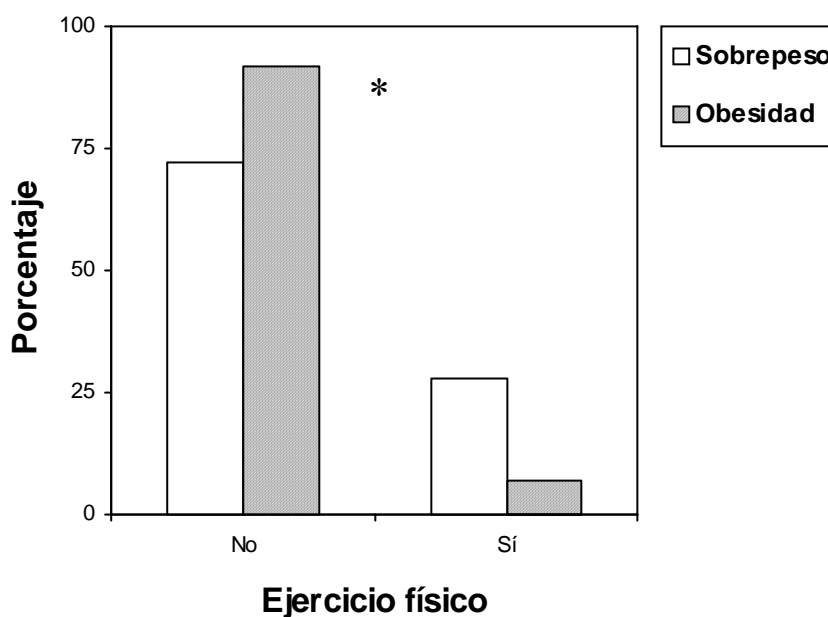
Abreviaturas: LDL, lipoproteína de baja densidad, HDL, lipoproteína de alta densidad.



### 3.2. Ejercicio físico

Se valoró tanto la realización de ejercicio físico como el número de horas practicadas a la semana por las pacientes en función de los diferentes grados de obesidad. Aunque los resultados reflejaban que en conjunto las pacientes no realizaban prácticamente ejercicio físico, el subgrupo de mujeres con sobrepeso presentó una media superior a los restantes, con un total de  $1,2 \pm 2,2$  horas/semana.

En relación al porcentaje de pacientes que practicaban ejercicio, el 28 % de las mujeres con sobrepeso realizaban algún tipo de actividad a la semana, superior al resto de pacientes con distintos grados de obesidad, donde únicamente el 8 % de las mujeres no eran sedentarias ( $\chi^2 = 7,297$ ,  $P = 0,01$ ). (Figura 19)



**Figura 19: Ejercicio físico en mujeres en relación al grado de obesidad.** Los resultados se expresan como porcentaje de pacientes que realizan alguna actividad física de forma regular.

\*  $P < 0.05$  entre mujeres con sobrepeso u obesidad.

### 3.3. Calidad de vida

Las puntuaciones obtenidas por las pacientes en el perfil de salud de Nottingham se detallan en la tabla 23. De los diferentes ítems valorados en este test, se aprecia una puntuación superior en la dimensión dolor corporal en los grupos de pacientes con obesidad grado I, II y III, respecto a las mujeres con sobrepeso. También se apreció una puntuación superior en la movilidad, pero resultando significativa únicamente en el grupo de obesidad mórbida frente a las pacientes con sobrepeso. En el resto de las dimensiones no se encontraron diferencias entre los distintos grupos.

En la valoración de la calidad de vida mediante el empleo del cuestionario de salud SF-36, las pacientes con obesidad grado II presentaron puntuaciones inferiores en la dimensión función física en relación a las obtenidas por las pacientes con sobrepeso, mientras que las mujeres con obesidad grado III presentaron en relación al mismo grupo de pacientes, unas puntuaciones inferiores tanto en la función física como en la salud general. (Tabla 24)

También fueron valorados los porcentajes de pacientes con puntuaciones patológicas en los distintos grados de obesidad, en relación a las mujeres de la población general para ambos cuestionarios.

En el perfil de salud de Nottingham, se encontró un aumento significativo en la proporción de pacientes con puntuaciones superiores al percentil 95 en la movilidad, sin observar diferencias en el resto de las dimensiones. Se debe señalar que a pesar de no existir diferencias entre los grupos, las pacientes con obesidad grado III presentaban una frecuencia elevada de puntuaciones anormales en los ítems energía y puntuación total. (Tabla 25)

En el cuestionario de salud SF-36, se apreció un aumento del porcentaje de pacientes con puntuaciones inferiores al percentil 5 según se incrementaba el grado de obesidad en la dimensión salud general. Las pacientes con obesidad mórbida obtuvieron un elevado porcentaje de puntuaciones anormales en relación a la población general en las dimensiones función física, función social y vitalidad, mientras que en el caso del rol emocional, estas puntuaciones anormales fueron muy elevadas entre las pacientes independientemente del grado de obesidad. (Tabla 26)

**Tabla 23: Puntuaciones del perfil de salud de Nottingham en mujeres con distinto grado de obesidad.**

	Sobrepeso (25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 25	Obesidad grado I (30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 35	Obesidad grado II (35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 30	Obesidad grado III (> 40,0 kg/m <sup>2</sup> ) n = 23	$\chi^2$	P
<b>Perfil de salud de Nottingham</b>						
Emoción	31 ± 26	29 ± 29	24 ± 22	34 ± 30	1,490	0,69
Sueño	22 ± 31	24 ± 32	23 ± 28	20 ± 28	0,356	0,95
Energía	13 ± 25	27 ± 37	22 ± 30	39 ± 42	5,668	0,13
Dolor	4 ± 8	16 ± 21*	19 ± 22*	26 ± 25*	14,644	0,01
Movilidad	14 ± 14	28 ± 23	26 ± 25	36 ± 27*	9,940	0,02
Sociabilidad	10 ± 17	8 ± 16	5 ± 14	11 ± 22	2,634	0,45
Total	16 ± 15	22 ± 19	20 ± 16	28 ± 21	4,303	0,23

Los resultados se expresan como medias ± desviación estándar.

\*  $p < 0.05$  con el grupo sobrepeso tras análisis con test de Kruskal-Wallis aplicando posteriormente la prueba de Mann-Whitney y corrección de Bonferroni por comparaciones múltiples.

**Tabla 24: Puntuaciones del perfil de salud SF-36 en mujeres con distinto grado de obesidad.**

	Sobrepeso (25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 25	Obesidad grado I (30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 35	Obesidad grado II (35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 30	Obesidad grado III (> 40,0 kg/m <sup>2</sup> ) n = 23	$\chi^2$	P
<b>Cuestionario de salud SF-36</b>						
Salud general	69 ± 15	66 ± 17	56 ± 23	54 ± 21*	9,947	0,02
Salud Mental	66 ± 16	68 ± 17	70 ± 19	66 ± 23	0,717	0,87
Función física	90 ± 15	81 ± 20	79 ± 19*	71 ± 22*	16,347	0,001
Rol físico	92 ± 21	88 ± 26	85 ± 27	88 ± 24	2,090	0,55
Rol emocional	65 ± 41	63 ± 46	68 ± 40	65 ± 43	0,111	0,99
Función social	80 ± 19	79 ± 27	80 ± 23	72 ± 31	0,876	0,69
Dolor	68 ± 22	64 ± 20	65 ± 26	55 ± 23	0,137	0,53
Vitalidad	58 ± 16	57 ± 19	60 ± 21	57 ± 23	0,558	0,91

Los resultados se expresan como medias ± desviación estándar.

\*  $p < 0.05$  con el grupo sobrepeso tras análisis con test de Kruskal-Wallis aplicando posteriormente la prueba de Mann-Whitney y corrección de Bonferroni por comparaciones múltiples.

**Tabla 25: Puntuaciones anormales del perfil de salud de Nottingham en mujeres con distinto grado de obesidad, en relación a la población general española.**

	<b>Sobrepeso</b> (25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 25	<b>Obesidad grado I</b> (30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 35	<b>Obesidad grado II</b> (35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 30	<b>Obesidad grado III</b> (> 40,0 kg/m <sup>2</sup> ) n = 23	$\chi^2$	P †
<b>Perfil de salud de Nottingham*</b>						
Emoción	3 (12%)	4 (12%)	1 (3%)	2 (9%)	1,322	0,33
Sueño	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1,123	0,47
Energía	1 (4%)	4 (12%)	1 (3%)	6 (26%)	0,654	0,42
Dolor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
Movilidad	0 (0%)	4 (12%)	4 (13%)	7 (30%)	4,701	0,03
Sociabilidad	1 (4%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (9%)	0,337	0,67
Total	1 (4%)	4 (12%)	2 (7%)	4 (17%)	0,255	0,61

\* Los datos se expresan como valores absolutos y porcentajes de pacientes que presentan en cada grupo una puntuación para cada dimensión de los cuestionarios superior al percentil 95 de la población general.

† Los valores de significación se obtuvieron al aplicar el test exacto de Fisher después de combinar las categorías sobrepeso-obesidad grado I y obesidad grado II-III, para obtener un porcentaje inferior al 20% de celdas con valores esperados inferiores a 5 y eliminar todas las categorías con un valor esperado inferior a 1.

**Tabla 26: Puntuaciones anormales del cuestionario de salud SF-36 en mujeres con distinto grado de obesidad, en relación a la población general española.**

	<b>Sobrepeso</b> (25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 25	<b>Obesidad grado I</b> (30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 35	<b>Obesidad grado II</b> (35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 30	<b>Obesidad grado III</b> (> 40,0 kg/m <sup>2</sup> ) n = 23	$\chi^2$	P†
<b>Cuestionario de salud SF-36*</b>						
Salud general	0 (0%)	3 (9%)	7 (23%)	7 (30%)	9,867	0,01
Salud Mental	1 (4%)	1 (3%)	2 (7%)	3 (13%)	1,741	0,25
Función física	1 (4%)	8 (24%)	6 (20%)	7 (35%)	2,131	0,14
Rol físico	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (4%)	0,463	0,60
Rol emocional	5 (20%)	10 (29%)	5 (17%)	5 (22%)	1,621	0,66
Función social	2 (8%)	5 (15%)	4 (13%)	6 (26%)	1,064	0,30
Dolor	2 (8%)	1 (3%)	2 (7%)	1 (4%)	0,018	0,99
Vitalidad	1 (4%)	2 (6%)	2 (7%)	3 (13%)	0,796	0,47

\* Los datos se expresan como valores absolutos y porcentajes de pacientes que presentan una puntuación para cada dimensión inferior al percentil 5 de la población general.

† Los valores de significación se obtuvieron al aplicar el test exacto de Fisher después de combinar las categorías sobrepeso-obesidad grado I y obesidad grado II-III, para obtener un porcentaje inferior al 20% de celdas con valores esperados inferiores a 5 y eliminar todas las categorías con un valor esperado inferior a 1.

**Tabla 27: Perfil metabólico y lipídico en relación al grado de obesidad.**

Variable	Sobrepeso (25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 25	Obesidad grado I (30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 35	Obesidad grado II (35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 30	Obesidad grado III (> 40,0 kg/m <sup>2</sup> ) n = 23	F	P
Glucosa basal (mg/dL)	90 ± 10	91 ± 7	96 ± 15	98 ± 14*	2,860	0,04
Insulina basal (µU/mL)	13 ± 11	12 ± 6	12 ± 6	15 ± 11	0,348	0,79
HOMA-IR	2,8 ± 2,3	2,7 ± 1,4	3,0 ± 1,7	3,8 ± 2,9	0,744	0,53
HOMA-β	227 ± 274	158 ± 92	140 ± 74	145 ± 93	0,195	0,90
ISI	5,1 ± 2,6	4,9 ± 3,6	4,3 ± 2,6	4,4 ± 3,7	0,923	0,43
Ácido úrico (mg/dL)	3,9 ± 1,2	4,4 ± 0,8	4,8 ± 1,0*	4,7 ± 1,1*	5,358	0,01
GOT (UI/L)	18 ± 10	19 ± 14	17 ± 5	20 ± 10	0,493	0,69
GPT (UI/L)	23 ± 28	25 ± 33	22 ± 15	28 ± 22	0,240	0,87
GGT (UI/L)	20 ± 14	29 ± 29	36 ± 36	29 ± 20	1,161	0,33
Colesterol total (mg/dL)	173 ± 28	181 ± 34	201 ± 44‡	175 ± 37	3,395	0,02
LDL-colesterol (mg/dL)	103 ± 26	113 ± 24	131 ± 37‡	112 ± 33	4,109	0,01
HDL-colesterol (mg/dL)	52 ± 12	49 ± 11	45 ± 11†	43 ± 10*	3,774	0,01
Triglicéridos (mg/dL)	80 ± 48	95 ± 78	123 ± 67*	99 ± 40	3,820	0,01

Los resultados se expresan como medias ± desviación estándar.

\* Diferencias significativas con los grupos sobrepeso y obesidad grado I.

† Diferencias significativas con el grupo sobrepeso.‡ Diferencias significativas con los grupos sobrepeso, obesidad grado I y obesidad grado III.

**Tabla 28: Parámetros de inflamación en relación al grado de obesidad.**

Variable	Sobrepeso (25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 25	Obesidad grado I (30,0 – 34,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 35	Obesidad grado II (35,0 – 39,9 kg/m <sup>2</sup> ) n = 30	Obesidad grado III (> 40,0 kg/m <sup>2</sup> ) n = 23	F	P
Leucocitos (células/ $\mu$ L)	7008 $\pm$ 1902	7878 $\pm$ 1173	8590 $\pm$ 2941	8116 $\pm$ 1951	1,716	0,17
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,20 $\pm$ 0,20	0,34 $\pm$ 0,54	0,81 $\pm$ 0,59*	0,70 $\pm$ 0,57*	15,832	<0,001
Haptoglobina (mg/dL)	129 $\pm$ 37	148 $\pm$ 33	193 $\pm$ 67*	191 $\pm$ 46*	10,784	<0,001
Ferritina (ng/mL)	45 $\pm$ 26	33 $\pm$ 19	45 $\pm$ 33	41 $\pm$ 24	1,207	0,31

Los resultados se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar.

\* Diferencias significativas con los grupos sobrepeso y obesidad grado I.



### 3.4. Resistencia insulínica e inflamación

Las cifras de glucemia basal fueron significativamente mayores en las mujeres con obesidad grado III, en relación a las del grupo de mujeres con sobrepeso y obesidad grado I, no apreciando diferencias en la insulinemia basal. (Tabla 27)

En relación a la valoración de la resistencia insulínica en los distintos subgrupos de pacientes, se obtuvieron unos valores superiores del HOMA-IR e inferiores del ISI-composite y del HOMA- $\beta$  según aumentaba el grado de obesidad, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, los niveles tanto de proteína C reactiva como de haptoglobina sérica obtenidos en las mujeres con obesidad grado II y III, fueron superiores a los de las mujeres con sobrepeso y obesidad grado I. Por último, señalar que no se apreciaron diferencias entre los distintos grupos en las cifras de leucocitos totales ni en la ferritina sérica. (Tabla 28, Figuras 16, 17 y 18)



## **V. DISCUSIÓN**

En nuestro estudio, como ya se expuso con anterioridad, nos planteamos los siguientes objetivos:

1) Estimar la prevalencia del síndrome del ovario poliquístico, así como del síndrome metabólico y de otras enfermedades metabólicas relacionadas con el riesgo cardiovascular, en mujeres con sobrepeso u obesidad.

2) Valorar posibles diferencias en factores relacionados con la etiopatogenia de la obesidad, entre pacientes obesas con o sin síndrome del ovario poliquístico.

3) Valorar la influencia del grado de obesidad tanto en la aparición del síndrome del ovario poliquístico como en la aparición de otras enfermedades metabólicas.

Para poder evaluar hasta qué punto se han conseguido estos objetivos, empezaremos por discutir el modelo experimental empleado.

### **1. EL MODELO EXPERIMENTAL**

Hasta el momento, este estudio ha sido el primero dirigido fundamentalmente a estimar la prevalencia del SOP en mujeres premenopáusicas con exceso de peso. Además, con los resultados obtenidos, hemos podido estimar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular relacionados tanto con el SOP como con la obesidad. Las principales ventajas obtenidas del diseño experimental epidemiológico, con el que alcanzamos los objetivos 1 y 3 previamente expuestos, son las siguientes:

1) El conocimiento de la prevalencia del SOP en nuestra población, obtenido a través de un estudio poblacional previo realizado en la Comunidad de Madrid, así como el cálculo a priori del tamaño muestral necesario para la estimación de su prevalencia en mujeres obesas, ha permitido incluir un número de pacientes suficiente para alcanzar los objetivos propuestos.

- 2) El protocolo de estudio completo se ha realizado de forma prospectiva y de manera ininterrumpida, en todas las pacientes remitidas únicamente por exceso de peso a las consultas externas de Endocrinología del Hospital Ramón y Cajal.
- 3) Existe una similitud entre ambos grupos de pacientes en variables que pueden influir en la patogenia de las distintas enfermedades metabólicas asociadas, como el índice de masa corporal, grado de obesidad y proporción de fumadoras.
- 4) En el momento de la realización del estudio, y a diferencia de trabajos realizados con anterioridad, se ha empleado un único criterio definitorio de SOP en todas las pacientes evaluadas, pudiendo obtener así un grupo de pacientes homogéneo.
- 5) Para la estimación de las alteraciones hidrocarbonadas, se ha empleado como prueba de despistaje la sobrecarga oral de glucosa, recomendada en los últimos consensos como método de elección para las mujeres con SOP, al haberse apreciado una menor prevalencia de las mismas con el empleo exclusivamente de la determinación de la glucemia basal.
- 6) Se han empleado criterios definitorios ampliamente aceptados para el diagnóstico de la hipertensión arterial y la dislipidemia, empleados en estudios poblacionales previos, permitiendo la comparación de los resultados obtenidos en nuestra muestra con los de la población general.

Sin embargo cabe mencionar algunas de las limitaciones de este diseño que han de tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados:

- 1) Aunque el cálculo del tamaño muestral previo al inicio del estudio, ha permitido obtener una elevada potencia estadística, el número de mujeres reclutadas puede ser considerado relativamente pequeño.
- 2) La exclusión automática de pacientes derivadas a nuestra consulta por obesidad y sospecha de SOP, y de aquellas pacientes que siguieran tratamiento con anticonceptivos orales o metformina, así como de las pacientes con diagnóstico previo de SOP no confirmado con los criterios diagnósticos empleados en nuestro estudio, puede conllevar la infraestimación del SOP en el grupo de pacientes evaluadas.
- 3) Las mujeres con sobrepeso que presentan síntomas derivados del hiperandrogenismo, pueden solicitar con más frecuencia una valoración médica por estos motivos, por lo que la estimación de la prevalencia del SOP en este grupo de mujeres podría encontrarse sobreestimada.

- 4) La existencia de una menor edad media en las pacientes obesas con SOP en relación al grupo control, puede haber influido a la hora de apreciar una ausencia de diferencias entre ambos grupos en relación a la prevalencia del síndrome metabólico, hipertensión arterial y dislipidemia.
- 5) En cuanto a la presión arterial, el hecho de no haber determinado su existencia mediante un método diagnóstico más sensible como es la medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA), puede haber supuesto el no apreciar diferencias relevantes en distintos parámetros entre las pacientes.
- 6) La valoración de la existencia de dislipidemia en nuestro estudio, se ha limitado a la cuantificación de los lípidos más comúnmente empleados en la práctica clínica habitual, no descartando por tanto, la existencia de diferencias cualitativas más sutiles en estos parámetros.

Por otro lado, para alcanzar el segundo objetivo, dirigido a encontrar diferencias en la ingesta alimentaria, ejercicio físico, calidad de vida y diferencias en parámetros como la resistencia insulínica o inflamación entre las mujeres con SOP y las controles, han sido empleados distintos métodos, que presentan las siguientes ventajas:

- 1) Para la valoración de la ingesta alimentaria, se ha utilizado un cuestionario realizado y validado en España, en el que se incluyen un gran número de alimentos que son consumidos de manera habitual en nuestra población.
- 2) La cumplimentación de los cuestionarios se realizó siempre durante la realización de las pruebas analíticas y hormonales, resolviendo las dudas que le pudieran surgir durante la misma, y comprobando antes de la marcha del paciente la existencia de posibles errores u omisiones.
- 3) La calidad de vida ha sido valorada por dos cuestionarios empleados en múltiples estudios poblacionales, validados ambos en la población española.
- 4) Al existir un grado similar de obesidad en las pacientes con o sin SOP, se puede discernir con claridad las diferencias en los parámetros de la calidad de vida que dependen de este síndrome, ya que la propia obesidad puede actuar como un factor de confusión a la hora de interpretar estas pruebas.
- 5) Aunque el método más sensible para estimar la sensibilidad a la insulina es el denominado clamp euglucémico hiperinsulinémico, la realización de una sobrecarga oral de glucosa a todas las pacientes incluidas en el estudio, ha permitido emplear el

Índice de Sensibilidad Insulínica para valorar este parámetro, presentando una mayor correlación con el primero en relación a otros métodos empleados en diversos estudios para esta misma finalidad.

Por el contrario, las limitaciones más relevantes de este diseño han sido las siguientes:

- 1) En nuestro estudio, al igual que sucede en todos aquellos que valoran la ingesta alimentaria mediante cuestionarios de alimentación, en donde su cumplimentación la realiza el propio paciente, suelen conllevar una infraestimación la ingesta, que además se acrecenta si la población evaluada es obesa.
- 2) Los cuestionarios empleados para valorar la calidad de vida no incluyen conceptos de salud importantes que podrían verse alterados en pacientes de SOP, explicando la práctica ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos.
- 3) Aunque se han determinado marcadores inflamatorios habitualmente solicitados en la práctica clínica mediante métodos de alta sensibilidad, no se puede descartar la existencia de diferencias en relación a la inflamación crónica entre ambos grupos de pacientes al no determinar otros marcadores involucrados en estos procesos.

## 2. CONSECUCCIÓN DE LOS OBJETIVOS PLANTEADOS: OBJETIVO 1

*1) Estimar la prevalencia del síndrome del ovario poliquístico, así como del síndrome metabólico y de otras enfermedades metabólicas relacionadas con el riesgo cardiovascular, en mujeres con sobrepeso u obesidad.*

### 2.1. Prevalencia del síndrome del ovario poliquístico en mujeres con sobrepeso u obesidad

El objetivo fundamental desde un punto epidemiológico de este estudio consistía en la estimación de la prevalencia del síndrome del ovario poliquístico en mujeres con sobrepeso u obesidad, dato desconocido hasta el momento, y de especial relevancia dada la frecuente asociación de la obesidad con este síndrome y de la posible influencia en su patogenia.

Según los resultados obtenidos, la prevalencia del síndrome del ovario poliquístico en mujeres premenopáusicas con sobrepeso y obesidad alcanza el 28 %.<sup>177</sup> Estos resultados suponen una prevalencia 5 veces superior a la publicada con anterioridad en mujeres con normopeso en la población española, estimada en el 6 %.<sup>7</sup>

Por otro lado, este incremento observado en relación a las mujeres con normopeso no resulta sorprendente, dado que la obesidad desempeña un papel destacado en la etiopatogenia de este síndrome. El mecanismo fundamental por el que la obesidad podría influir en la aparición del SOP estaría mediado a través del hiperinsulinismo resultante de la existencia de una disminución en la sensibilidad insulínica. De esta manera, la existencia de hiperinsulinemia conllevaría una serie de efectos biológicos sobre distintos órganos, en especial los ovarios, hipófisis, suprarrenal e hígado, que en mujeres con predisposición genética, resultaría en un aumento de los niveles de andrógenos circulantes y en la aparición de síntomas derivados de la hiperandrogenemia que definen al síndrome.<sup>14</sup> De manera indirecta, este papel favorecedor de la obesidad en el desarrollo del SOP ha sido descrito en distintos trabajos, en los que se ha apreciado una disminución de los andrógenos plasmáticos asociados a la disminución de peso.<sup>37</sup> Además, en un estudio realizado por Escobar-Morreale y cols.<sup>178</sup> en mujeres con SOP y obesidad mórbida que fueron sometidas a una técnica de cirugía bariátrica como tratamiento, se observó como en el 100 % de los casos se normalizaron las menstruaciones, apareciendo ciclos ovulatorios en todas ellas.

En cuanto a las características clínicas de las pacientes con SOP, nuestros resultados demuestran que dentro de los criterios diagnósticos, la alteración más frecuentemente encontrada es la existencia de oligomenorrea, apareciendo en el 81 % de los casos. Estos

datos resultan concordantes con los existentes en la literatura, en donde aproximadamente el 75 % de las pacientes con SOP presentan oligomenorrea.<sup>32,179</sup> La existencia de hiperandrogenemia resultó ser otro hallazgo frecuente, existiendo en el 72 % de las pacientes. En diversos estudios realizados en mujeres con SOP, estas pacientes parecen presentar entre el 60-80 % de los casos una elevación de los andrógenos circulantes.<sup>34,180</sup> El principal andrógeno que se encuentra elevado es la testosterona libre, mientras que en un 10 % de los casos se aprecian elevaciones de la androstendiona y en un 25 % de la DHEA-S.<sup>181,182</sup>

El hiperandrogenismo clínico, definido por la aparición de hirsutismo o acné, únicamente se apreció en el 47 % y 31 % de los casos, respectivamente. En distintas series publicadas de mujeres con SOP, la prevalencia de hirsutismo es mayor que en las pacientes evaluadas en nuestro estudio, apareciendo aproximadamente en el 60 % de los casos.<sup>9,183</sup> Esta menor incidencia de hirsutismo puede ser debida a factores genéticos o raciales de las poblaciones sometidas a estudio, que influyen claramente en el desarrollo de hirsutismo.<sup>184</sup>

Además, se debe señalar que un 19 % de las pacientes con SOP presentaban ciclos menstruales regulares, a pesar de confirmarse la existencia de oligo-ovulación mediante la determinación de progesterona luteínica. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores,<sup>179,185</sup> y suponen la necesidad de evaluar la ocurrencia de ovulación mediante la determinación de progesterona sérica o a través de la medición de temperatura corporal central en mujeres con ciclos menstruales regulares y sospecha de hiperandrogenismo, no asumiendo la regularidad menstrual como indicadora de ovulación regular.

Con estos resultados, se puede concluir que la prevalencia del SOP en mujeres con sobrepeso u obesidad se encuentra claramente aumentada, siendo la complicación endocrino-metabólica más frecuente de estas mujeres. La valoración médica completa de cualquier mujer premenopáusica referida por exceso ponderal debería incluir al menos una historia menstrual detallada y una evaluación clínica dirigida a la existencia de signos de hiperandrogenismo, para poder realizar el diagnóstico de SOP y prevenir la aparición de trastornos metabólicos y reproductivos asociados a este síndrome.



## 2.2. Prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con síndrome del ovario poliquístico

El síndrome metabólico consiste en la coexistencia de distintas alteraciones metabólicas en un mismo paciente que predisponen a un mayor riesgo cardiovascular, siendo fundamentales en su aparición la existencia de obesidad y resistencia insulínica. En las mujeres con SOP de forma frecuente se asocian estas alteraciones, por lo que es lógico plantear la posibilidad de que la prevalencia del síndrome metabólico se encuentre aumentada en este grupo de pacientes.

En nuestro estudio, aplicando los criterios del ATP-III,<sup>137</sup> encontramos una prevalencia similar entre mujeres con SOP y controles, alcanzando el 25 % y 26 %, respectivamente. Estos resultados tampoco demostraron diferencias significativas al realizar los análisis en función de la edad de las pacientes. Cuando empleamos los criterios definitorios del síndrome metabólico expuestos por la IDF,<sup>138</sup> esta prevalencia ascendió al 31 % en las pacientes con SOP y al 33 % en las controles. Este aumento de la prevalencia observado con la nueva definición resulta esperable y han sido también apreciado en otros estudios epidemiológicos, siendo debido a la aplicación de criterios más estrictos de normalidad en relación al perímetro abdominal y la glucemia en ayunas en comparación con los criterios anteriores.<sup>140,186</sup>

La prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con SOP ha sido evaluada con anterioridad en diversos estudios, encontrando resultados diversos. Así, en el trabajo realizado por Glueck y cols., demuestran una prevalencia del 46 % en mujeres con SOP, muy similar a los publicados en otro estudio también llevado a cabo en mujeres estadounidenses del 43 %, superiores por tanto a las obtenidas en nuestro estudio.<sup>143,187</sup> Se debe señalar que estas diferencias pueden ser debidas a que en ambos estudios la edad media de las pacientes era superior a la de nuestra muestra, y a los criterios aplicados para la definición del síndrome metabólico. En el último estudio referido, se incluyó una modificación de la definición expuesta por el ATP-III, empleando como uno de los criterios diagnósticos un IMC > 32 en lugar de valorar el perímetro abdominal. En otro estudio epidemiológico donde se aplicaban los criterios del ATP-III, la prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con SOP alcanzó el 33,4 %.<sup>144</sup> Estas diferencias además pueden explicarse por la posible modificación de la prevalencia en función de la población sometida a estudio, como demuestra el hecho de que en mujeres con SOP de la República Checa, únicamente el 1,6 % presentaban el síndrome metabólico.<sup>188</sup>

Independientemente de estas variaciones, parece evidente por los resultados obtenidos que la prevalencia del síndrome metabólico en las mujeres con SOP se encuentra aumentada en

relación a la población general. En Estados Unidos, se conoce que la prevalencia del síndrome metabólico en mujeres entre los 20 y 30 años alcanza el 6,7 %, incrementándose hasta el 15 % en las mujeres entre 30 y 40 años.<sup>139</sup> En España, la prevalencia de síndrome metabólico en mujeres menores de 40 años alcanza el 10 %, ascendiendo hasta el 33 % en aquellas mayores de 55 años.<sup>141</sup> Este aumento se puede constatar incluso en mujeres adolescentes con SOP, donde la prevalencia alcanza el 27,8 %.<sup>189</sup>

La existencia de una elevada prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con SOP ha sido relacionada en algún estudio con los niveles de andrógenos circulantes, sugiriendo la posibilidad de que la hiperandrogenemia resulte ser un factor de riesgo para su desarrollo,<sup>190</sup> aunque no ha sido confirmado por otros autores.<sup>144</sup>

En relación a los componentes individuales que definen el síndrome metabólico, en nuestras pacientes encontramos una frecuencia de aparición también similar entre las mujeres con o sin SOP. Lógicamente, uno de los criterios más prevalente en nuestra muestra fue el aumento del perímetro abdominal y la disminución del HDL-colesterol, justificado tanto por el exceso ponderal como por la resistencia insulínica que presentaban las pacientes. El hallazgo más excepcional resultó ser la existencia de una glucemia en ayunas alterada, únicamente presente en el 6 % en las mujeres con SOP y 7 % en las controles. Estos resultados en los componentes individuales del síndrome metabólico son similares a los descritos en otras poblaciones.<sup>143,144,187</sup>

Por último, se deben destacar los resultados de la prevalencia del SOP en mujeres con o sin síndrome metabólico, donde tampoco se demostraron diferencias significativas, apareciendo en el 30 % y 31 % de las mujeres, respectivamente. Nuestros resultados son concordantes con un estudio poblacional realizado en Finlandia, en donde no se observó un aumento de la prevalencia de SOP en mujeres con síndrome metabólico.<sup>191</sup>

En resumen, la prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con SOP se encuentra aumentada en relación a la población general pero es similar a la obtenida en mujeres no hiperandrogénicas con sobrepeso u obesidad. El hecho de que las pacientes con SOP de nuestro estudio presenten una menor edad media en relación a las controles, sugiere que el síndrome metabólico se puede presentar en estas pacientes a edades más precoces. Dado que la prevalencia de SOP en mujeres con o sin síndrome metabólico es similar en ambos grupos, resulta lógico pensar que la obesidad y la resistencia insulínica son factores que influyen en el desarrollo del SOP, aunque no son la principal causa etiopatogénica de este síndrome.

### 2.3. Prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en mujeres con síndrome del ovario poliquístico

Las pacientes con SOP presentan de forma característica y en la mayoría de los casos un aumento de la resistencia insulínica, que es considerado como el factor etiopatogénico más determinante en la aparición de diabetes tipo 2. Además, la propia obesidad está claramente relacionada con la existencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, por lo que la valoración de estas anomalías en las pacientes de nuestro estudio resulta de especial interés.

En nuestros resultados no encontramos diferencias en la prevalencia de ninguna de las posibles alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado entre ambos grupos. La intolerancia a los hidratos de carbono resultó ser la anomalía más frecuente, mientras que la existencia de diabetes se apreció únicamente en 3 mujeres del grupo control, 2 de las cuales ya presentaban el diagnóstico en la visita inicial. El 6 % de las mujeres con SOP y el 4 % de las controles fueron diagnosticadas de glucemia alterada en ayunas.

Se debe destacar que el 50 % de las pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono presentaban una cifra de glucemia basal dentro de la normalidad. Este hallazgo es muy relevante y coincide con los datos observados en otro estudio, en donde el 58 % de las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado de las pacientes con SOP no se hubieran diagnosticado en caso de realizar únicamente la determinación de glucemia basal.<sup>145</sup> Estos resultados han supuesto la recomendación de la realización de una sobrecarga oral de glucosa como despistaje de diabetes en las mujeres con SOP.<sup>146</sup>

La posible asociación entre la existencia de alteraciones glucémicas y el SOP han sido evaluadas con anterioridad. En un estudio realizado por Dunaif y cols.<sup>75</sup> se demostró la existencia de resistencia insulínica en estas pacientes, incluso en aquellas con normopeso, además de una mayor prevalencia de intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes en las pacientes que asociaban obesidad. Con posterioridad han sido realizados diversos estudios epidemiológicos para determinar con mayor exactitud la prevalencia de estas alteraciones en las mujeres con SOP. En Estados Unidos, la prevalencia de diabetes en esta población oscila entre el 7,5 % y el 10 %, mientras que la de intolerancia a los hidratos de carbono es superior, alcanzando entre el 31,1 % y el 35 % de estas mujeres.<sup>145,193</sup> Incluso en el subgrupo de mujeres delgadas con SOP, el 1,5 % y el 10,3 % presentaban diabetes e intolerancia, respectivamente. Este riesgo de presentar alteraciones hidrocarbonadas no afecta exclusivamente a las pacientes adultas, observándose también en la adolescencia.<sup>194</sup>

Estos datos epidemiológicos demuestran que la prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en mujeres con SOP parece encontrarse aumentada en relación a las mujeres de la población general. Así, en el último estudio epidemiológico realizado en población general de Estados Unidos, la existencia de diabetes se estimó en el 9,3 % de la población, mientras que la intolerancia a los hidratos de carbono alcanzaba el 26 %.<sup>195</sup> Los estudios epidemiológicos en España en relación a este aspecto son escasos, y los más rigurosos se limitan a los realizados en distintas Comunidades Autónomas. En la población de Asturias, la existencia de diabetes alcanza el 9,9 %, mientras que la prevalencia de intolerancia a los hidratos de carbono es algo inferior en relación a Estados Unidos, estimándose en el 13,3 %.<sup>196</sup> Estos datos son concordantes con los obtenidos en otras regiones.<sup>197,198</sup>

En relación a nuestro estudio, estas cifras resultan ser muy superiores, aunque esta discordancia puede deberse a varias razones. En primer lugar, la edad media de las pacientes evaluadas en nuestro es inferior a los 2 estudios mencionados con anterioridad. Así, no es extraño que no apreciemos ningún caso de diabetes, dado que su aparición parece aumentar de forma clara con la edad.<sup>199</sup> De hecho, en mujeres sanas con edades comprendidas entre los 30 y 44 años en España la prevalencia de diabetes es del 2,1 %, mientras que en las mujeres de Estados Unidos entre los 20 y 39 años, únicamente alcanza el 0,8 %.<sup>195,196</sup> En cuanto a la intolerancia a los hidratos de carbono, el 13 % de las mujeres con SOP en nuestro estudio presentaban esta alteración cifra superior a la obtenida en población general del 4,8 % o del 8,2 % en EE.UU.<sup>195,196</sup> Este hallazgo es importante, ya que esta alteración predispone claramente a desarrollar diabetes en el futuro. En un estudio prospectivo realizado en mujeres con SOP se observó una tasa de conversión de intolerancia a diabetes del 54 %, e incluso en las pacientes con glucemia normal, al finalizar el periodo de seguimiento, un 8 % desarrollaron diabetes.<sup>200</sup> Estos datos también han sido confirmados de forma retrospectiva, al encontrar una prevalencia de diabetes del 32 % en mujeres perimenopaúsicas con antecedente de ovarios poliquísticos.<sup>201</sup>

Por otro lado, el número de pacientes con SOP en nuestro estudio es inferior al de los estudios epidemiológicos dirigidos a estimar la prevalencia de diabetes en estas mujeres, hecho que podría justificar también las diferencias observadas.

Por último, estas diferencias podrían deberse a las diferentes poblaciones sometidas a estudio. De hecho, en un trabajo realizado en Europa en mujeres con SOP la prevalencia estimada de diabetes fue del 2,3 %.<sup>202</sup> En este mismo trabajo, no se encontraron diferencias

entre la prevalencia de diabetes en las pacientes con SOP en relación a las mujeres del grupo control, coincidiendo con los resultados de nuestro estudio.

En resumen, las pacientes con SOP parecen presentar un mayor riesgo de alteraciones hidrocarbonadas que la población general, siendo recomendable la realización de una sobrecarga oral de glucosa como prueba de despistaje. En nuestro estudio observamos que el 21 % de estas mujeres presentan alteraciones en forma de glucemia alterada en ayunas o intolerancia a los hidratos de carbono. Aunque la existencia de diabetes sea un hallazgo infrecuente, el riesgo de desarrollarla en el futuro es mayor, por lo que sería recomendable recomendar modificaciones en el estilo de vida y una dieta encaminada a la pérdida de peso en aquellas mujeres con obesidad asociada.

#### 2.4. Prevalencia de hipertensión en mujeres con síndrome del ovario poliquístico

Dentro de los posibles factores de riesgo cardiovascular clásicos que podrían asociarse al síndrome del ovario poliquístico, la existencia de una mayor incidencia de hipertensión arterial resulta uno de los aspectos más controvertidos.

Según los resultados de nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas en la prevalencia de HTA entre mujeres obesas con o sin SOP, estimada en un 3 % y 17 %, respectivamente. Esta tendencia a una mayor prevalencia en las pacientes del grupo control podría deberse a que las pacientes de este grupo presentaban una mayor edad, siendo este último un factor claramente relacionado con el desarrollo de HTA. En los resultados del último estudio epidemiológico en Estados Unidos, la prevalencia de HTA en mujeres de un rango de edad similar a las de nuestro estudio, alcanzaba el 3 %.<sup>203</sup>

Por otro lado, la existencia de HTA en las mujeres con SOP ha sido valorada con anterioridad en diversos estudios, presentando resultados contradictorios. En algunos trabajos no se han llegado a observar diferencias en estas pacientes en relación a mujeres sanas, si bien el número de pacientes incluidos en los mismos era escaso,<sup>150</sup> o los criterios diagnósticos de SOP no coincidían con ninguno de los consensos más recientes.<sup>204</sup> Por el contrario, Holte y cols., en un estudio realizado en un pequeño grupo de mujeres con SOP y controles, describieron la existencia de una mayor presión arterial sistólica, presión arterial media y frecuencia cardíaca diurna en las mujeres con SOP.<sup>205</sup> De forma más reciente, ha sido descrita una mayor existencia de un patrón de presión arterial “non-dipper” en mujeres con SOP.<sup>152</sup> Este concepto se define como la ausencia del descenso fisiológico de al menos un 10 % en la presión arterial sistólica y diastólica durante el periodo nocturno. La importancia de estos

datos reside en que la ausencia de este descenso ha sido relacionada con un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular, incluso en pacientes normotensos.<sup>206,207</sup> Estos datos contradictorios de los diferentes estudios podrían relacionarse con la inclusión de mujeres jóvenes con SOP premenopáusicas, en donde la existencia de HTA es infrecuente. De hecho, en un estudio realizado en mujeres perimenopáusicas con historia personal de poliquistosis ovárica se demostró una elevada prevalencia de HTA en relación a mujeres de la misma edad e IMC.<sup>208</sup>

Sin embargo, se debe señalar que la ausencia de diferencias de presión arterial en nuestro estudio puede ser debida al método empleado para su diagnóstico. Dado que el objetivo fundamental de nuestra investigación no consistía de manera prioritaria en valorar la presión arterial de las mujeres obesas con SOP, empleamos la presión arterial obtenida en la consulta médica para su determinación. En el momento actual, se conoce que la medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA) durante 24 horas resulta ser un método más fiable que el anterior. De hecho, se correlaciona más que la presión arterial en consulta con la existencia de lesión de órganos diana y con el riesgo cardiovascular,<sup>209</sup> además de presentar la utilidad de distinguir los pacientes con la denominada “hipertensión de bata blanca” y los pacientes que no presentan el descenso fisiológico de presión arterial sistólica y diastólica nocturno (pacientes non-dippers). Además, el MAPA en relación a la presión arterial determinada en consulta, posee la ventaja de presentar una mayor sensibilidad para realizar el diagnóstico de HTA. De hecho, en el trabajo de Luque y cols. se apreció una incidencia de HTA en mujeres con SOP del 33 % con MAPA y únicamente del 11 % con la presión arterial determinada en consultas.<sup>152</sup>

Un hallazgo que se debe resaltar de nuestro estudio es la existencia de un porcentaje muy elevado de pacientes con prehipertensión. Este concepto fue introducido por el JNC-7,<sup>165</sup> y hace referencia a aquellas personas que presentan una presión arterial sistólica entre 130-139 mmHg o una presión diastólica entre 80-89 mmHg. En EE.UU., la existencia de prehipertensión se estima en el 31 %, <sup>210</sup> mientras que en las pacientes de nuestro estudio la prevalencia observada es del 56 % y 46 % en las mujeres con SOP y del grupo control, respectivamente. Estos datos resultan relevantes, ya que los pacientes con prehipertensión parecen presentar un mayor riesgo cardiovascular. De hecho, se ha observado un incremento en la aparición de enfermedad cardiovascular, en especial de IAM,<sup>211</sup> presentando una mayor susceptibilidad las personas con diabetes y obesidad asociadas.<sup>212</sup> Su posible asociación con la enfermedad vascular cerebral queda aún por discernir, encontrando resultados contradictorios al respecto.<sup>213,214</sup>

En resumen, en las pacientes de nuestro estudio no apreciamos una diferencia en la prevalencia de hipertensión arterial. Estos hallazgos podrían guardar relación con el método empleado para su determinación, ya que el MAPA ha demostrado ser más eficaz que la medición de la presión arterial en consultas, y en estudios previos ya han sido descritas alteraciones en la presión arterial en mujeres con SOP. Por estos motivos y por la elevada existencia de prehipertensión en nuestra serie con el consiguiente mayor riesgo de aparición de eventos cardiovasculares, parece razonable plantear la conveniencia de determinar la presión arterial en las mujeres obesas con SOP mediante MAPA.

## 2.5. Prevalencia de dislipemia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico

La valoración de la existencia de alteraciones en el perfil lipídico en mujeres con SOP que puedan predisponer a un mayor riesgo cardiovascular en estas pacientes presenta gran interés, debido a la asociación de este síndrome con otros factores detallados con anterioridad.

En nuestro estudio hemos analizado los niveles plasmáticos de lípidos en estas pacientes en relación a mujeres sanas obesas, apreciando una cifra significativamente superior de triglicéridos. Sin embargo, los niveles de colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol fueron similares en ambos grupos.

La existencia de alteraciones lipídicas en estas mujeres con SOP ha sido valorada con anterioridad en numerosos estudios, encontrando resultados contradictorios. Esta controversia parece relacionarse tanto por los criterios definitorios del SOP, como por la influencia de factores genéticos, medioambientales y del estilo de vida sobre las concentraciones de lípidos. Así, la alteración más frecuentemente encontrada consiste en la existencia de hipertrigliceridemia y la disminución del HDL-colesterol,<sup>215-217</sup> aunque otros autores no han evidenciado diferencias en el perfil lipídico de estas pacientes en relación a la población general.<sup>218-220</sup>

La existencia de hipertrigliceridemia en las mujeres con SOP se justifica por 2 mecanismos que a su vez se encuentran íntimamente relacionados. En primer lugar destaca la resistencia insulínica, que también desempeña un papel destacado en la patogenia del SOP. Esta alteración produce una disminución en la actividad de la enzima lipoprotein-lipasa (LPL), cuya función principal reside en la hidrólisis de triglicéridos y en la captación de los lípidos unidos a quilomicrones y VLDL-colesterol por el músculo y tejido adiposo, con lo que la consecuencia resultante sería la elevación de estas partículas en plasma.<sup>221</sup> En segundo lugar, encontraríamos a la obesidad, que por un lado produciría un mayor flujo de ácidos

grasos libres al hígado, que a su vez inducen una mayor secreción de triglicéridos hepáticos en forma de VLDL-colesterol, y por otro, de manera indirecta, generando una mayor resistencia insulínica.

Otra alteración lipídica íntimamente relacionada con la hipertrigliceridemia y frecuentemente encontrada en las pacientes con SOP, es la disminución del HDL-colesterol. El mecanismo fundamental que ha sido involucrado con esta alteración vuelve a ser la resistencia insulínica y la obesidad. Como se mencionó anteriormente, las patologías que cursan con insulinoresistencia y obesidad, suelen asociar hipertrigliceridemia. Esta alteración conlleva la existencia de una mayor cantidad de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Sobre estas partículas enriquecidas en triglicéridos, actuaría el enzima denominado proteína transferidora de ésteres de colesterol (CEPT), que promueve el cambio de ésteres de colesterol desde el HDL-colesterol por triglicéridos.<sup>222</sup> Con esta modificación, el HDL-colesterol presentaría una concentración elevada de triglicéridos, promoviendo la actividad de la lipasa hepática (LPH), que cataliza su hidrólisis.<sup>223</sup> La obesidad por su parte, además de contribuir a la existencia de hipertrigliceridemia a través de una mayor liberación de ácidos grasos libres, aumentaría la actividad de la CEPT.<sup>224</sup>

Como las pacientes con SOP se caracterizan por un aumento de los andrógenos circulantes, se ha intentado correlacionar las alteraciones lipídicas con las hormonas sexuales. Sobre este aspecto, ha sido descrito un aumento de la actividad de la lipasa hepática en mujeres con SOP, aunque en este estudio no se observó una correlación con los andrógenos circulantes sino con la resistencia insulínica y la obesidad abdominal. Sin embargo, otros autores han demostrado que el tratamiento en estas pacientes con anticonceptivos orales que conllevan una disminución de los andrógenos circulantes consigue aumentar las concentraciones de HDL-colesterol.<sup>59,225,226</sup> Este hallazgo se justificaría por la inhibición del efecto estimulador de los andrógenos sobre la actividad de la lipasa hepática.<sup>227</sup>

A pesar de que en nuestros resultados no apreciamos una diferencia en sus cifras entre pacientes y controles, se debe destacar que la disminución del HDL-colesterol junto a la hipertrigliceridemia resultaron ser la anomalía lipídica más prevalente al aplicar los criterios del ATP-III, alcanzando el 23 % y el 21 %, respectivamente. Estas cifras son inferiores en relación a las estimadas en mujeres obesas con SOP en Estados Unidos, donde se alcanzan cifras del 51 % y 28 %, si bien en este estudio la población analizada presentaba un mayor grado de obesidad en relación a nuestra muestra.<sup>148</sup> Además, nuestras pacientes presentaban unas cifras de HDL-colesterol inferiores a la media estimada en mujeres españolas del mismo rango de edad, estimada en 57 mg/dL. Aunque en el presente estudio no se planteó la



valoración de las distintas subfracciones de HDL, no se debe descartar que las pacientes con SOP presenten alteraciones, dado que en algunos trabajos ha sido descrita una disminución del HDL<sub>2</sub>-colesterol, relacionado con la protección frente a eventos cardiovasculares.<sup>219,228</sup>

En relación al colesterol total y el LDL-colesterol, también se ha descrito, aunque de forma inconsistente, una elevación de sus niveles plasmáticos en mujeres con SOP.<sup>148,229</sup> Aunque en la mayoría de los estudios, al igual que en nuestra muestra sus cifras suelen ser similares a las presentadas por mujeres de un grupo control,<sup>215-220</sup> parecen existir en estas lipoproteínas alteraciones cualitativas más que cuantitativas de relevancia. Así, se ha descrito como las partículas de LDL-colesterol de estas pacientes son de menor tamaño y mayor densidad, correlacionándose con la resistencia insulínica, obesidad abdominal y la disminución de la SHBG.<sup>149,230</sup> Esta alteración es muy significativa, dado que esta modificación en la composición de las partículas les confiere un mayor poder aterogénico y ha sido relacionada con la aparición de enfermedad coronaria.<sup>231</sup>

En relación a la población general, tampoco apreciamos diferencias de puntuaciones anómalas en el perfil lipídico entre pacientes y controles. Sin embargo, como esperábamos, la alteración más prevalente resultó ser la disminución del HDL-colesterol y la hipertrigliceridemia.

En resumen, las pacientes con SOP se caracterizan por presentar alteraciones en el perfil lipídico que pueden predisponer a un mayor riesgo cardiovascular. Entre estas destacan la hipertrigliceridemia y la existencia de partículas de LDL-colesterol más pequeñas y densas, que se relacionan fundamentalmente con la resistencia insulínica y la obesidad abdominal, así como la disminución del HDL-colesterol, donde además de estos factores, la hiperandrogenemia podría desempeñar un papel destacado.



### 3. CONSECUCCIÓN DE LOS OBJETIVOS PLANTEADOS: OBJETIVO 2

2) *Valorar posibles diferencias en factores relacionados con la etiopatogenia de la obesidad, entre pacientes obesas con o sin síndrome del ovario poliquístico.*

#### 3.1. Factores dietéticos y ejercicio físico

Aunque la aparición del síndrome del ovario poliquístico parece deberse de forma fundamental a un exceso de secreción androgénica por parte del ovario, existen factores externos que podrían influir en su patogenia. Entre estos factores exógenos, tanto la alimentación como la existencia de un estilo de vida sedentario desempeñan un papel destacado.

El mecanismo por el que la alimentación podría influir en la patogenia del SOP consistiría en un aumento de la resistencia insulínica y por tanto, de la aparición de hiperinsulinismo con las consecuencias metabólicas y hormonales ya detalladas con anterioridad. Esta influencia de la dieta en la sensibilidad a la insulina estaría mediada tanto por el consumo total de energía, que predispondría al desarrollo de obesidad, como por la composición de los nutrientes, en especial, por los distintos tipos de ácidos grasos consumidos.

Dentro de la etiopatogenia de la obesidad, el excesivo aporte calórico parece la causa más importante para su desarrollo. Entre los distintos grupos de nutrientes, los lípidos son los que aportan una mayor cantidad de kilocalorías por gramo consumido, y es conocido que la ingesta de alimentos con un alto contenido en grasas es un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad.<sup>232</sup> En las pacientes evaluadas de nuestro estudio, no hemos observado una diferencia entre ambos grupos en relación al consumo energético total diario. Aunque los requerimientos calóricos apropiados para cada paciente se deben establecer de manera individualizada en función de la talla, peso, edad, según la fórmula de Harris-Benedict, así como de la actividad física diaria, las pacientes de ambos grupos parecen consumir un mayor número de calorías totales de las recomendaciones actuales.

Además de las calorías totales aportadas por la dieta, la proporción de macronutrientes de los que se obtienen estas calorías, y en especial a través de las grasas, podrían influir en la patogenia del SOP. En la actualidad, se recomienda que del aporte calórico total, el 55-60 % esté constituido por hidratos de carbono, el 15 % por proteínas, y menos del 30 % por grasas.<sup>233</sup> En relación a éstas últimas, menos del 10 % deben ser obtenidas en forma de ácidos grasos saturados y poliinsaturados, y el resto en forma de ácidos grasos monoinsaturados. Al analizar la ingesta alimentaria de las pacientes obesas con o sin SOP, no hemos observado

diferencias en cuanto a la proporción de la ingesta de macronutrientes, aunque como se puede apreciar, ambos grupos de pacientes ingieren una mayor proporción de grasas y proteínas y una menor de hidratos de carbono que las recomendadas. También se observa una ingesta elevada en ambos grupos de colesterol, superior a la ingesta máxima recomendada de 300 mg/d.

La posible influencia de un mayor consumo de grasas en la ingesta calórica total sobre la sensibilidad insulínica ha sido valorada en diversos estudios mediante la técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico, sin evidenciar diferencias significativas.<sup>234-237</sup>

Por otro lado, también se han realizado estudios cuyo objetivo residía en valorar los cambios en la sensibilidad a la insulina en función de modificaciones en la ingesta de los distintos ácidos grasos. En estos estudios, valorando el perfil de ácidos grasos en músculo y plasma, se apreció que una mayor ingesta de ácidos grasos monoinsaturados mejoraba la sensibilidad insulínica, mientras que por el contrario, las grasas saturadas producían un empeoramiento de la misma.<sup>238,239</sup> El mecanismo por el que la sustitución de los ácidos grasos saturados por monoinsaturados aumenta la sensibilidad insulínica no es del todo conocido, aunque se postula que es debido a modificaciones en la composición de los ácidos grasos de las membranas celulares.<sup>240</sup>

En el estudio Kanwu,<sup>241</sup> el de mayor duración de seguimiento y número de pacientes incluidos, la sustitución de ácidos grasos saturados por monoinsaturados demostró una mejora de la sensibilidad insulínica determinada por sobrecarga intravenosa de glucosa. A pesar de estas evidencias, en las pacientes evaluadas en nuestro estudio no encontramos tampoco diferencias en la proporción de los distintos ácidos grasos, por lo que la disminución en la sensibilidad insulínica observada en las mujeres obesas con SOP en relación a las controles no parece ser debida a una diferencia en la ingesta de estos macronutrientes. Sin embargo, se debe señalar que aunque en los 2 grupos evaluados la ingesta de grasas totales es superior a la recomendada, la mayoría de las grasas se obtienen a partir de ácidos grasos monoinsaturados y se aprecia un consumo ligeramente superior al recomendado de ácidos grasos saturados. Sobre el consumo de ácidos grasos poliinsaturados y en especial, de los omega-3 y omega-6 tampoco observamos diferencias significativas. Su papel en relación a la influencia sobre la resistencia insulínica resulta ser más controvertido que los anteriores. Aunque en algún estudio se ha apreciado que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados se relacionaba con un aumento de la sensibilidad insulínica,<sup>242</sup> en la mayoría no se han objetivado cambios en la misma.<sup>241,243,244</sup>

La ingesta de ácidos grasos trans merece una consideración especial, dado que su excesivo consumo ha sido relacionado con la existencia de eventos cardiovasculares y el desarrollo de diabetes.<sup>245</sup> Estos ácidos grasos se caracterizan por la existencia de al menos un doble enlace con configuración trans, es decir, con los 2 átomos de hidrógeno en lugares opuestos en relación al enlace. Se forman por la hidrogenación parcial de aceites vegetales, y se ingieren en mayor cantidad al consumir las denominadas comidas rápidas, bollería y margarinas. La ingesta de este tipo de ácidos grasos se ha relacionado con la aparición de cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, muerte súbita de origen cardiaco y diabetes.<sup>246, 247</sup> Esta asociación parece relacionada con sus efectos biológicos, favoreciendo el aumento plasmático de LDL-colesterol con una disminución del tamaño de estas partículas, lipoproteína A, triglicéridos, así como una disminución de las cifras de HDL-colesterol.<sup>248</sup> Aunque los estudios encaminados a valorar sus efectos sobre la resistencia insulínica hayan encontrado resultados inciertos, sus acciones proinflamatorias consistentes en aumentar los niveles de la proteína C reactiva, TNF- $\alpha$  e interleuquina-6<sup>249</sup> y el posible mayor riesgo de diabetes, sugieren su posible influencia en el desarrollo de una menor sensibilidad a la insulina. Sin embargo, al analizar el consumo de estos ácidos grasos en nuestras pacientes no observamos ninguna diferencia. De hecho, se conoce que estos efectos perjudiciales se producen con consumos del 1 al 3 % del aporte calórico total, recomendándose en la actualidad una ingesta inferior al 0,5 %.<sup>245</sup> Según los resultados del presente estudio, tanto las mujeres obesas con SOP como las controles presentan una ingesta de ácidos grasos trans apropiada para las recomendaciones actuales.

Además de los macronutrientes, el consumo de determinados minerales y oligoelementos han demostrado presentar diversos efectos metabólicos que podrían ser relevantes en pacientes con SOP, y que hasta el presente estudio no habían sido evaluados.

La ingesta de calcio parece relacionarse en estudios intervencionistas realizados en humanos, con una disminución del LDL-colesterol y colesterol total, así como un aumento del HDL-colesterol.<sup>250,251</sup> Estos efectos parecen producidos por la disminución en la absorción intestinal de colesterol, ácidos biliares y grasa inducidos por el calcio.<sup>252,253</sup> Además, también parece disminuir la presión arterial, al facilitar la vasodilatación mediada por endotelio, y disminuyendo la contracción de las células del músculo liso vascular, al inhibir hormonas como la parathormona (PTH) y vitamina D.<sup>254,255</sup> Los efectos biológicos del calcio más relevantes para las pacientes con SOP son los relacionados con la obesidad y la resistencia insulínica. En los últimos años se ha postulado la teoría de que la ingesta de calcio podría presentar como efecto una disminución del peso al impedir la absorción de diversos ácidos

grasos. Además, el aumento de calcio intracelular, estimulado por la PTH, estimularía la sintasa de ácidos grasos e inhibiría la lipólisis, favoreciendo el acúmulo de grasa, pudiendo disminuir la respuesta a la insulina en células del tejido adiposo y muscular.<sup>255,256</sup> Por lo tanto, dietas ricas en calcio, al disminuir las concentraciones de PTH, podrían ser beneficiosas al prevenir el desarrollo de obesidad y resistencia insulínica. En estudios realizados hasta ahora, el aumento en su ingesta y de vitamina D parece haberse relacionado con un menor riesgo de presentar diabetes.<sup>257</sup>

Por otro lado, el magnesio también podría estar relacionado con la sensibilidad a la insulina en estas pacientes. En diversos estudios realizados hasta el momento, la ingesta de magnesio se relaciona con una mayor sensibilidad a la insulina, un menor riesgo de padecer diabetes mellitus, y un mejor control metabólico en pacientes diabéticos.<sup>258-260</sup> En nuestro grupo de pacientes la ingesta media de calcio se aproxima en ambos grupos a las requerimientos diarios recomendados de 1000 mg/d y es superior a la recomendada de 280 mg/d de magnesio, sin evidenciarse diferencias en la ingesta de estos minerales en los dos grupos.

En nuestros resultados, por lo tanto, se puede observar la ausencia de diferencias en la ingesta de macro y micronutrientes entre mujeres obesas con o sin SOP. Estos resultados son concordantes con los estudios previos realizados con anterioridad. Inicialmente, en un estudio en el que se analizaron las posibles diferencias en la ingesta de grasas y fibra en mujeres con SOP y controles, se apreció en las primeras un mayor consumo de grasas saturadas y menor de fibra, aunque se debe señalar que estas pacientes presentaban un IMC muy superior a las controles.<sup>216</sup> En un estudio realizado por Carmina y cols.<sup>261</sup> en el que se analizaba la ingesta alimentaria de pacientes con SOP en EE.UU y en Italia, se apreció que las primeras presentaban un mayor IMC e ingesta de ácidos grasos saturados a pesar de no existir diferencias en relación al aporte calórico total. Wright y cols.<sup>262</sup> compararon también la ingesta alimentaria en relación al IMC en mujeres con SOP y en controles. En este estudio se observó un menor consumo de calorías y de todos los macronutrientes de forma global en las pacientes con SOP únicamente en el subgrupo de normopeso, sin encontrar diferencias entre pacientes y controles en los subgrupos de sobrepeso y obesidad. Por último, en un artículo reciente publicado por Douglas y cols.<sup>263</sup> se apreció únicamente un aumento en el consumo de hidratos de carbono con un elevado índice glicémico en las mujeres con SOP, sin observar diferencias en el resto de macronutrientes, si bien este estudio incluía un número muy limitado de pacientes, y la mayor parte de éstas se encontraban recibiendo tratamiento con anticonceptivos o glucocorticoides.

Sin embargo, en nuestro estudio encontramos un mayor consumo de cafeína de forma significativa en las mujeres sanas en relación a las pacientes con SOP. Este resultado podría ser relevante, dado que el efecto de la ingesta de café sobre el metabolismo hidrocarbonado y el riesgo de presentar diabetes mellitus ha sido valorado en múltiples estudios de cohortes y en estudios transversales.<sup>264</sup> En la mayoría de estos estudios,<sup>265-268</sup> aunque no en todos,<sup>269,270</sup> se ha observado que el consumo de café se relaciona de forma inversa con aparición de diabetes mellitus. Así, se ha estimado que la ingesta de 4-6 tazas de café al día o superior a 6, disminuye el riesgo de desarrollar diabetes en un 28 % y 35 % respectivamente.<sup>271</sup> También se puede concluir a partir de estos estudios que su ingesta aumenta la sensibilidad a la insulina,<sup>272-274</sup> aunque este hallazgo tampoco ha sido confirmado en todos ellos.<sup>275,276</sup> La importancia del consumo de distintos tipos de café permanece aún por dilucidar, y en algún estudio se sugiere que estos efectos beneficiosos sobre el metabolismo hidrocarbonado serían superiores con la ingesta de café descafeinado.<sup>268</sup>

Aunque los mecanismos biológicos por los que el consumo de café producen un menor riesgo de diabetes no han aclarados completamente, parece que serían parte de sus componentes los que ejercieran de forma principal estos efectos. Entre éstos destacan la cafeína, el ácido clorogénico, las quinidas y el magnesio. Aunque la cafeína de forma aguda, y al parecer a través de un efecto mediado por catecolaminas, produce una disminución de la sensibilidad insulínica,<sup>277</sup> este efecto desaparece a los 7 días de su ingesta habitual.<sup>278</sup> El ácido clorogénico presenta unos efectos muy significativos, dado que parece disminuir la concentración de glucosa al inducir la inhibición de la glucosa-6-fosfatasa y al inhibir su absorción intestinal.<sup>279,280</sup> Los efectos del magnesio ya han sido detallados con anterioridad.

Se debe señalar que nuestro estudio, al igual que en todos los que se estima la ingesta alimentaria mediante cuestionarios de alimentación y en especial en población obesa, presenta ciertas limitaciones. Por un lado, es conocido que la cumplimentación de estos cuestionarios por parte del paciente supone un cierto grado de infraestimación de la ingesta,<sup>281</sup> que además tiende a acrecentarse en la población obesa en relación a la población delgada.<sup>282</sup>

En relación a los resultados sobre la actividad física, existen muy pocos estudios dirigidos a su evaluación en pacientes con SOP. La importancia de la realización de ejercicio físico de forma habitual reside en sus efectos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina y de una forma indirecta, aumentando el gasto energético basal, disminuye el riesgo de presentar exceso ponderal.<sup>47</sup> En nuestro estudio, no apreciamos diferencias significativas en el tiempo dedicado a la realización de ejercicio físico entre ambos grupos de pacientes. Este dato es concordante con el único estudio publicado hasta la fecha en pacientes con SOP, en el que tras

valorar la actividad física mediante un cuestionario específico, no se apreciaron diferencias significativas.<sup>262</sup> Resulta muy llamativo en relación a las pacientes evaluadas, la presencia de unos hábitos de vida sedentarios, dado que en ambos grupos la actividad física a la semana no alcanzaba la hora de duración. Este hallazgo es relevante, dado que tanto el SOP como la obesidad se asocian a la existencia de resistencia insulínica y un mayor riesgo de presentar enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, y la inactividad física ha sido relacionada con la aparición de los distintos componentes del síndrome metabólico y enfermedades coronarias.<sup>283</sup> Por estos motivos y por la evidente disminución de la incidencia de diabetes con la realización de ejercicio físico diario,<sup>284</sup> se debe recomendar de forma insistente su realización en este grupo de pacientes.

Como conclusión, con los resultados de nuestro estudio se puede afirmar que no existen diferencias en la ingesta de macro o micronutrientes entre las mujeres obesas con SOP y controles que puedan justificar la mayor disminución en la sensibilidad insulínica en las primeras, presentando ambos grupos un exceso en el consumo de grasas totales y colesterol, y una inactividad física que desempeñarían un papel patogénico principal en la existencia de obesidad. Las mujeres obesas sin SOP presentan un mayor consumo de cafeína, hecho que podría influir en una mayor sensibilidad a la insulina, aunque no justificaría por sí misma, las diferencias encontradas en este parámetro entre ambos grupos.

### 3.2. Calidad de vida

Como se comentó con anterioridad, el SOP es probablemente la endocrinopatía más frecuente en mujeres premenopáusicas. Las primeras manifestaciones clínicas derivadas del hiperandrogenismo comienzan a aparecer en la etapa peripuberal. Entre los síntomas y signos más habituales figura el hirsutismo, que aparece hasta en el 80 % de las pacientes. Debido a que con frecuencia asocian otras manifestaciones clínicas como oligomenorrea, acné, e infertilidad, resulta razonable plantear la posibilidad de que este grupo de pacientes presente una disminución de la calidad de vida en relación a las mujeres sanas. Además, actualmente es conocida la asociación del hirsutismo con la aparición de problemas psicológicos y ansiedad,<sup>285,286</sup> y que la infertilidad se acompaña de un empeoramiento del estado de ánimo.<sup>287</sup>

Para la consecución de este objetivo hemos empleado 2 pruebas de calidad de vida validadas como son el Cuestionario de Salud SF-36 y el Perfil de Salud de Nottingham.



Estos cuestionarios han sido validados en población general española, así como en pacientes con diversas patologías crónicas como la hipertensión, ictus, epilepsia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>288-291</sup>

En nuestro estudio, en cuanto a la calidad de vida valorada por el SF-36, hemos encontrado únicamente unas puntuaciones inferiores en el rol emocional en las pacientes con SOP en relación a las controles. Esta dimensión hace referencia al grado en que los problemas emocionales interfieren en el trabajo u otras actividades diarias. En el resto de las dimensiones estudiadas, tanto las que valoran el componente físico (función física, rol físico, dolor corporal y salud general) como las relacionadas con el componente mental (función social, vitalidad y salud mental) las puntuaciones entre ambos grupos de pacientes fueron similares. Los resultados obtenidos al emplear el Perfil de Salud de Nottingham (NHP), no demuestran tampoco diferencias entre ambos grupos, salvo en relación al dolor corporal, que parece ser mayor en las pacientes del grupo control. Es conocido que las puntuaciones en las pruebas de calidad de vida son inferiores según aumenta la edad,<sup>292</sup> y en nuestro estudio las pacientes del grupo control presentaban una edad superior a las mujeres con SOP. Sin embargo, al comparar el dolor corporal entre las pacientes y controles al aplicar la corrección de Bonferroni para pruebas múltiples, no se encontraban diferencias significativas.

Existen diversos estudios cuyo objetivo fundamental ha sido valorar la calidad de vida en las pacientes con SOP, encontrando en la su mayoría una disminución de la misma en relación a la población general. Es importante destacar que estas alteraciones, al igual que sucede con las manifestaciones clínicas del síndrome, pueden comenzar a manifestarse a edades precoces. Así, las pacientes adolescentes con SOP presentan unas puntuaciones menores en las pruebas de calidad de vida, que depende principalmente de su propia percepción de la enfermedad más que de la gravedad de las manifestaciones clínicas,<sup>293</sup> y también de las posibles consecuencias a largo plazo, como la infertilidad.<sup>294</sup>

Una de las mayores dificultades que se pueden encontrar a la hora de evaluar la disminución de la calidad de vida en mujeres con SOP es la posible influencia de distintos factores que se manifiestan de forma frecuente en estas pacientes y que pueden influir en la interpretación de los resultados. Entre estos factores, la obesidad parece jugar un papel destacado. En un estudio realizado por Elsenbruch y cols.,<sup>295</sup> comparando la calidad de vida mediante el cuestionario SF-36, el bienestar psicosocial, y la satisfacción sexual en mujeres con SOP y en controles, se apreció una disminución en las dimensiones del rol emocional, rol físico, vitalidad y salud mental en las primeras. Además, las mujeres con SOP también presentaron alteraciones en variables psicológicas estudiadas en el comportamiento obsesivo-

compulsivo, sensibilidad interpersonal y depresión, y una menor satisfacción en su vida sexual. Sin embargo, las pacientes con SOP en este estudio presentaban un mayor IMC en relación a las controles, y el 30 % de las pacientes incluidas fueron remitidas por infertilidad, con el posible sesgo de selección al tratarse de mujeres más predispuestas a presentar alteraciones psicológicas. En otro estudio realizado en población adolescente, las diferencias obtenidas en la calidad de vida entre pacientes y controles desaparecían al ajustar por el IMC.<sup>296</sup>

También ha sido valorada la calidad de vida en pacientes con SOP, en relación a una población sana y a pacientes con otras patologías crónicas.<sup>297</sup> En este estudio se empleó el cuestionario SF-36, y un cuestionario específico para este síndrome, denominado Polycystic Ovary Syndrome Questionnaire (PCOSQ).<sup>298,299</sup> Los resultados de ese estudio no demuestran diferencias en la calidad de vida determinada por el SF-36 al ajustar por el peso, aunque sí se observan puntuaciones patológicas en todas las dimensiones valoradas en el PCOSQ en relación a la población general. Además, el IMC se correlacionaba con las dimensiones que evalúan el componente físico del SF-36 y no con el componente mental. En relación a otras patologías crónicas como la diabetes, asma, epilepsia, artritis y cardiopatía isquémica, se observan menores puntuaciones en el componente mental, sin diferencias en el componente físico.

Sin embargo, a pesar de que en nuestro estudio únicamente encontremos diferencias en el rol emocional entre las pacientes y controles con 2 diferentes tests de calidad de vida, en algún estudio se han encontrado diferencias entre las pacientes con SOP y mujeres con sobrepeso del mismo rango de edad. Así, Ching y cols.<sup>300</sup> han observado unas puntuaciones inferiores en la calidad de vida de las pacientes con SOP en relación a mujeres sanas con sobrepeso u obesidad, aunque en este estudio el IMC de las pacientes se correlacionaba con todas las dimensiones del SF-36, y en relación a su metodología, únicamente el 50% de las pacientes con SOP estudiadas contestaron el cuestionario, con el posible sesgo de selección consecuente. En este mismo estudio se apreciaron puntuaciones inferiores en las mujeres con SOP con un test validado para el estudio de la función psicológica.

A pesar de los resultados de nuestro estudio que demuestran una mínima diferencia en la calidad de vida en las mujeres obesas con o sin SOP, este dato no debe ocultar la posibilidad de que las pacientes con SOP presentan ciertas alteraciones psicológicas no detectadas por los test de calidad de vida empleados de forma habitual. De hecho, los cuestionarios SF-36 y el Perfil de Salud de Nottingham presentan limitaciones, como son la

no inclusión de conceptos de salud importantes como los trastornos del sueño, la función cognitiva, la función familiar o la función sexual.

En relación a la población general, en nuestro estudio apreciamos entre ambos grupos una diferencia significativa, de nuevo, en la puntuación del rol emocional en el SF-36, siendo mayor en las mujeres con SOP. Sin embargo, se debe incidir en el hecho de que se observan un porcentaje de puntuaciones anormales muy elevadas tanto en las dimensiones denominadas energía, movilidad y puntuación total en el NHP, como en la salud general, función física y función social del SF-36. Estos datos indican que estas pacientes presentan una disminución en las puntuaciones de calidad de vida en relación a las mujeres sanas de su mismo rango de edad.

En resumen, la obesidad parece ser un factor más importante que la propia existencia del SOP en la disminución de la calidad de vida en estas pacientes, encontrando en nuestro estudio únicamente una disminución del rol emocional. Las pacientes con SOP, según estudios previos, podrían presentar alteraciones psicológicas y sexuales, que no son evaluadas con los test de calidad de vida más ampliamente utilizados y validados en la actualidad.

### 3.3. Resistencia insulínica e inflamación

En las últimas décadas, se ha planteado la posibilidad de la posible relación entre la aparición de resistencia insulínica y la existencia de un cierto grado de inflamación crónica.<sup>113</sup> Esta asociación se fundamenta tanto por la relación de diversas citoquinas con la patogenia de la resistencia insulínica, como por las acciones antiinflamatorias que ejerce la insulina en diversos órganos. En el SOP, la resistencia insulínica parece desempeñar un papel destacado en su aparición, por lo que el estudio de estos factores en estas pacientes resulta de especial interés.

Como cabía esperar, en nuestros resultados apreciamos una menor sensibilidad a la insulina en las mujeres con SOP en relación al grupo control. Para su determinación empleamos métodos validados como el ISI-composite y el HOMA-IR. El primer índice se obtiene a partir de la determinación de la glucosa e insulina basales y tras la realización de una sobrecarga oral de glucosa. Esta prueba presenta una buena correlación con el “clamp” euglicémico hiperinsulinémico, prueba considerada como el “patrón oro” para estimar la sensibilidad a la insulina.<sup>72</sup> También observamos un aumento del HOMA- $\beta$  en las mujeres con SOP, índice empleado para valorar la función de las células  $\beta$  pancreáticas. Este dato es concordante con estudios previos, e indica la existencia en estas pacientes de un

hiperinsulinismo compensador secundario a la resistencia insulínica.<sup>73</sup> Es posible que esta situación de hiperinsulinismo mantenga los niveles de glucosa dentro de la normalidad en las fases iniciales del síndrome, presentando un mayor riesgo de alteraciones hidrocarbonadas en etapas posteriores. Por otro lado, la existencia de una mayor resistencia a la insulina en las mujeres con SOP es un dato ampliamente contrastado en diversos estudios, así como su papel en la etiopatogenia del síndrome.<sup>78</sup> Así, la prevalencia de resistencia insulínica en estas pacientes ha sido estimada en el 64 % utilizando el HOMA-IR.<sup>73</sup>

Aunque los mecanismos exactos por lo que estas pacientes presentan esta alteración no están aclarados, tanto factores genéticos, dietéticos, y en especial, la existencia de obesidad abdominal, podrían justificar su aparición. Aunque los mejores métodos para cuantificar la existencia de adiposidad visceral sean pruebas de imagen como la tomografía axial computerizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) y densitometría, las variables antropométricas como el ICC o el perímetro abdominal se emplean de forma rutinaria para su estimación al presentar una buena correlación con estos métodos.<sup>301</sup> En nuestro estudio hemos encontrado un aumento del ICC en las mujeres con SOP muy próximo a la significación, lo que sugiere un aumento de la grasa visceral en estas pacientes. Además, esta tendencia al acúmulo de grasa visceral parece favorecerse por el hiperandrogenismo característico de este síndrome.<sup>74</sup> Es conocido en modelos animales el hecho de que el exceso androgénico durante la vida fetal y la infancia conlleva el desarrollo de obesidad abdominal en la edad adulta,<sup>302,303</sup> y que el tratamiento con un fármaco antiandrógeno como la flutamida en mujeres con SOP produce una disminución de la grasa visceral.<sup>304</sup>

En relación a la inflamación crónica, en nuestro estudio valoramos su existencia mediante la determinación plasmática de proteína C reactiva (PCR), haptoglobina, ferritina y leucocitos totales, marcadores relacionados con los procesos inflamatorios.

La PCR es uno de los marcadores inflamatorios más estudiados, y su elevación se asocia con la aparición de eventos cardiovasculares.<sup>305</sup> En nuestros resultados, observamos la ausencia de diferencias entre las cifras de PCR y haptoglobina en las mujeres obesas con SOP y en el grupo control. En los últimos años, varios trabajos han sido dirigidos a estudiar la posible existencia de inflamación crónica en las mujeres con este síndrome, existiendo resultados contradictorios. En un estudio inicial, se apreció la existencia de valores aumentados de PCR en mujeres con SOP en relación a un grupo control.<sup>155</sup> Con posterioridad, un estudio realizado por Boulman y cols.<sup>306</sup> obtuvo resultados similares. Sin embargo, estos estudios presentan algunos defectos en su diseño que influyen de forma determinante en su interpretación. En el primero de ellos no se analizaron las cifras de PCR en función de los

distintos grados de obesidad, dato significativo al encontrar una correlación entre la resistencia insulínica y el IMC, y no con la testosterona sérica. En el segundo, la elevación de la PCR se limitaba al subgrupo de mujeres obesas con SOP, siendo muy inferior el número de mujeres con el mismo grado de obesidad incluidas en el grupo control. Por el contrario, nuestros resultados son concordantes con otros estudios realizados con una metodología más rigurosa. De hecho, en el estudio realizado por Escobar y cols.,<sup>157</sup> tampoco se apreciaron diferencias en las cifras de PCR entre las mujeres con o sin SOP, y se confirmó la existencia de una correlación entre sus niveles y la grado de obesidad. En otro estudio con una metodología similar al anterior, se obtuvieron los mismos resultados, concluyendo que el SOP no asocia de manera específica un mayor grado de inflamación crónica.<sup>307</sup>

Además de la PCR, diversas citoquinas relacionadas con los procesos inflamatorios han sido valoradas en estas pacientes. En estos estudios, tanto los niveles de IL-6, TNF- $\alpha$ , receptor soluble tipo 2 del TNF- $\alpha$  (sTNFR2) e ICAM-1 han sido similares en relación al grupo control.<sup>157,307,308</sup> Sin embargo, los niveles de otra citoquina como la IL-18 parecen encontrarse aumentados en las mujeres con SOP.<sup>161</sup> Esta citoquina promueve la síntesis de TNF- $\alpha$  y de IL-6, y ha sido relacionada con la aparición de muerte de origen cardiovascular.<sup>160</sup> Este hallazgo, junto a la existencia de genotipos de diversas citoquinas que se relacionan con la existencia de hiperandrogenismo,<sup>309-311</sup> sugiere que la mayoría de los marcadores de inflamación analizados hasta el momento podrían no reflejar los mecanismos tisulares locales involucrados en la patogenia del SOP.

Por otro lado, la haptoglobina es una proteína reactante de fase aguda, sintetizada fundamentalmente a nivel hepático y regulada por citoquinas como el TNF- $\alpha$  y la IL-6, que estimulan su secreción.<sup>312</sup> Su principal función reside en evitar la pérdida de hierro y el daño renal producido en los procesos de hemólisis intravascular, evitando además la generación de radicales libres. Determinados fenotipos de la haptoglobina han sido relacionados con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus, enfermedad caracterizada por la existencia de resistencia insulínica.<sup>313,314</sup> Debido a la asociación de esta proteína con los procesos inflamatorios y al mayor riesgo de estrés oxidativo que parece existir en mujeres con SOP, nos propusimos valorar sus concentraciones en este grupo de pacientes. Sin embargo, nuestros resultados al igual que ocurría con los niveles de PCR, fueron similares en ambos grupos de pacientes.

Otro marcador inflamatorio valorado en nuestro estudio es la ferritina. Esta proteína es considerada como un reactante de fase aguda y se emplea como marcador de los depósitos de

hierro en el organismo. En los últimos años diversos trabajos han demostrado una relación entre el aumento de los depósitos de hierro y el desarrollo de resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico.<sup>315-317</sup> Esta asociación se confirma también por estudios que han demostrado un aumento en la sensibilidad a la insulina tras la realización de flebotomías en pacientes diabéticos e incluso en personas sanas.<sup>318,319</sup> Los mecanismos por los que el aumento de los depósitos de hierro favorecen la aparición de resistencia insulínica parecen relacionarse con la disminución de la extracción y del metabolismo de la insulina a nivel hepático,<sup>320</sup> y por un descenso en la captación de glucosa en el tejido muscular.<sup>321</sup>

En nuestro estudio hemos observado unas cifras de ferritina superiores en las pacientes con SOP en relación al grupo control. Este resultado es concordante con el obtenido en el estudio realizado por Escobar y cols.<sup>163</sup> donde se apreció también un aumento de sus niveles en las mujeres con SOP con sobrepeso y obesidad. Se debe destacar que este aumento en sus cifras no puede ser atribuido a un mayor grado de inflamación crónica en nuestras pacientes, ya que los niveles de PCR y haptoglobina fueron similares en ambos grupos. En distintos estudios han sido valorados posibles mecanismos relacionados con el aumento de ferritina en las pacientes con SOP. La existencia de mutaciones en el gen de la hemocromatosis como responsable de esta alteración ha sido descartada de forma reciente.<sup>322</sup> Por otro lado, Luque y cols.<sup>323</sup> han demostrado como la elevación de la ferritina en mujeres con SOP se relaciona con la existencia de resistencia insulínica. En este trabajo, un grupo de mujeres con SOP recibieron tratamiento con metformina y anticonceptivos orales antiandrogénicos (ACOS). Las pacientes del primer grupo presentaron una disminución de las cifras de ferritina en relación a un aumento de la sensibilidad a la insulina, mientras que las mujeres tratadas con ACOS, a pesar de regularizar las menstruaciones no presentaron modificaciones en sus cifras. El mecanismo por el que la resistencia insulínica favorecería el aumento de los depósitos de hierro parece relacionarse con el estímulo que ejerce la insulina sobre la absorción de hierro en el intestino, al aumentar la actividad del factor-1 alfa inducible por hipoxia, y al disminuir la expresión hepática de hepcidina.<sup>324,325</sup>

Por último, la cuantificación de los leucocitos totales podría también desempeñar un papel relevante como marcador de inflamación, habiéndose sido relacionados con una mayor morbi-mortalidad asociada a la aparición de eventos cardiovasculares.<sup>326</sup>

Aunque ha sido descrito un aumento del número de leucocitos totales en mujeres con SOP, que se correlaciona con la existencia de resistencia insulínica y que disminuye al emplear como tratamiento un fármaco sensibilizador a la insulina como la metformina,<sup>192,327</sup> en nuestro estudio no hemos encontrado ninguna diferencia entre las cifras de leucocitos

totales entre las mujeres con SOP y el grupo control. Se debe señalar que nuestra conclusión es similar a la observada en otro estudio dirigido a valorar distintos marcadores de inflamación en estas mujeres,<sup>308</sup> por lo que estudios posteriores deberán aclarar la utilidad clínica de su determinación en este grupo de pacientes.

Como conclusión podemos afirmar que las mujeres con SOP presentan de forma característica una mayor resistencia insulínica, donde la existencia de una mayor obesidad abdominal desempeñaría un papel destacado. En nuestro estudio no hemos demostrado la existencia de un mayor grado de inflamación crónica, aunque este hecho no es descartable y podría deberse al empleo para su valoración de una serie de marcadores que no reflejen de forma precisa los mecanismos locales involucrados en este proceso. Sin embargo, las pacientes con SOP presentan unas cifras elevadas de ferritina indicando un aumento de los depósitos de hierro, que podrían favorecer la existencia de una mayor resistencia insulínica y un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2.





#### 4. CONSECUCCIÓN DE LOS OBJETIVOS PLANTEADOS: OBJETIVO 3

3) *Valorar la influencia del grado de obesidad tanto en la aparición del síndrome del ovario poliquístico como en la aparición de otras enfermedades metabólicas.*

##### 4.1. Obesidad y síndrome del ovario poliquístico

Como se ha detallado con anterioridad, la obesidad parece desempeñar un papel destacado en la etiopatogenia del SOP debido a su asociación con el desarrollo de resistencia insulínica e hiperinsulinismo. En nuestro estudio hemos demostrado que la prevalencia de este síndrome es 5 veces superior al descrito en mujeres con normopeso. Sin embargo, al analizar la prevalencia del SOP en función de los distintos grados de obesidad, de manera sorprendente, no hemos encontrado diferencias, observando una prevalencia similar en los distintos grupos.

Este hallazgo sería consistente con el hecho de que aunque la obesidad puede desempeñar un papel etiopatogénico destacado en el SOP, la causa principal de su desarrollo consistiría en la existencia de un aumento en la secreción androgénica por parte de las células de la teca ovárica,<sup>18</sup> probablemente en relación a una mayor susceptibilidad genética y potenciada por factores ambientales como la obesidad y la vida sedentaria.

Independientemente de esta justificación, es posible que la ausencia del aumento esperado de pacientes con SOP en los grupos de mayor grado de obesidad sea debido a un sesgo inevitable del estudio. Por un lado, las pacientes incluidas en el estudio, en su mayor parte fueron derivadas a nuestro servicio desde consultas de atención primaria. El SOP es conocido por parte de la mayoría de las especialidades médicas como un síndrome definido por la existencia de obesidad, hirsutismo y alteraciones menstruales, y dado que las pacientes referidas por sospecha de hiperandrogenismo y obesidad no eran incluidas en el estudio, es posible que las cifras obtenidas en los subgrupos de mayor obesidad se encuentren infraestimadas.

Por otro lado, parece razonable plantear la posibilidad de que las mujeres con sobrepeso y un grado menor de obesidad que además presenten síntomas de hiperandrogenismo como el hirsutismo o alteraciones menstruales, acudan en mayor grado a las consultas médicas para perder peso. De hecho, es conocido que la población obesa que solicita una valoración médica para perder peso presenta una menor calidad de vida que aquellos que no siguen un tratamiento específico,<sup>328</sup> experimentando además las mujeres con SOP un peor rol emocional derivado del hiperandrogenismo.<sup>295</sup>

Por último, se debe señalar que la exclusión del estudio de aquellas pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales o fármacos sensibilizadores a la insulina sin confirmación previa al tratamiento mediante análisis hormonal de SOP, podría haber infraestimado también nuestros resultados.

#### 4.2. Obesidad y síndrome metabólico

El síndrome metabólico se encuentra definido por la asociación en un mismo individuo de distintos factores de riesgo cardiovascular. Aunque desde su primera descripción hasta el momento actual, los factores que componían este síndrome han sido modificados en diversas ocasiones, la existencia de resistencia insulínica, alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, obesidad, HTA y alteraciones lipídicas constituyen sus componentes esenciales. Entre estos factores, la obesidad de predominio abdominal, debido a su asociación claramente establecida con patologías que conforman el síndrome metabólico, parece desempeñar un papel fundamental en su patogenia.

Al contrario que el SOP, en nuestro estudio observamos como la prevalencia del síndrome metabólico se incrementa de forma llamativa a mayor grado de obesidad, alcanzando la mayor prevalencia en el subgrupo de pacientes con obesidad grado III. De esta forma, al aplicar los criterios diagnósticos del ATP-III,<sup>137</sup> observamos una prevalencia del 8 % en las mujeres con sobrepeso, alcanzando casi el 50 % en las mujeres con obesidad grado III.

Al realizar este análisis según la definición planteada en el último consenso de la IDF,<sup>138</sup> la prevalencia del síndrome metabólico es superior en los distintos grados de obesidad, alcanzando el 57 % en las mujeres con obesidad grado III, y duplicando sus cifras en las mujeres con sobrepeso. Estos resultados confirman la influencia de la obesidad y de la resistencia insulínica en la aparición del síndrome metabólico, siendo considerados como criterios diagnósticos fundamentales en la mayoría de los consensos.<sup>135,136</sup>

De igual forma, al analizar de manera individual la prevalencia de los distintos componentes del síndrome metabólico, también apreciamos una relación directa de todos ellos, a excepción de la hipertrigliceridemia, en relación a los distintos grados de obesidad. La obesidad central, determinada por la existencia de un perímetro abdominal superior a 88 cm, resultó ser obviamente la alteración más frecuente, estando presente en el 100 % de las mujeres con obesidad mórbida. La disminución del HDL-colesterol fue el segundo criterio más observado, mientras que la aparición de glucemia alterada en ayunas resultó ser el hallazgo más inusual. Esta frecuencia en la presentación de los componentes del síndrome

metabólico es similar a la encontrada en el estudio epidemiológico NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey).<sup>139</sup>

La ausencia de diferencias significativas de las cifras de triglicéridos en función del grado de obesidad parece deberse a la infrecuente aparición de esta alteración en el grupo de mujeres con obesidad mórbida de nuestro estudio, aunque su asociación con la obesidad y la resistencia insulínica ha sido demostrada con anterioridad en diversos estudios.<sup>329</sup>

Este resultado es sorprendente, y podría ser debido al número escaso de mujeres incluidas en el estudio con obesidad mórbida, ya que ninguna de estas pacientes se encontraba en tratamiento farmacológico con hipolipemiantes que pudieran alterar los niveles plasmáticos de triglicéridos.

En relación a la población general, se debe destacar la elevada prevalencia del síndrome metabólico en las pacientes evaluadas. En la población española, el 10 % de las mujeres menores de 40 años presentan el síndrome metabólico,<sup>141</sup> mientras que estas cifras oscilan entre el 6,7 % y el 15 % en las mujeres estadounidenses entre 20-40 años.<sup>139</sup> Estas cifras pueden variar en relación a la población sujeta a estudio, ya que se ha apreciado una prevalencia menor del síndrome metabólico en las mujeres de Estados Unidos en relación a las de la población española. Estas diferencias parecen relacionarse con la existencia de una mayor adiposidad visceral en estas últimas, confirmando de nuevo la importancia del tejido adiposo en la patogenia del síndrome metabólico.<sup>330</sup>

Aunque los mecanismos fisiopatológicos por los que la obesidad central favorece la aparición de este síndrome permanecen aún por aclarar, existen distintos factores favorecedores. Entre estos, el mayor flujo de ácidos grasos libres al hígado debido a una mayor actividad lipolítica de los adipocitos de la grasa visceral parece resultar el mayor determinante.<sup>331</sup> Además, tanto la aparición de resistencia insulínica como la liberación de citoquinas, y un aumento de hormonas como la resistina o la disminución de adiponectina, actuarían como favorecedores para su desarrollo.<sup>332</sup>

A partir de estos resultados, podemos concluir que la obesidad se relaciona de forma directa con la aparición del denominado síndrome metabólico y con sus componentes de forma individual, observándose una prevalencia netamente superior en las mujeres con obesidad a la observada en la población general. Ya que los pacientes con síndrome metabólico presentan en distintos estudios epidemiológicos un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, sería recomendable instaurar un tratamiento precoz y agresivo en estas pacientes dirigido fundamentalmente a la pérdida ponderal y a las comorbilidades asociadas.<sup>333-335</sup>

#### 4.3. Obesidad y factores de riesgo cardiovascular

La existencia de alteraciones en el metabolismo lipídico es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular asociado a la obesidad. Estas alteraciones no sólo se limitan al hallazgo de unas concentraciones elevadas en plasma, sino que también parecen producirse en cuanto a sus propiedades y estructura. En nuestro estudio, hemos valorado diversos aspectos sobre las alteraciones lipídicas en las mujeres con obesidad.

En relación a la prevalencia de alteraciones lipídicas según los criterios del ATP-III, hallamos un aumento significativo en la prevalencia de la elevación del LDL-colesterol y en la disminución del HDL-colesterol, siendo ésta última la alteración más frecuente en las mujeres con obesidad grado III, afectando casi al 50 % de las mismas. Por el contrario no hallamos diferencias entre los distintos grados de obesidad en las cifras de colesterol total y la hipertrigliceridemia. En relación a estas últimas anomalías lipídicas, se observa un aumento de la prevalencia en las mujeres con obesidad grado II en relación a las pacientes con menores grados de obesidad, y la ausencia de significación estadística podría deberse al escaso número de pacientes que presentan estas alteraciones en el subgrupo de obesidad grado III. La causa de este último resultado puede deberse al menor número de pacientes incluidas en el estudio con este grado de obesidad.

El perfil lipídico característico de los pacientes con obesidad consiste en la existencia de hipertrigliceridemia con una disminución del HDL-colesterol, y un aumento del LDL-colesterol que además presenta alteraciones en su composición, que conllevan un mayor poder aterogénico de estas partículas.<sup>336</sup> Los mecanismos involucrados en la aparición de estas alteraciones incluyen fundamentalmente al aumento de AGLs y la resistencia insulínica. Como se mencionó con anterioridad, el mayor flujo hepático de AGLs a partir de una mayor liberación en pacientes obesos, así como por la disminución en la actividad de la LPL secundaria a la resistencia insulínica, conlleva un aumento de la síntesis de VLDL-colesterol. El intercambio de ésteres de colesterol por triglicéridos entre estas partículas y el LDL-colesterol produciría un enriquecimiento en triglicéridos de éstas, que tras ser hidrolizadas se transforman en partículas densas y de menor tamaño.<sup>337</sup> La hipertrigliceridemia se produciría por una disminución de su eliminación por la menor actividad de la LPL,<sup>221</sup> mientras que el mayor contenido de triglicéridos del HDL-colesterol conllevaría un aumento de su catabolismo mediado por la LPH, produciéndose una disminución de estas lipoproteínas en el plasma.<sup>223</sup>

Al comparar en nuestro estudio el porcentaje de pacientes con alteraciones lipídicas en relación a la población sana española según los grados de obesidad, encontramos hallazgos similares, con un aumento de la prevalencia de elevación del LDL-colesterol y de la disminución del HDL-colesterol según aumenta el grado de obesidad. Así mismo se debe destacar la existencia de un porcentaje muy elevado de hipertrigliceridemia en las mujeres con obesidad grado II, que no se aprecia en las pacientes con obesidad mórbida, justificando de esta manera la ausencia de significación estadística.

Por último, en cuanto a las concentraciones plasmáticas de lípidos en relación al grado de obesidad, las principales diferencias se observan en el subgrupo de mujeres con obesidad grado II. En estas pacientes, encontramos un aumento de las cifras de colesterol total y LDL-colesterol en relación al resto de los subgrupos, un aumento de triglicéridos comparado con las mujeres con sobrepeso y obesidad grado I, y una disminución del HDL-colesterol en relación a las pacientes con sobrepeso. En el caso de las pacientes con obesidad grado III, la única alteración que presenta significación estadística es la disminución del HDL-colesterol en relación a los subgrupos con sobrepeso y obesidad grado I. Nuestros resultados son concordantes con las alteraciones lipídicas habitualmente descritas en pacientes con obesidad y síndrome metabólico,<sup>329</sup> a excepción del perfil lipídico observado en las mujeres con obesidad grado III. En estas pacientes, los hallazgos resultan sorprendentes, ya que las cifras de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos son similares a los obtenidos en las mujeres con menores grados de obesidad.

La hipertensión arterial es otro de los factores de riesgo cardiovascular relacionados con la obesidad. En nuestro estudio, observamos que el 15 % de las pacientes presentaban hipertensión arterial, entre las cuales, únicamente el 8 % conocían el diagnóstico y estaban recibiendo tratamiento farmacológico apropiado. En España, hasta el momento actual, no se conocen datos epidemiológicos sobre la prevalencia de HTA en mujeres jóvenes como las incluidas en nuestro estudio, aunque se estima que el 44,6 % de las mujeres de la población española son hipertensas, alcanzando cifras del 22,7 % en las mujeres entre 35 y 44 años.<sup>338</sup> En Estados Unidos, la prevalencia de HTA en mujeres caucásicas entre 18 y 39 años alcanza un 3 % según los últimos datos publicados.<sup>203</sup> Estos datos, a pesar de que la prevalencia de HTA en EE.UU. parece ser inferior a la descrita en países europeos,<sup>339</sup> parecen confirmar el hecho de que la prevalencia de HTA en mujeres con sobrepeso u obesidad se encuentra aumentada.

También hemos observado como la existencia de hipertensión se incrementaba en clara relación con el IMC, presentando la mayor prevalencia el subgrupo de pacientes con obesidad

mórbida. Estos hallazgos son consistentes con estudios epidemiológicos previos en donde se ha apreciado una correlación entre la HTA, el IMC y otros índices antropométricos de obesidad como el índice cintura-cadera.<sup>340</sup> Además, en un estudio amplio realizado en población obesa a los que se le determinaba la presión arterial mediante MAPA, se observó que estos pacientes presentaban un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, una menor disminución de la presión arterial nocturna y un alto porcentaje de estos pacientes presentaban la denominada hipertensión arterial de “bata blanca”.<sup>341</sup>

Existen distintos posibles mecanismos fisiopatológicos que justifiquen la asociación entre obesidad e HTA. Entre los más destacados figuran la hiperinsulinemia, el aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina, los ácidos grasos no esterificados, la leptina, y en especial, el aumento en la actividad del sistema nervioso simpático.<sup>342</sup>

En relación a este último mecanismo fisiopatológico, en un estudio realizado en pacientes con SOP y controles se objetivó un aumento de la frecuencia cardiaca en el grupo de mujeres obesas, indicando de manera indirecta un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático.<sup>152</sup>

Al igual que sucedía al analizar a las mujeres con SOP y controles, se debe destacar la elevada prevalencia de prehipertensión arterial en nuestra muestra, alcanzando el 57 % de las pacientes, y relacionándose de forma directa con el grado de obesidad. Como se detalló con anterioridad, la prehipertensión arterial parece relacionarse con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente en población obesa.<sup>211,212</sup>

Como en las pacientes obesas suelen coexistir otros factores de riesgo cardiovascular como las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, resistencia insulínica y dislipemia, y en la mayoría de las pacientes evaluadas se desconocía la existencia de anomalías en la presión arterial, parece razonable plantear la necesidad de evaluar la existencia de esta alteración e incluso iniciar un tratamiento dietético a este respecto.<sup>343</sup> Además, en nuestro estudio la determinación de la presión arterial se determinó con un esfigmomanómetro manual, siendo posible que de haber determinado la presión con MAPA hubiéramos encontrado resultados aún más llamativos.

La aparición de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, en especial la diabetes mellitus, es probablemente el factor de riesgo cardiovascular que más se relaciona con la obesidad. De hecho, más del 80 % de los casos de diabetes tipo 2 son atribuibles a su existencia.<sup>344</sup>

En nuestro estudio realizado en mujeres premenopaúsicas con sobrepeso u obesidad, observamos una tendencia a la significación en la aparición tanto de glucemia alterada en

ayunas como de intolerancia a los hidratos de carbono con el aumento del grado de obesidad. Así, en las pacientes con obesidad mórbida, el 17 % y el 30 % presentaban estas alteraciones, respectivamente. El diagnóstico de diabetes fue infrecuente, aunque el 75 % de los casos se apreciaron en los subgrupos de mujeres con obesidad grado II y III.

La asociación entre el grado de obesidad y la aparición de diabetes, se encuentra claramente establecida en estudios epidemiológicos poblacionales. En España, la prevalencia de diabetes se estima en el 3 % en población con normopeso, alcanzando el 19 % en aquellas personas con obesidad mórbida.<sup>345</sup> La ausencia de diferencias significativas en nuestro estudio es debida probablemente tanto al escaso número de mujeres incluidas en cada subgrupo de obesidad, como a la edad media de las participantes, ya que éste último es un factor que se correlaciona de forma directa con la aparición de anomalías en el metabolismo hidrocarbonado.<sup>199</sup>

Sin embargo, a pesar del pequeño tamaño muestral, los resultados obtenidos en relación a la población general demuestran datos de relevancia. En nuestro estudio, el 4 % de las pacientes presentaban diabetes mellitus, cifras superiores a la estimación del 2,1 % en mujeres españolas entre 30 y 44 años, y del 1,6 % en mujeres entre 20 y 39 años de Estados Unidos.<sup>195,196</sup> En cuanto a la intolerancia a los hidratos de carbono, la tendencia es similar, ya que el 12 % de las pacientes evaluadas presentaban este diagnóstico, cifras superiores al 4,8 % de la población española. Estos últimos datos resultan de especial interés, al confirmarse en estudios previos la clara asociación entre la existencia de intolerancia hidrocarbonada con el riesgo de padecer diabetes mellitus en el futuro.<sup>346</sup>

Además, en un estudio prospectivo reciente en el que se valoraba la posible asociación entre la existencia de obesidad en edades medias de la vida y la aparición posterior de enfermedades cardiovasculares, se ha observado que aunque estos pacientes presenten unas tasas superiores de hospitalización y mortalidad, la mayor correlación obtenida fue con el riesgo de presentar diabetes en el futuro.<sup>347</sup>

Por otro lado, aunque la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad como la hipertensión y la hipercolesterolemia parece haber disminuido debido al empleo de tratamientos farmacológicos y modificaciones en el estilo de vida, estos hallazgos no son observados en relación a su asociación con la diabetes.<sup>348</sup>

Por todos estos motivos, se puede concluir que resulta imprescindible la intervención dirigida a la pérdida ponderal en mujeres jóvenes con sobrepeso u obesidad con la finalidad de la prevención de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en edades posteriores.

#### 4.4. Obesidad y calidad de vida

La obesidad está experimentando un aumento en su prevalencia en los últimos años, y se prevee una futura tendencia al alza, por lo que es considerada como la epidemia del siglo XXI. Aunque los objetivos terapéuticos actuales estén encaminados especialmente a la pérdida ponderal para disminuir la aparición de las complicaciones metabólicas derivadas de su existencia, la posible disminución de la calidad de vida en estos pacientes suele pasar desapercibida. En nuestro estudio, nos propusimos valorar la calidad de vida en mujeres premenopáusicas con sobrepeso u obesidad, y el posible deterioro en la calidad de vida según los distintos grados de obesidad.

La existencia de problemas sociales asociados a la obesidad, que pudieran predisponer a una disminución en la calidad de vida ya han sido descritos con anterioridad en esta población. La existencia de cierto rechazo social se ha observado incluso desde la infancia, habiéndose descrito una elevada incidencia de calificativos despectivos,<sup>349</sup> así como una menor posibilidad de cursar estudios en instituciones de alto prestigio en EE.UU.<sup>350</sup> Este rechazo social continúa posteriormente en la edad adulta, donde se ha observado la existencia de prejuicios en el ámbito laboral, como la percepción de la población sana de que las personas obesas presentan una peor cualificación para desarrollar su trabajo,<sup>351</sup> así como unos menores ingresos económicos y tasas de matrimonio.<sup>352</sup> Se debe destacar que la percepción negativa sobre esta población alcanza incluso a los propios profesionales de la salud.<sup>353</sup>

Debido a estos motivos, numerosos estudios han sido dirigidos a evaluar la calidad de vida en población obesa. En nuestro estudio, empleando el cuestionario de calidad de vida NHP, hemos encontrado la existencia de un mayor dolor corporal en las mujeres con distintos grados de obesidad en relación a aquellas que presentaban sobrepeso.

También hemos observado una disminución de la movilidad, pero este hallazgo se limita únicamente a las pacientes con obesidad grado III. El dolor corporal en este cuestionario hace referencia a la sensación subjetiva de malestar y sufrimiento experimentado en distintas partes del cuerpo, incluyendo el dolor de cabeza, espalda, muscular y articular.<sup>175</sup> Este hallazgo es concordante con las complicaciones clínicas osteoarticulares descritas en los pacientes obesos.<sup>354</sup> A su vez, se debe considerar como esperable el hecho de que las pacientes con un mayor IMC presenten una mayor dificultad a la hora de realizar movimientos habituales en la vida cotidiana.

Por otro lado, según la valoración obtenida a través del cuestionario SF-36, la función física, es decir, la capacidad de realizar las actividades físicas diarias, desplazamiento y



cuidado personal, está disminuida en las mujeres con obesidad grado II y III en relación a las de sobrepeso, y la salud general únicamente en las mujeres con mayor grado de obesidad (grado III u obesidad mórbida). Como se puede apreciar, la disminución en la calidad de vida afecta fundamentalmente a las dimensiones que evalúan el componente físico y no en el emocional, hallazgo descrito con anterioridad por otros autores.<sup>355-357</sup>

Los primeros estudios dirigidos a valorar los efectos de la obesidad sobre la calidad de vida se iniciaron hace años en los primeros pacientes que fueron sometidos a distintas intervenciones quirúrgicas encaminadas a la pérdida de peso mediante by-pass gástrico o con técnicas restrictivas. En estos estudios, aspectos de la calidad de vida como el sexual, y las actividades físicas y sociales, mejoraban de forma significativa tras la pérdida de peso.<sup>358,359</sup> Estos hallazgos iniciales han sido confirmados posteriormente con la aparición de cuestionarios de salud más precisos y validos como los empleados en nuestro estudio. De esta forma, se ha observado una disminución de la calidad de vida previa a la cirugía en relación a la población general, con una normalización de la misma después de la disminución de peso.<sup>360-362</sup> Aunque en la actualidad existen cuestionarios de salud específicos para evaluar la obesidad, todavía se encuentran en desarrollo y aún no han sido correctamente validados, por lo que no parece recomendable aconsejar su empleo en estudios poblacionales.<sup>363-365</sup>

Esta disminución y mejoría posterior de la calidad de vida no solamente ha sido confirmada en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico. En pacientes que han recibido tratamiento con dietas hipocalóricas obteniendo una moderada disminución ponderal, también se han apreciado mejorías en la función física, vitalidad y salud mental, valorado por el cuestionario SF-36.<sup>366</sup>

En relación a nuestros resultados al comparar las puntuaciones de ambos cuestionarios con los de la población general española, apreciamos de forma significativa un mayor porcentaje de pacientes con peores puntuaciones en la dimensión movilidad en las mujeres con obesidad grado II y III, y de forma considerable tanto en la energía como en la puntuación total con el cuestionario NHP, así como una disminución de la salud general con el cuestionario SF-36. También con este último método de valoración se observan porcentajes muy elevados de puntuaciones anómalas en la función física, social y en la vitalidad, que empeoran según se incrementa el grado de obesidad.

Los resultados obtenidos en el rol emocional merecen un comentario especial, dado que se aprecia un porcentaje muy elevado de puntuaciones anómalas en relación a la población general, pero sin observar una influencia por los distintos grados de obesidad. Este hallazgo es comprensible, porque como se comentó con anterioridad, el SOP parece afectar más a los

aspectos emocionales que a los físicos de la salud general, y la prevalencia del síndrome en nuestra muestra estudiada es similar en los distintos grados de obesidad. Diversos estudios han confirmado que la disminución del peso se acompaña de una mejoría de distintos aspectos físicos en relación a los emocionales.<sup>367,368</sup> Es importante destacar que la disminución en la calidad de vida en las pacientes en relación a la población general podría encontrarse sobreestimada. El motivo reside en que diversos estudios han demostrado que los pacientes con obesidad que deciden recibir tratamiento médico para su patología, presentan una menor calidad de vida que aquellos que deciden no tratarse, e incluso una mayor prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria.<sup>328</sup>

Por tanto, se puede concluir que las pacientes obesas presentan una disminución en la calidad de vida en relación a mujeres sanas de la población general, y que este empeoramiento se agrava según se incrementa el grado de obesidad, afectando fundamentalmente a aspectos físicos y no emocionales de la calidad de vida.

#### 4.5. Resistencia insulínica e inflamación

La obesidad es uno de los factores etiopatogénicos más claramente relacionados con la aparición de resistencia insulínica e hiperinsulinismo. Además, en los últimos años, con el conocimiento de que el tejido adiposo no sólo se encarga de almacenar energía, sino que es capaz de secretar diferentes productos biológicamente activos denominados adipocinas, se ha planteado la posibilidad de que la obesidad asocie un cierto grado de inflamación crónica. El interés de la interacción entre la resistencia insulínica y la inflamación reside en que ambos se encuentran influenciados por las citoquinas liberadas en el tejido adiposo, y por su asociación con la aparición de enfermedades cardiovasculares.<sup>369</sup> En nuestro estudio nos propusimos valorar tanto la sensibilidad insulínica como diversos parámetros relacionados con la inflamación crónica en relación al grado de obesidad de las pacientes.

En cuanto a la resistencia insulínica, en nuestros resultados no conseguimos obtener diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grados de obesidad, estimada mediante el ISI-composite, HOMA-IR y HOMA- $\beta$ . Sin embargo, se debe señalar que se puede observar un aumento de la insulina basal y el HOMA-IR, así como un descenso del ISI-composite y HOMA- $\beta$  en los subgrupos con mayor IMC, así como un aumento de la glucemia basal, sugiriendo estos resultados una disminución de la sensibilidad insulínica y de la función de las células  $\beta$  pancreáticas a mayor grado de obesidad. Dado que la asociación entre la

obesidad y la resistencia insulínica está ampliamente contrastada,<sup>370,371</sup> resulta lógico pensar que la ausencia de significación se debe al limitado tamaño muestral de nuestro estudio y de la elevada prevalencia de SOP en las mujeres con sobrepeso, las cuales son anormalmente resistentes a la insulina.

Los mecanismos por los que la obesidad, y en especial la de predominio abdominal, se asocia a la aparición de resistencia insulínica son numerosos, aunque no conocidos con exactitud. En primer lugar, la obesidad parece influir en el desarrollo de resistencia insulínica mediante el aumento de la liberación de AGLs, que alcanzado el hígado a través del sistema portal, inducen una disminución de la extracción hepática de glucosa, estimulando la síntesis de lipoproteínas y neoglucogénesis.<sup>82</sup>

Además, las citoquinas liberadas por el tejido adiposo también desempeñan un papel destacado. Así, el TNF- $\alpha$  cuya expresión y secreción se encuentra aumentada en individuos obesos induce resistencia insulínica por distintos mecanismos.<sup>372,373</sup> Entre ellos destacarían la fosforilación del receptor de insulina y del IRS-1 en tejido adiposo y muscular, el aumento de los niveles circulantes de AGLs, y la disminución de la secreción de adiponectina.<sup>83,374-376</sup> Por su parte, otra citoquina como la IL-6, cuya síntesis se encuentra estimulada por el TNF- $\alpha$ , disminuye la liberación de insulina estimulada por glucosa y aumenta las concentraciones de AGLs.<sup>377,378</sup>

Sin embargo, esta interacción entre la inflamación crónica y la resistencia insulínica se produce de manera bidireccional. De esta forma, la propia resistencia insulínica puede favorecer la existencia de un estado inflamatorio crónico. En los últimos años, han sido descritas diversas acciones antiinflamatorias que son mediadas por la insulina. Entre éstas destaca la supresión de factores de transcripción proinflamatorios como el factor nuclear- $\kappa$ B (NK- $\kappa$ B), Egr-1, y la proteína activadora-1 (AP-1), así como una disminución de los niveles de PCR, ICAM-1 y de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1).<sup>379-381</sup> Dado que la existencia de resistencia insulínica e inflamación se encuentran íntimamente ligadas, resulta interesante determinar las cifras de marcadores de inflamación crónica en función de los grados de obesidad, patología en las que estas alteraciones coexisten de forma frecuente.

Como se aprecia en nuestros resultados, los niveles de 2 proteínas reactantes de fase aguda como la PCR y la haptoglobina presentan un comportamiento similar, encontrándose aumentados en los subgrupo de obesidad grado II y III, en relación a las mujeres con menor IMC.

La existencia de una elevación de los niveles de PCR en sujetos obesos ha sido descrita con anterioridad.<sup>382,383</sup> La importancia de esta elevación reside en que su aumento ha sido asociado a un mayor riesgo cardiovascular, incluyendo la enfermedad coronaria, ictus, muerte súbita y la enfermedad vascular periférica.<sup>305,384,385</sup> Estas asociaciones parecen relacionarse con sus acciones biológicas, al estimular la liberación de citoquinas por los monocitos, y favorecer la disfunción endotelial.<sup>386-388</sup>

La haptoglobina por su parte, ha sido descrito como un marcador de adiposidad de forma reciente, y diversos estudios previos han observado un aumento de sus cifras plasmáticas en función de la obesidad.<sup>389,390</sup>

Por otro lado, no apreciamos diferencias significativas en las cifras de ferritina y leucocitos totales en relación al grado de obesidad. El aumento de los niveles plasmáticos de ferritina parece relacionarse con la existencia de resistencia insulínica y obesidad visceral, encontrándose elevada en pacientes con síndrome metabólico, obesidad,<sup>315,391,392</sup> y en otros estados que se asocian a la existencia de resistencia insulínica como la esteatosis hepática no alcohólica.<sup>393</sup> Además se ha observado en estos pacientes como la realización de flebotomías aumenta la sensibilidad a la insulina.<sup>394</sup> Es posible que en nuestros resultados al no apreciar diferencias en la resistencia insulínica entre los distintos grados de obesidad debido al pequeño tamaño muestral del estudio y de la interferencia de la elevada prevalencia de SOP en los grupos con menor peso, tampoco observemos el esperado aumento de la ferritina en grupos de mayor obesidad.

En relación a los leucocitos totales, en estudios más amplios ha sido descrito un aumento de sus cifras en pacientes obesos, aunque dentro del rango de la normalidad.<sup>395,396</sup> La relación entre la obesidad y el aumento de leucocitos totales parece deberse a la liberación por parte del tejido adiposo de diversas citoquinas, que actuarían inhibiendo la migración de los neutrófilos a la pared vascular, y estimulando la liberación de neutrófilos y la granulopoyesis por la médula ósea.<sup>397,398</sup> Además, la leptina, cuyos niveles se encuentran aumentados en situaciones de obesidad, estimula la producción de colonias de granulocitos-macrófagos,<sup>399</sup> favoreciendo el aumento de leucocitos.

En resumen, la obesidad parece asociarse a un estado de inflamación crónica como se demuestra al observar un aumento de sus marcadores en función del grado de la misma. Esta inflamación crónica induciría un mayor grado de resistencia insulínica, que a su vez, al disminuir las acciones antiinflamatorias mediadas por la insulina, conllevaría un mayor grado de inflamación crónica, con el consiguiente riesgo de desarrollar diversas alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad y enfermedades cardiovasculares.





## **VI. CONCLUSIONES**

De nuestro estudio se derivan varias conclusiones, en especial en relación a aspectos epidemiológicos desconocidos hasta el momento:

1) Las mujeres premenopáusicas con sobrepeso u obesidad, presentan una prevalencia del síndrome del ovario poliquístico del 28 % (IC, 20-37 %) muy superior en relación a las mujeres con normopeso, por lo que se debería recomendar la realización de un despistaje habitual de este síndrome en este grupo de pacientes.

2) Las pacientes con síndrome del ovario poliquístico incluidas en el estudio presentan un aumento de la prevalencia de síndrome metabólico, intolerancia hidrocarbonada, prehipertensión y dislipemia en relación a la población general y, aunque en relación a las mujeres obesas únicamente difieren al presentar un aumento de hipertrigliceridemia, estas alteraciones metabólicas se manifiestan a edades más precoces.

3) El aumento de resistencia insulínica característico de las pacientes con síndrome del ovario poliquístico no parece relacionarse con la existencia de diferencias en la ingesta de macro o micronutrientes ni con la actividad física diaria. Las mujeres obesas sin síndrome del ovario poliquístico presentan un mayor consumo de café diario, que aunque podría influir en una mayor sensibilidad a la insulina, no justificaría por sí misma las diferencias observadas entre ambos grupos.

4) Las mujeres obesas con síndrome del ovario poliquístico presentan una menor calidad de vida en relación a la población general, aunque únicamente difieren con las mujeres obesas en la existencia de un peor rol emocional, sugiriendo que el propio exceso ponderal es el responsable de la mayoría de las diferencias apreciadas respecto a la población general.

5) La obesidad, y no el síndrome del ovario poliquístico, parece asociarse a un estado de inflamación crónica, como se demuestra por el aumento de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y la haptoglobina cuyos niveles se relacionan de forma directa con el grado de obesidad. La existencia de una mayor elevación de ferritina plasmática en mujeres

con síndrome del ovario poliquístico se podría correlacionar con el mayor grado de resistencia insulínica observado en estas pacientes.

6) En aumento del grado de obesidad no asocia un incremento de la prevalencia del síndrome del ovario poliquístico a diferencia de otros factores de riesgo cardiovascular, sugiriendo que la obesidad podría desempeñar un papel importante en la aparición de este síndrome, aunque no sería su principal factor etiopatogénico.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-191.
2. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333:853-861.
3. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome.* Vol 4. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992:377-384.
4. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev.* 1995;16:322-353.
5. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-47.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-4245.
7. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2434-2438.
8. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4006-4011.
9. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745-2749.
10. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4182-4187.
11. Givens J. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1988;17:771-783.
12. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with

- hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2128-2133.
13. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2031-2036.
  14. Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale H. Papel de la obesidad en el síndrome del ovario poliquístico. *Rev Esp Obes.* 2005;3:138-151.
  15. Ibanez L, de Zegher F, Potau N. Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:558-566.
  16. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet.* 1997;350:1131-1135.
  17. Escobar-Morreale H, Luque-Ramirez M, San Millan J. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005;26:251-282.
  18. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, 3rd, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999;13:946-957.
  19. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1686-1692.
  20. Moran C, Knochauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril.* 1999;71:671-674.
  21. Goodarzi M, Antoine H, Azziz R. Genes for enzymes regulating dehydroepiandrosterone sulfonation are associated with levels of dehydroepiandrosterone sulfate in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2659-2664.
  22. Azziz R, Fox L, Zacur H. Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women: highly variable response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2513-2517.
  23. Legro R, Kusanman A, Demers L, et al. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2134-2138.

24. Gonzalez F, Hatala D, Speroff L. Adrenal and ovarian steroid hormone responses to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:535-545.
25. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med.* 1994;330:460-465.
26. Chin D, Shackleton C, Prasad V. Increased 5 alpha-reductase and normal 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase metabolism of C19 and 21 steroids in a young population with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:253-259.
27. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2854-2864.
28. Haisenleder D, Dalkin A, Ortolano G, Marshall J, Shupnik M. A pulsatile gonadotropin-releasing hormone stimulus is required to increase transcription of the gonadotropin subunit genes: evidence for differential regulation of transcription by pulse frequency in vivo. *Endocrinology.* 1991;128:509-517.
29. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999;20:535-582.
30. Escobar-Morreale HF, Serrano-Gotarredona J, García-Robles R, Varela C, Sancho JM. Abnormalities in the serum insulin-like growth factor-I axis in women with hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1998;70:1090-1100.
31. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1237-1243.
32. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;30:459-470.
33. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-830.
34. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995;10:2107-2111.

35. Sagle M, Bishop K, Ridley N, et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br Med J*. 1988;297:1027-1028.
36. Coulan C, Anneger J, Kranz J. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;61:403-407.
37. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:883-896.
38. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:517-520.
39. Coffey S, Mason H. The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Gynecol Endocrinol*. 2003;17:379-386.
40. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1807-1812.
41. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3666-3672.
42. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol*. 1999;13:394-400.
43. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril*. 1999;72:915-925.
44. Escobar-Morreale H, Sanchón R, San Millan J. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:527-533.
45. Pasquali R, Gambineri A. Treatment of the polycystic ovary syndrome with lifestyle intervention. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002;9:459-468.
46. Jakubowicz DJ, Nestler JE. 17 alpha-Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome offer dietary weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:556-560.
47. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:251-257.

48. NIH. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: evidence report. *J Obesity Res.* 1998;6 (Suppl.2):S51-S209.
49. Moran L, Noekes M, Clifton P, Tomlinson L, Norman R. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:812-819.
50. Huber-Buchholz M, Carey D, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1470-1474.
51. Hundal R, Inzucchi S. Metformin: new understanding, new uses. *Drugs.* 2003;63:1879-1894.
52. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2003;361:1894-1901.
53. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:217-221.
54. Baillargeon J, Iuorno M, Nestler JE. Comparison of metformin and thiazolidinediones in the management of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2002;9:303-311.
55. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2767-2774.
56. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351:1106-1118.
57. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:60-65.
58. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber P, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3835-3840.
59. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero J, Martinez-Bermejo E, Lasuncion M, Escobar-Morreale H. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterona acetate versus metformin on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2453-2461.

60. Escobar-Morreale HF, Lasuncion MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl estradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril*. 2000;74:816-819.
61. Mogueetti P, Osi F, Tosti A, Miscali C, Perrone F. Comparison of spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:89-94.
62. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340:1314-1320.
63. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1223-1236.
64. Gambineri A, Patton L, De Iasio R, et al. Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3854-3862.
65. Pazos F, Escobar-Morreale H, Balsa J, Sancho J, Varela C. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with and oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril*. 1999;71:122-128.
66. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.
67. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:214-223.
68. Bergman R, Ider Y, Bowden C, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 1979;236:E667-677.
69. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
70. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurements: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4426-4433.
71. 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 [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2694-2698.
72. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22:1462-1470.

73. DeUgarte C, Bartolucci A, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*. 2005;83:1454-1460.
74. Escobar-Morreale H, San Millan J. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18:266-272.
75. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjanski A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38:1165-1174.
76. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:633-667.
77. Kahn C. Insulin action, diabetogenes, and the cause of Type II diabetes. *Diabetes*. 1994;38:1066-1084.
78. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.
79. Corton M, Botella-Carretero J, Benguria A, et al. Differential gene expression profile in omental adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:328-337.
80. Nagamani M, Van Dinh T, Kolver M. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:384-389.
81. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjanski A. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:699-704.
82. Grundy S. Metabolic complications of obesity. *Endocrine*. 2000;13:155-165.
83. Hotamisligil G, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White M, Spiegelman B. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271:665-668.
84. DeClue T, Shah S, Marchese M, Malone J. Insulin resistance and hyperinsulinemia induce hyperandrogenism in a young type B insulin-resistant female. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:1308-1311.
85. Fulghesu A, Villa P, Pavone V, et al. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:644-648.

86. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83-89.
87. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3 and IGF-1 in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:872-878.
88. Mesiano S, Katz SL, Lee JY, Jaffe RB. Insulin-like growth factors augment steroid production and expression of steroidogenic enzymes in human fetal adrenal cortical cells: implications for adrenal androgen regulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1390-1396.
89. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Insulin infusion amplifies 17-alpha-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women - apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:881-886.
90. Lorenzi M. Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: the cellular perspective. *Diabetes Metab Rev.* 1992;8:85-103.
91. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* 1987;317:350-357.
92. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension.* 1997;30:1144-1149.
93. Reaven G, Yen Y. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diab Metab Rev.* 1988;37:982-987.
94. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, et al. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism.* 1986;35:250-253.
95. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Annu Rev Physiol.* 1986;48:307-320.
96. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid--a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia.* 1987;30:713-718.
97. Grundy S. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2595-2600.
98. Peiris A, Sothmann M, Hoffman R, et al. Adiposity, fat distribution and cardiovascular risk. *Ann Intern Med.* 1989;110:867-872.



99. McGinnins J, Foege W. Actual causes of death in United States. *JAMA*. 1993;270:2207-2212.
100. Estudio prospectivo Delphi. Costes sociales y economicos de la obesidad y sus patologias asociadas. *Madrid: gabinete de estudio Bernard Krief, 1999*.
101. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. *Geneva: World Health Organization*. 1998:1-276.
102. Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluacion del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervencion terapeutica. *Med Clin (Barc)*. 2001;115:587-597.
103. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-the Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
104. Flegal K, Carroll M, Ogden C, Johnson C. Prevalence and trends in obesity among U.S. adults, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1723-1727.
105. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B. [Prevalence of obesity in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:460-466.
106. Ogden C, Flegal K, Carroll M, Johnson C. Prevalence and trends in overweight among U.S. children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1728-1732.
107. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Perez C, Saavedra P. *Epidemiologia de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000)*. Barcelona: Masson; 2001.
108. Stunkard A, Foch T, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA*. 1986;256:51-54.
109. Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*. 1986;314:193-198.
110. Stein C, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2522-2525.
111. Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548-2556.
112. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003;9:359-372.
113. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278-301.

114. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1575-1579.
115. Chandran M, Phillips S, Ciaraldi T, Henry R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003;26:2442-2450.
116. Diez J, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:293-300.
117. Meier U, Gressner A. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004;50:1511-1525.
118. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:807-825.
119. Meseguer A, Puche C, Cabero A. Sex steroid biosynthesis in white adipose tissue. *Horm Metab Res.* 2002;34:731-736.
120. Stulnig TM, Waldhausl W. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase Type 1 in obesity and Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47:1-11.
121. Das U. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 2001;17:953-966.
122. Colditz G, Willett W, Rotnitzky A, Manson J. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995;122:481-486.
123. Chan J, Rimm E, Colditz G, Stampfer M, Willett W. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care.* 1994;17:961-969.
124. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med.* 2000;160:898-904.
125. Tuck M. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension.* 1992;19:167-177.
126. Kazumi T, Kawaguchi A, Katoh J, Iwahashi M, Yoshino G. Fasting insulin and leptin serum levels are associated with systolic blood pressure independent of percentage body fat and body mass index. *J Hypertens.* 1999;17:1451-1455.
127. Lamounier V, Bornstein SR, Ehrhart M. Mechanism of obesity-related hypertension. *Horm Metab Res.* 2004;36:376-380.

128. Austin M, King M, Vranizan K, Krauss R. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 2004;82:495-506.
129. Arrizabalaga JJ, Masmiquel L, Vidal J, et al. [Overweight and obesity in adults: recommendations and treatment algorithms]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:104-110.
130. Strychar I. Diet in the management of weight loss. *Can Med Assoc J*. 2006;174:56-63.
131. Curran M, Scott L. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs*. 2004;64:2845-2867.
132. McNeely W, Goa K. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs*. 1998;56:1093-1124.
133. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724-1737.
134. Eckel R, Scott M, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-1428.
135. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553.
136. Balkau B, Charles M. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-443.
137. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
138. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic\\_syndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf).
139. Ford E, Giles W, Dietz W. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.
140. Ford E. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28:2745-2749.
141. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002;28:364-376.

142. Alvarez Leon E, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:172-174.
143. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*. 2003;52:908-915.
144. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:48-53.
145. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:165-169.
146. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:S21-S-24.
147. Lanzone A, Caruso A, Di Simone N, De Carolis S, Fulghesu AM, Mancuso S. Polycystic ovary disease. A risk factor for gestational diabetes? *J Reprod Med*. 1995;40:312-316.
148. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med*. 2001;111:607-613.
149. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:447-453.
150. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:508-513.
151. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)*. 2000;3:101-105.
152. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Mendieta-Azcona C, Botella-Carretero JI, Escobar-Morreale HF. Obesity is the major determinant of the abnormalities in blood pressure found in young women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007.

153. de Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis*. 1996;121:185-191.
154. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3871-3875.
155. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2453-2455.
156. Frishman W. Biologic markers as predictors of cardiovascular disease. *Am J Med*. 1998;104:18S-27S.
157. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JJ, Sancho J, San Millan JL. Obesity, and not insulin resistance, is the major determinant of serum inflammatory cardiovascular risk markers in pre-menopausal women. *Diabetologia*. 2003;46:625-633.
158. Ridker P, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook N. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular event. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-1565.
159. Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Villuendas G, Sancho J, San Millan JL. Association of polymorphisms in the Interleukin 6 receptor complex with obesity and hyperandrogenism. *Obes Res*. 2003;11:987-996.
160. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*. 2002;106:24-30.
161. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Villuendas G, Sancho J, San Millan JL. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:806-811.
162. Escobar-Morreale H, Villuendas G, Botella-Carretero J, et al. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod*. 2006;21:2257-2265.
163. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, Sancho J, San Millan JL. Body iron stores are increased in overweight and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28:2042-2044.

164. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003;24:302-312.
165. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-2572.
166. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-3421.
167. Gomez-Gerique J, Gutierrez-Fuentes J, Montoya M, et al. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). *Med Clin (Barc).* 1999;113:730-735.
168. Vioque J, Gonzalez L. Validity of a food frequency questionnaire (preliminary results). *Eur J Cancer.* 1991;1:19.
169. Willet W, Sampson L, Stampfer M, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol.* 1985;122:51-65.
170. Michaud D, Spiegelman D, Clinton S, et al. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med.* 1999;340:1390-1397.
171. Garratt A, Ruta D, Abdalla M, Buckingham J, Russell I. The SF-36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *BMJ.* 1993;306:1440-1444.
172. Bullinger M, Alonso J, Apolone G, et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:913-923.
173. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodriguez C, De la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc).* 1998;111:410-416.
174. Alonso J, Anto J, Moreno C. Spanish version of the Nottingham Health Profile: translation and preliminary validity. *Am J Public Health.* 1990;80:704-708.
175. Alonso J, Prieto L, Anto JM. The Spanish version of the Nottingham Health Profile: a review of adaptation and instrument characteristics. *Qual Life Res.* 1994;3:385-393.
176. Dawson B, Trapp RG. Basic and clinical biostatistics. *Lange Medical Books / McGraw-Hill.* 2001;3 Ed.

177. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero J, San Millan J, Escobar-Morreale H. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Inter Med.* 2006;166:2081-2086.
178. Escobar-Morreale H, Botella-Carretero J, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millan J. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6364-6369.
179. Goldzieher J, Axelrod L. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1963;14:631-653.
180. Chang W, Knochenhauer E, Bartolucci A, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three mayor clinical subgroups. *Fertil Steril.* 2005;83:1717-1723.
181. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots L, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3078-3082.
182. Kumar A, Woods K, Bartolucci A, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62:644-649.
183. Falsetti L, Eleftheriou G. Hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients. *Gynecol Endocrinol.* 1996;10:319-326.
184. DeUgarte C, Woods K, Bartolucci A, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1345-1350.
185. Azziz R, Sanchez L, Knochenhauer E, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453-462.
186. Adams R, Appleton S, Wilson D, et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2005;28:2777-2779.
187. Apridonidze T, Essah P, Iuorno M, Nestler J. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1929-1935.
188. Vrbikova J, Vondra K, Cibula D, et al. Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20:3328-3332.

189. Leibel N, Baumann E, Kocherginsky M, Rosenfield R. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1275-1283.
190. Coviello A, Legro R, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increased androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:492-497.
191. Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: A controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:289-296.
192. Orio F, Manguso F, Di Biase S, et al. Metformin administration improves leukocyte count in women with polycystic ovary syndrome: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:69-73.
193. Ehrmann D, Barnes R, Rosenfield R, Cavaghan M, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999;22:141-146.
194. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1017-1023.
195. Cowie C, Rust K, Byrd-Holt D, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care.* 2006;29:1263-1268.
196. Botas Cervero P, Delgado Alvarez E, Castaño Fernandez G, Diaz de Greñu C, Prieto Santiago J, Diaz Cadorniga F. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en poblacion entre 30 y 75 años en Asturias, España. *Rev Clin Esp.* 2002;202:421-427.
197. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test. *Diab Res Clin Pract.* 1999;43:33-40.
198. Tamayo B, Faure E, Roche M, Rubio E, Sanchez E, Salvador J. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care.* 1997;20:534-536.
199. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes.* 1996;45:947-953.



200. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16:1995-1998.
201. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2000;15:785-789.
202. Elting M, Korsen T, Bezemer P, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod.* 2001;16:556-560.
203. Leung Ong K, Cheung B, Bun Man Y, Pak Lau C, Lam K. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension.* 2007;49:69-75.
204. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs H. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:623-629.
205. Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod.* 1996;11:23-28.
206. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation.* 1990;81:528-536.
207. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002;20:2183-2189.
208. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril.* 1992;57:505-513.
209. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension.* 2000;36:394-399.
210. Greenlund K, Croft J, Mensah G. Prevalence of heart diseases and stroke risk factors in persons with prehypertension in the united States 1999-2000. *Arch Inter Med.* 2004;164:2113-2118.
211. Vasan R, Larson M, Leip E, et al. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345:1291-1297.

212. Kshirsagar A, Carpenter M, Bang H, Wyatt S, Colindres R. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med.* 2006;119:133-141.
213. Qureshi A, Fareed K, Suri M, Kirmani J, Divani A, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke.* 2005;36:1859-1863.
214. Hsia J, Margolis K, Eaton C, et al. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Circulation.* 2007;115:855-860.
215. Conway G, Agrawal R, Betteridge D, Jacobs H. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37:119-125.
216. Wild R, Painter P, Coulson P, Carruth K, Ranney G. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:946-951.
217. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:821-826.
218. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:463-471.
219. Robinson S, Henderson A, Gelding S, et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44:277-284.
220. Graf M, Richards C, Brown V, Meissner L, Dunaif A. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;15:821-826.
221. Ginsberg H. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation.* 2002;106:2137-2142.
222. Lamarche B, Uffelman K, Carpentier A, et al. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men. *J Clin Invest.* 1999;103:1191-1199.
223. Clay M, Newnham H, Forte T, Barter P. Cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase activity promote shedding of apo A-I from HDL and subsequent formation of discoidal HDL. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1124:52-58.
224. Barter P, Chang L, Newnham H, Rye K, Rajaram O. The interaction of cholesteryl ester transfer protein and unesterified fatty acids promotes a reduction in the particle size of high-density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1045:81-89.

225. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4116-4123.
226. Rautio K, Tapanainen J, Ruokonen A, Morin-Papunen L. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on lipids levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:269-275.
227. Tikkanen M, Nikkila E. Regulation of hepatic lipase and serum lipoproteins by sex steroids. *Am Heart J.* 1987;113:562-567.
228. Rajkhowa M, Neary R, Kumpatla P, et al. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3389-3394.
229. Talbott E, Clerici A, Berga S, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:415-422.
230. Dejager S, Pichard C, Giral P, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:455-462.
231. Austin M, Breslow J, Hennekens C, Buring J, Willet W, Krauss R. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1988;260:1917-1921.
232. Astrup A. Healthy lifestyles in Europe: prevention of obesity and type II diabetes by diet and physical activity. *Public Health Nutr.* 2001;4:499-515.
233. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation.* 2006;114:82-96.
234. Borkman M, Campbell L, Chisholm D, Storlien L. Comparison of the effects on insulin sensitivity of high carbohydrate and high fat diets in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:432-437.
235. Bisschop P, de Metz J, Ackermans M, et al. Dietary fat content alters insulin-mediated glucose metabolism in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:554-559.
236. Garg A, Grundy S, Unger R. Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes.* 1992;41:1278-1285.

237. Hughes V, Fiatarone M, Fielding R, Ferrara C, Elahi D, Evans W. Long-term effects of a high-carbohydrate diet and exercise on insulin action in older subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:426-433.
238. Vessby B, Tengblad S, Lithell H. Insulin sensitivity is related to the fatty-acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year-old men. *Diabetologia.* 1994;37:1044-1050.
239. Pan D, Lillioja S, Milner M, et al. Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action. *J Clin Invest.* 1995;96:2802-2808.
240. Riccardi G, Giacco R, Rivellese A. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr.* 2004;23:447-456.
241. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K. Substituting dietary saturated fat for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women. *Diabetologia.* 2001;44:312-319.
242. Summers L, Fielding B, Bradshaw H, et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia.* 2002;45:369-377.
243. Rivellese A, Maffettone A, Iovine C, Di Marino L, Annuzzi G, Mancini M. Long term effects of fish oil on insulin resistance and plasma lipoproteins in NIDDM patients with hypertriglyceridemia. *Diabetes Care.* 1996;19:1207-1213.
244. Luo J, Rizkalla S, Vidal H, et al. Moderate intake of  $\omega$ -3 fatty acids for 2 months has no detrimental effect on glucose metabolism and could ameliorate the lipid profile in type II diabetic men: results of a controlled study. *Diabetes Care.* 1998;21:717-724.
245. Mozzafarian D, Katan M, Ascherio A, Stampfer M, Willet W. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1601-1613.
246. Oh K, Hu F, Manson J, Stampfer M, Willet W. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2005;161:672-679.
247. Hu F, Manson J, Stampfer M, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001;345:790-797.
248. Mensink R, Zock P, Kester A, Katan M. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1146-1155.

249. Lopez-Garcia E, Schulze M, Meigs J, et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr.* 2005;135:562-566.
250. Yacowitz H, Fleischman A, Bierenbaum M. Effects of oral calcium upon serum lipids in man. *Br Med J.* 1965;1:1352-1354.
251. Reid I, Mason B, Horne A, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipids concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2002;11:343-347.
252. Bhattacharyy A, Thera C, Anderson J, Grande F, Keys A. Dietary calcium and fat. Effect on serum lipids and fecal excretion of cholesterol and its degradation products in man. *Am J Clin Nutr.* 1969;2:1161-1174.
253. Denke M, Fox M, Schulte M. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr.* 1993;12:1047-1053.
254. McCarron D, Reusser M. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. *J Am Coll Nutr.* 1999;1999:398S-405S.
255. Zemel M. Calcium modulation of hypertension and obesity: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr.* 2001;20:428S-435S.
256. Zemel M. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem.* 1998;18:129-136.
257. Pittas A, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006;29:650-656.
258. Ma B, Lawson A, Liese A, Bell R, Mayer-Davis E. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol.* 2006;164:449-458.
259. Song Y, Manson J, Buring J, Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2004;27:59-65.
260. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetes subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care.* 2003;26:1147-1152.
261. Carmina E, Legro R, Stamets K, Lowell J, Lobo R. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod.* 2003;18:2289-2293.

262. Wright C, Zborowski J, Talbott E, McHugh-Pemu K, Youk A. Dietary intake, physical activity, and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Obes.* 2004;28:1026-1032.
263. Douglas C, Norris L, Oster R, Darnell B, Azziz R, Gower B. Difference in dietary intake between women with polycystic ovary syndrome and healthy controls. *Fertil Steril.* 2006.
264. Greenberg J, Boozer C, Geliebter A. Coffee, diabetes, and weight control. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:682-693.
265. Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, Thelle D, Johansson S. Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. *J Intern Med.* 2004;255:89-95.
266. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Jousilahti P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA.* 2004;291:1213-1219.
267. Carlsson S, Hammar N, Grill V, Kaprio J. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes in Finnish twins. *Int J Epidemiol.* 2004;33:616-617.
268. Salazar-Martinez E, Willet W, Ascherio A, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;140:1-8.
269. Saremi A, Tulloch-Reid A, Knowler W. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2211-2212.
270. Reunanen A, Heliovaara M, Aho K. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003;361:702-703.
271. Van Dam R, Hu F. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes. *JAMA.* 2005;294:97-104.
272. Van Dam R, Dekker J, Nijpels G, Stehouwer C, Bouter L, Heine R. Coffee consumption and incidence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Diabetologia.* 2004;47:2152-2159.
273. Agardh E, Carlsson S, Ahlbom A, et al. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. *J Intern Med.* 2004;255:645-652.
274. Ärnlov J, Vessby B, Riserus U. Coffee consumption and insulin sensitivity. *JAMA.* 2004;291:1199-1201.

275. Van Dam R, Feskens E, Kromhout D. Coffee consumption in relation to hyperinsulinemia and glucose tolerance in elderly men. *Ann Nutr Metab.* 2003;47:627-628.
276. Soriguer F, Rojo-Martinez G, de Antonio I. Coffee consumption and type 2 diabetes mellitus [letter]. *Ann Intern Med.* 2004;141:321-323.
277. Thong F, Graham T. Caffeine-induced impairment of glucose tolerance is abolished by beta-adrenergic receptor blockade in humans. *J Appl Physiol.* 2002;92:2347-2352.
278. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley R, Oates J. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest.* 1981;67:1111-1117.
279. Clifford M. Chlorogenic acid and other cinnamates - nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. *J Sci Food Agric.* 2000;80:1033-1043.
280. Arion W, Canfield W, Ramos F, al. e. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys.* 1997;339:315-322.
281. Caan B, Slattery M, Potter J, Quesenberry Jr C, Coates A, Schaffer D. Comparison of the Block and the Willet self-administered semiquantitative food frequency questionnaires with an interviewer-administered dietary history. *Am J Epidemiol.* 1998;148:1137-1147.
282. Klesges R, Eck L, Ray J. Who underreports dietary intake in a dietary recall? Evidence from the Second National Health and Nutrition Examination Survey. *J Consult Clin Psychol.* 1995;63:438-444.
283. Mohan V, Gokulakrishnan K, Deepa R, Shanthirani C, Datta M. Association of physical inactivity with components of metabolic syndrome and coronary artery disease - the Chennai Urban Population Study (CUPS no. 15). *Diabet Med.* 2005;22:1206-1211.
284. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
285. Barth J, Catalan J, Cherry C, Day A. Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *J Psychosom Res.* 1993;37:615-619.
286. Sonino N, Fava G, Mani E, Belluardo P, Boscaro M. Quality of life of hirsute women. *Postgrad Med.* 1993;69:186-189.
287. Downey J, Yingling S, McKinney M, Husami N, Jewelewicz R, Maidman J. Mood disorders, psychiatric symptoms and distress in women presenting for infertility evaluation. *Fertil Steril.* 1989;52.

288. Banegas J, Guallar-Castillon P, Rodriguez Artalejo F, Graciani A, Lopez-Garcia A, Ruilope L. Association between awareness, treatment, and control of hypertension, and quality of life among older adults in Spain. *Am J Hypertension*. 2006;19:686-693.
289. Marco E, Duarte E, Santos J, et al. Short form 36 health questionnaire in hemiplegic patients 2 years after stroke. *Neurologia*. 2006;21:348-356.
290. Leone M, Beghi A, Righini C, Apolone G, Mosconi P. Epilepsy and quality of life in adults: a review of instruments. *Epilepsy Res*. 2005;66:23-44.
291. Alonso J, Anto JM, Gonzalez M, Fiz J, Izquierdo J, Morera J. Measurement of general health status of non-oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease patients. *Med Care*. 1992;30:125-135.
292. Lopez-Garcia E, Banegas J, Graciani Perez-Regadera A, Gutierrez-Fisac J, Alonso J, Rodriguez-Artalejo F. Population-based reference values for the Spanish version of the SF-36 Health Survey in the elderly. *Med Clin (Barc)*. 2003;27:701-709.
293. Trent M, Rich M, Austin S, Gordon C. Quality of life in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:556-560.
294. Trent M, Rich M, Austin S, Gordon C. Fertility concerns and sexual behavior in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: implications for quality of life. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003;16:33-37.
295. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, et al. Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5801-5807.
296. Trent M, Austin S, Rich M, Gordon C. Overweight status of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: body mass index as mediator of quality of life. *Ambul Pediatr*. 2005;5:107-111.
297. Coffey S, Bano G, Mason H. Health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: A comparison with the general population using the Polycystic Ovary Syndrome (PCOSQ) and the Short Form-36 (SF-36). *Gynecol Endocrinol*. 2006;22:80-86.
298. Cronin L, Guyatt G, Griffith L, et al. Development of a health related quality-of-life questionnaire (PCOSQ) for women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1976-1987.
299. Guyatt G, Weaver B, Cronin L, Dooley J, Azziz R. Health-related quality of life in women with the polycystic ovary syndrome, a self-administered questionnaire, was validated. *J Clin Epidemiol*. 2004;57.



300. Ching H, Burke V, Stuckey B. Quality of life and psychological morbidity in women with polycystic ovary syndrome: body mass index, age and the provision of patient information are significant modifiers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:373-379.
301. Lemieux S, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Despres J. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20:618-624.
302. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16:263-272.
303. Xita N, Tsatsoulis A. Review: Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1660-1666.
304. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3970-3980.
305. Jialal I, Devaraj S. Role of C-reactive protein in the assessment of cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2003;91:200-202.
306. Boulman N, Levy Y, Leiba R, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2160-2165.
307. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:525-532.
308. Puder J, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Maller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6014-6021.
309. Escobar-Morreale H, Calvo R, Sancho J, San Millan J. TNF- $\alpha$  and hyperandrogenism: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3761-3767.
310. Villuendas G, San Millan J, Sancho J, Escobar-Morreale H. The -597 GA and -174 GC polymorphisms in the promoter of the interleukin 6 gene (IL6) are associated with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1134-1141.
311. Peral B, San Millan J, Castello R, Moghetti P, Escobar-Morreale H. The methionine 196 arginine polymorphism in exon 6 of the TNF receptor 2 gene (TNFRSF1B) is

associated with the polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3977-3983.

312. Langlois MR, Delanghe JR. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem.* 1996;42:1589-1600.
313. Roguin A, Koch W, Kastrati A, Aronson D, Schomig A, Levy AP. Haptoglobin genotype is predictive of major adverse cardiac events in the 1-year period after percutaneous transluminal coronary angioplasty in individuals with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2628-2631.
314. Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, et al. Haptoglobin phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1984-1990.
315. Jehn M, Clark J, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care.* 2004;27:2422-2428.
316. Ford E, Cogswell M. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care.* 1999;22:1978-1983.
317. Jiang R, Manson J, Meigs J, Ma J, Rifai N, Hu F. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA.* 2004;291:711-717.
318. Fernandez-Real J, Penarroja G, Castro A, Garcia-Bragado F, Hernandez-Aguado I, Ricart W. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and beta-cell function. *Diabetes.* 2002;51:1000-1004.
319. Faccini F. Effect of phlebotomy on plasma glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care.* 1998;21:2190.
320. Niederau C, Berger M, Stremmel W, et al. Hyperinsulinaemia in non-cirrhotic haemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation? *Diabetologia.* 1984;26:441-444.
321. Merkel P, Simonson D, Amiel S, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med.* 1988;318:809-814.
322. Botella-Carretero J, Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, San Millan J, Escobar-Morreale H. Mutations in the hereditary hemochromatosis gene are not associated with the increased body iron stores observed in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2006;29:2556.
323. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero J, Sanchon R, Sancho J, Escobar-Morreale H. The increased body iron stores of obese women with polycystic

- ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hyperinsulinism, and do not result from reduced menstrual losses. *Diabetes Care*. 2007;30:2309-2313.
324. McCarty M. Hyperinsulinemia may boost both hematocrit and iron absorption by up-regulating activity of hypoxia-inducible factor-1 alpha. *Med Hypotheses*. 2003;61:567-573.
325. Le Guenno G, Chanséaume E, Ruivard M, Morio B, Mazur A. Study of iron metabolism disturbances in an animal model of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77:363-370.
326. Lee C, Folsom A, Nieto F, Chambless L, Shahar E, Wolfe D. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 2001;154:758-764.
327. Orio F, Palomba S, Cascella T, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2-5.
328. Fitzgibbon M, Stolley M, Kirschenbaum D. Obese people who seek treatment have different characteristics than those who do not seek treatment. *Health Psychol*. 1993;12:342-345.
329. Ginsberg H, Zhang Y, Hernandez-Ono A. Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia. *Obesity*. 2006;14:41S-49S.
330. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad M, et al. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obes Res*. 2003;11:1480-1487.
331. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Atherosclerosis*. 1990;10:493-496.
332. Bergman R, Kim S, Catalano J, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity*. 2006;14:16S-19S.
333. Ninomiya J, L'Italien G, Criqui M, Whyte J, Gamst A, Chen R. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;109:42-46.
334. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414-419.
335. Lakka H, Laaksonen D, Lakka T, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-2716.

336. Hubert H, Feinleib M, McNamara P, Castelli W. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-977.
337. Packard C, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3542-3556.
338. Banegas J, Rodriguez Artalejo F, De la Cruz Troca J, Guallar-Castillon P, Del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998-1002.
339. Wolf-Maier K, Cooper R, Banegas J, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-2369.
340. Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach V. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:48-57.
341. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension*. 2005;45:602-607.
342. Engeli S, Sharma AM. Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease. *Horm Metab Res*. 2000;32:485-499.
343. Svetkey L. Management of prehypertension. *Hypertension*. 2005;45:1056-1061.
344. Caterson I, Hubbard V, Bray G, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group III: Worldwide comorbidities of obesity. *Circulation*. 2004;110:476-483.
345. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad M, et al. Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in Mexican-origin populations? *Diabetes Care*. 2001;24:2059-2064.
346. Harris M. Impaired glucose tolerance-prevalence and conversion to NIDDM. *Diabet Med*. 1996;13:S9-S11.
347. Yan LL, Daviglius ML, Liu K, et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA*. 2006;295:190-198.
348. Gregg E, Cheng Y, Cadwell B, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA*. 2005;293:1868-1874.
349. Staffieri J. A study of social stereotype of body image in children. *Pers Soc Psychol*. 1967;7:101-104.

350. Canning H, Mayer J. Obesity its possible effects on college admissions. *N Engl J Med.* 1966;275:1172-1174.
351. Kesgles R, Klem M, Hanson C, et al. The effects of applicants' health status and qualifications on simulated hiring decisions. *Int J Obes* 1990;14:527-535.
352. Gortmaker S, Must A, Perrin M, Sobol A, Dietz W. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med.* 1993;329:1008-1012.
353. Maddox G, Liederman V. Overweight as a social disability with medical implications. *J Med Educ.* 1969;44:214-220.
354. Bray G. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2583-2589.
355. Lean M, Han T, Seidell J. Impairment of health and quality of life using new US federal guidelines for the identification of obesity. *Arch Inter Med.* 1999;159:837-843.
356. Doll H, Petersen S, Stewart-Brown S. Obesity and physical and emotional well-being: Associations between body mass index, chronic illness, and the physical and mental components of the SF-36 questionnaire. *Obes Res.* 2000;8:160-170.
357. Han T, Tijhuis M, Lean M, Seidell J. Quality of life in relation to overweight and body fat distribution. *Am J Public Health.* 1998;88:1814-1820.
358. Harris M, Green D. Psychosocial effects of gastric reduction surgery for obesity. *Int J Obes.* 1982;6:527-539.
359. Hawke A, O'Brien P, Watts J, et al. Psychosocial and physical activity changes after gastric restrictive procedures for morbid obesity. *Aust N Z J Surg.* 1990;60:755-758.
360. Van Gemert W, Adnang E, JWM. G, Soeters P. Quality of life assessment of morbidly obese patients: effect of weight-reducing surgery. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:197-201.
361. Choban P, Onyejekwe J, Burge J, Flancbaum L. A health status assessment of the impact of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. *J Am Coll Surg.* 1999;188:491-497.
362. Temple P, Travis E, Sachs L, Strasser S, Choban P, Flancbaum L. A study of the functioning and well-being of patients before and after elective general surgical procedures. *J Am Coll Surg.* 1995;181:17-25.
363. Kolotkin R, Head S, Hamilton M, Tse C. Assessing impact of weight on quality of life. *Obes Res.* 1995;3:49-56.

- 364.** Le Pen C, Levy E, Loos F, Banzet M, Basdevant A. "Specific" scale compared with "generic" scale: a double measurement of the quality of life in a French community sample of obese subjects. *J Epidemiol Commun Hlth.* 1998;52:445-450.
- 365.** Butler G, Vallis T, Perey B, Veldhuyzen van Zanten S, MacDonald A, Konok G. The Obesity Adjustment Survey: development of a scale to assess psychological adjustment to morbid obesity. *Inter J Obes Rel Metab Dis.* 1999;23:505-511.
- 366.** Rippe J, Price J, Hess S, et al. Improved psychological well being, quality of life, and health practices in moderately overweight women participating in a 12-week structured weight loss program. *Obes Res.* 1998;6:208-218.
- 367.** Fine J, Colditz G, Coakley E, et al. A prospective study of weight change and health-related quality of life in women. *JAMA.* 1999;282:2136-2142.
- 368.** Fontaine K, Barofsky I, Andersen R, et al. Impact of weight loss on health-related quality of life. *Qual Life Res.* 1999;8:275-277.
- 369.** Wisse B. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2792-2800.
- 370.** Must A, Spadano J, Coakley E, Field A, Colditz G, Dietz W. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999;282:1523-1529.
- 371.** Eckel R, Krauss R. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation.* 1998;97:2099-2100.
- 372.** Hotamisligil G, Arner P, Caro J, Atkinson R, Spiegelman B. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409-2415.
- 373.** Tsigos C, Kyrou I, Chala E, et al. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism.* 1999;48:1332-1335.
- 374.** Hotamisligil G, Murray D, Choy L, Spiegelman B. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:4854-4858.
- 375.** Grunfeld C, Feingold K. The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy.* 1991;3:143-158.
- 376.** Kern P, Di Gregorio G, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: Relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes.* 2003;52:1779-1785.

377. Kern P, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:E745-E751.
378. Tsigos C, Papanicolau D, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis C, Chrousos G. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4167-4170.
379. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3257-3265.
380. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1419-1422.
381. Takebayashi K, Aso Y, Inukai T. Initiation of insulin therapy reduces serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2004;53:693-699.
382. Pannacciulli N, Cantatore F, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola D. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes.* 2001;25:1416-1420.
383. Panagiotakos D, Pitsavos C, Yannakoulia M, Chrysohoou C, Stefanadis C. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis.* 2005;183:308-315.
384. Tracy R. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:435-441.
385. Rifai N, Ridker O. HsCRP: a novel and promising marker of CHD. *Clin Chem.* 2001;47.
386. Pasceri V, Cheng J, Willerson J, Yeh E, Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation.* 2001;103:2531-2534.
387. Venugopal S, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2002;106:1439-1441.

388. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106:913-919.
389. Engstrom G, Hedblad B, Stavenow L, et al. Incidence of obesity-associated cardiovascular disease is related to inflammation-sensitive plasma proteins: a population-based cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1498-1502.
390. Chiellini C, Santini F, Marsili A, et al. Serum haptoglobin: a novel marker of adiposity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2678-2683.
391. Gonzalez A, Guerrero D, Soto M, Diaz S, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:802-809.
392. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:639-645.
393. Hsiao T, Chen J, Wang J. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:167-172.
394. Valenti L, Fracanzani A, Dongiovanni P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1251-1258.
395. Hansen L, Grim RJ, Neaton J. The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol*. 1990;19:881-888.
396. Nanji A, Freeman J. Relationship between body weight and total leukocyte count in morbid obesity. *Am J Clin Pathol* 1985;84:346-347.
397. Ulich T, del Castillo J, Guo KZ. In vivo hematologic effects of recombinant interleukin-6 on hematopoiesis and circulating numbers of RBCs and WBCs *Blood*. 1989;73:108-110.
398. Kern P, Saghizadeh M, Ong J, Bosch R, Deem R, Simsolo R. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest*. 1995;95:2111-2119.
399. Laharrague P, Oppert JM, Brousset P, et al. High concentration of leptin stimulates myeloid differentiation from human bone marrow CD34+ progenitors: potential



involvement in leukocytosis of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:1212-1216.



## VIII. APÉNDICES

### **APÉNDICE 1. Percentiles de las concentraciones de lípidos en la población española** **Percentiles de la concentración de colesterol total de la población española, por sexo y** **grupos de edad (valores en mg/dL).**

	Percentil 5	Percentil 10	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 90	Percentil 95
Mujeres (años)							
5-12	122	136	150	171	190	209	219
13-19	122	128	143	161	181	204	228
20-29	127	137	154	174	201	226	248
30-39	139	151	169	186	211	234	249
40-49	146	161	181	202	231	259	271
50-59	168	181	204	230	259	284	304
Varones ( años)							
5-12	126	134	153	172	188	209	222
13-19	116	124	136	152	170	185	197
20-29	131	140	158	181	209	237	250
30-39	144	157	178	211	239	264	293
40-49	159	172	192	217	243	268	283
50-59	158	171	190	221	248	274	286
Total	130	140	160.5	186	218	250	268

### **Percentiles de la concentración de triglicéridos totales de la población española, por sexo** **y grupos de edad (valores en mg/dL).**

	Percentil 5	Percentil 10	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 90	Percentil 95
Mujeres (años)							
5-12	37	41	52	66	85	109	134
13-19	39	44	54	67	87	106	118
20-29	39	45	55	71	95	131	163
30-39	41	47	58	75	101	139	173
40-49	46	53	65	85	114	161	202
50-59	54	60	74	100	142	199	241
Varones ( años)							
5-12	33	40	47	60	76	100	122
13-19	36	40	52	71	94	121	147
20-29	46	52	67	95	140	201	249
30-39	56	68	85	127	174	290	400
40-49	59	71	93	133	190	279	338
50-59	58	64	84	117	174	263	336
Total	41	47	61	82	120	178	236

**Percentiles de la concentración de LDL (cLDL, estimado por fórmula de Friedewald) de la población española, por sexo y grupos de edad (valores en mg/dL).**

	Percentil 5	Percentil 10	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 90	Percentil 95
Mujeres (años)							
5-12	55	66	80	96	112	129	140
13-19	54	62	72	85	101	116	128
20-29	62	71	89	110	135	160	171
30-39	69	83	104	129	159	182	198
40-49	76	91	112	137	162	183	200
50-59	78	92	116	142	165	188	201
Varones ( años)							
5-12	51	65	81	97	115	133	145
13-19	52	60	74	90	106	127	143
20-29	59	68	82	100	122	146	163
30-39	68	80	95	112	133	154	166
40-49	74	85	103	124	151	176	191
50-59	91	101	127	146	172	200	211
Total	62	71	89	112	142	170	187

**Percentiles de la concentración de HDL (cHDL) de la población española, por sexo y grupos de edad (valores en mg/dL).**

	Percentil 5	Percentil 10	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 90	Percentil 95
Mujeres (años)							
5-12	39	43	49	58	67	76	81
13-19	40	43	49	57	65	72	78
20-29	38	42	48.5	57	66	77	82
30-39	38	42	49	58	67	75	81
40-49	39	43	49	57	69	80	85
50-59	40	44	50	59	69	80	84
Varones ( años)							
5-12	40	44	53	61	70	79	83
13-19	35	37	43	50	58	64	69
20-29	33	36	41	48	56	64	70
30-39	32	34	39	46	54	64	70
40-49	31	33	39	46	56	65	70
50-59	31	35	41	50	60	70	78
Total	35	39	45	54	64	73	80

## APÉNDICE 2: Cuestionario de alimentación

### LEER LAS INSTRUCCIONES APARECIDAS EN EL CUESTIONARIO!!

Para cada alimento, consignar cuantas veces como media ha tomado la cantidad que se indica durante el año pasado. Tenga en cuenta las veces que lo toma solo y las que lo añade a otros alimentos o platos (Ej. : La leche del café, huevos en las tortillas, etc.)

I. LACTEOS	Nunca ó <1mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
1. Leche entera (1 vaso o taza, 200 cc)									
2. Leche descremada (1 vaso, 200cc)									
3. Leche condensada (1 cucharada)									
4. Yogur (Uno, 125 gramos)									
5. Requesón, cuajada, queso blanco o fresco (100g)									
6. Queso cremoso o en porciones (Una porción)									
7. Queso curado o semicurado: Manchego (1 trozo, 50 g)									
8. Natillas, flan, puding (uno)									
9. Helados (1 cucurucho, vasito o bola)									
II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
10. Huevos de gallina (uno)									
11. Pollo con piel (1 plato o pieza)									
12. Pollo sin piel (1 plato o pieza)									
13. Carne de ternera, cerdo, cordero como plato principal (1 plato o pieza)									
14. Carne de caza: conejo, codorniz, pato (1 plato)									
15. Hígado de ternera, cerdo o pollo (1 plato)									
16. Vísceras: callos, sesos, molejas (1 ración, 100 g)									
17. Embuídos: jamón, salchichón, salami, mortadela (1 ración, 50g)									
18. Salchichas y similares (una mediana)									
19. Patés, foie-gras (media ración, 50 g)									
20. Hamburguesa (una, 100 g)									
21. Tocino, bacon, panceta (2 lonchas, 50 g)									
22. Pescado frito variado (un plato o ración)									
23. Pescado hervido o plancha: merluza, lenguado, sardinas, atún. (1 ración)									
24. Pescados en salazón: bacalao, anchoas (media ración, 50 g)									
25. Pescados en conservas: atún, sardinas, arenques (1 lata)									
26. Almejas, mejillones, ostras (1 ración, 100 g)									
27. Calamares, pulpo (1 ración, 100 g)									
28. Marisco: gambas, langosta y similares (1 ración, 100 g)									

(Si no se especifica, los platos para carnes y pescado son de tamaño mediano)

III. VERDURAS Y LEGUMBRES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
29. Espinacas cocinadas (1 plato)									
30. Col, coliflor, brocoles cocinadas (1 plato)									
31. Lechuga, endibias, escarola (1 plato)									
32. Tomates (uno mediano)									

Para alimentos que se consumen por temporadas, calcular el consumo medio para todo el año. Por ejemplo, si un alimento como la sandía se come 4 veces a la semana durante todo el verano (3 meses), entonces el consumo medio al año se marcaría en "1 vez por semana".

III. VERDURAS Y LEGUMBRES (Continuación)	Nunca <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
33. Cebolla (una mediana)									
34. Zanahoria, calabaza (una o plato pequeño)									
35. Judías verdes cocinadas (1 plato)									
36. Berenjenas, calabacines, pepinos (uno)									
37. Pimientos (uno)									
38. Espárragos (una ración o plato)									
39. Champiñones, setas (1 plato)									
40. Legumbres cocinadas: lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato med.)									
41. Guisantes cocinados (1 plato)									
IV. FRUTAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
42. Naranjas, pomelo, mandarinas (Una)									
43. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño, 125 cc)									
44. Plátano (uno)									
45. Manzana, pera (una mediana)									
46. Fresas (1 plato o taza de postre)									
47. Cerezas (1 plato o taza de postre)									
48. Melocotón, albaricoques (uno mediano)									
49. Higos frescos (uno)									
50. Sandía, melón (1 tajada o cala, mediana)									
51. Uvas (un racimo mediano o plato de postre)									
52. Aceitunas (tapa o plato pequeño, aprox. 15 unidades pequeñas)									
53. Frutas en almibar: melocotón, peras, piña (2 mitades o rodajas)									
54. Frutos secos: piñones, almendras, cacahuetes, avellanas (1 plato o bolsita peq.)									
V. PAN, CEREALES Y SIMILARES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
55. Pan blanco (Una pieza pequeña o 3 rodajas de molde, 60 g)									
56. Pan integral (Pieza pequeña o 3 rodajas de molde)									
57. Picos, roscos y similares (una unidad, 3,5 g)									
58. Patatas fritas (1 ración, 100 g)									
59. Patatas cocidas, asadas (1 patata mediana)									
60. Bolsa de patatas fritas (1 bolsa pequeña, 25-30 g)									
61. Arroz cocinado (1 plato mediano)									
62. Pastas: espagueti, macarones y similares (1 plato)									
VI. ACEITES Y GRASAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
63. Aceite de oliva (1 cucharada)									
64. Otros aceites vegetales: girasol, maíz, soja (1 cucharada)									
65. Margarina añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)									
66. Mantequilla añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)									
67. Mantequilla (de cerdo) añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)									

Para cada alimento, marcar la casilla apropiada para su consumo medio durante el año pasado. Por ejemplo si toma una cucharada de mermelada cada dos días, entonces debe marcar la casilla "2-4 veces por semana"

VII. DULCES Y PASTELESRES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
68. Galletas tipo María (1 galleta)									
69. Galletas con chocolate (1 galleta doble)									
70. Croissant, donuts (uno)									
71. Magdalena, bizcocho (uno)									
72. Pasteles, tarta (unidad o trozo mediano)									
73. Churros (masa frita), 1 ración									
74. Chocolate, bombones (una barra o dos bombones, 30 g)									
75. Chocolate en polvo y similares (1 cucharada)									
VIII. BEBIDAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
76. Vino blanco, tinto o rosado (1 vaso, 125 cc)									
77. Cerveza (una caña o botellín 1/5, 200 cc)									
78. Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40º (1 copa, 50 cc)									
79. Refrescos con gas: cola, naranja, limón (ej. coca cola, fanta, etc.) (Uno, 250 cc)									
80. Zumo de frutas envasado (1 lata pequeña o vaso, 200 cc)									
81. Café (1 taza)									
82. Café descafeinado (1 taza)									
83. Té (1 taza)									
IX. PRECOCINADOS, PREELABORADOS Y MISCELANEAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
84. Croquetas (una)									
85. Palitos o delicias de pescado fritos (una unidad)									
86. Sopas y cremas de sobre (1 plato)									
87. Mayonesa (1 cucharada)									
88. Salsa de tomate (media taza)									
89. Picantes: tabasco, pimienta, guindilla (1/2 cucharadta)									
90. Sal (1 pizca o pelizco con dos dedos)									
91. Ajo (1 diente)									
92. Mermeladas, miel (1 cucharada)									
93. Azúcar (ej. en el café, postres, etc.) (1 cucharadita)									

### APÉNDICE 3: Cuestionario de Salud SF-36

## CUESTIONARIO DE SALUD SF-36

VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

### INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Copyright© 1995 Medical Outcomes Trust

All rights reserved.

(Versión 1.4, Junio 1.999)

Correspondencia:

Dr. Jordi Alonso  
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios  
I.M.I.M.  
Doctor Aiguader, 80  
E- 08003 Barcelona, España  
Tel. + 34 3 221 10 09  
ax. + 34 3 221 32 37  
E-mail: [pbarbas@imim.es](mailto:pbarbas@imim.es)



MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1  Excelente
- 2  Muy buena
- 3  Buena
- 4  Regular
- 5  Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1  Mucho mejor ahora que hace un año
- 2  Algo mejor ahora que hace un año
- 3  Más o menos igual que hace un año
- 4  Algo peor ahora que hace un año
- 5  Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS  
EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1  Sí

2  No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

1  Sí

2  No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1  Sí

2  No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1  Sí

2  No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1  Sí

2  No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1  Sí

2  No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1  Sí

2  No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1  Nada

2  Un poco

3  Regular

4  Bastante

5  Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1  No, ninguno
- 2  Sí, muy poco
- 3  Sí, un poco
- 4  Sí, moderado
- 5  Sí, mucho
- 6  Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1  Nada
- 2  Un poco
- 3  Regular
- 4  Bastante
- 5  Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca



30. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Algunas veces
- 4  Sólo alguna vez
- 5  Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA  
CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

## APÉNDICE 4: Perfil de Salud de Nottingham

		SI	NO
<b>E</b>	Siempre estoy fatigado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>D</b>	Tengo dolor por las noches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Em</b>	Las cosas me deprimen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>D</b>	Tengo un dolor insoportable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>S</b>	Tomo pastillas para dormir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Em</b>	He olvidado qué es pasarlo bien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Em</b>	Tengo los nervios de punta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>D</b>	Tengo dolor al cambiar de postura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>So</b>	Me encuentro solo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mo</b>	Sólo puedo andar por dentro de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mo</b>	Me cuesta agacharme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>E</b>	Todo me cuesta un esfuerzo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>S</b>	Me despierto antes de hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mo</b>	Soy totalmente incapaz de andar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>So</b>	Ultimamente me resulta difícil contactar con la gente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Em</b>	Los días se me hacen interminables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mo</b>	Me cuesta subir y bajar escaleras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mo</b>	Me cuesta coger las cosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>D</b>	Tengo dolor al andar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Em</b>	Ultimamente me enfado con facilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Em</b>	Creo que soy una carga para los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		SI	NO
	<b>S</b> Me paso la mayor parte de la noche despierto/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Em</b>	Siento que estoy perdiendo el control de mi mismo/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Mo</b> Tengo dolor cuando estoy de pie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Mo</b> Me cuesta vestirme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>E</b> Enseguida me quedo sin fuerzas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mo</b>	Me cuesta estar de pie mucho rato (por ejemplo, haciendo cola)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>D</b> Tengo dolor constantemente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>S</b> Me cuesta mucho dormirme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>So</b> Creo que no tengo a nadie en quien confiar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Em</b>	Las preocupaciones me desvelan por la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Em</b> Creo que no vale la pena vivir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>S</b> Duermo mal por las noches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>So</b> Me cuesta llevarme bien con la gente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Mo</b>	Necesito ayuda para caminar fuera de casa (bastón, muletas o alguien que ayude)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>D</b> Tengo dolor al subir y bajar escaleras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>Em</b> Me despierto desanimado/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>D</b> Tengo dolor cuando estoy sentado/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## APÉNDICE 5: Percentiles de las puntuaciones de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36, según la edad. Mujeres.

		18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	≥ 75
<u>Función física</u>	Percentil 5	80	75	55	40	22,6	10	0
	Percentil 25	95	95	90	80	55	40	20
	Percentil 50	100	100	100	95	80	65	50
	Percentil 75	100	100	100	100	95	85	65
	Media (DE)	95,9 (12,4)	95,3 (11,9)	91,3 (16,4)	84,7 (20,2)	73,0 (25,0)	61,3 (27,3)	45,2 (28,6)
<u>Rol físico</u>	Percentil 5	0	0	0	0	0	0	0
	Percentil 25	100	100	100	100	50	0	0
	Percentil 50	100	100	100	100	100	100	94,8
	Percentil 75	100	100	100	100	100	100	100
	Media (DE)	91,7 (25,2)	89,3 (29,1)	85,5 (33,6)	80,0 (37,5)	74,9 (40,3)	63,2 (45,0)	55,8 (47,3)
<u>Dolor corporal</u>	Percentil 5	41	31	22	12	12	10	0
	Percentil 25	72	72	62	52	42	41	31
	Percentil 50	100	100	100	84	72	61	62
	Percentil 75	100	100	100	100	100	100	100
	Media (DE)	84,9 (22,0)	84,1 (24,2)	80,4 (26,2)	73,5 (30,5)	66,7 (30,8)	59,0 (37,7)	60,1 (33,6)
<u>Salud general</u>	Percentil 5	42	42	35	20	20	10	13,3
	Percentil 25	67	67	62	55	44	30	30
	Percentil 50	80	77	77	70,9	62	45	47
	Percentil 75	92	87	87	82	75	67	70
	Media (DE)	76,6 (17,2)	76,4 (16,3)	72,4 (18,4)	66,0 (22,3)	58,8 (22,0)	48,6 (22,9)	49,7 (23,8)
<u>Vitalidad</u>	Percentil 5	35	35	25	20	20	10	10
	Percentil 25	60	60	55	50	45	40	30
	Percentil 50	70	70	70	70	60	50	50
	Percentil 75	85	85	85	80	80	70	70
	Media (DE)	70,4 (19,1)	70,0 (18,8)	68,1 (21,4)	64,9 (22,4)	58,8 (23,1)	53,1 (22,8)	50,0 (24,3)
<u>Función social</u>	Percentil 5	62,5	50	50	25	25	25	12,5
	Percentil 25	100	100	87,5	87,5	75	62,5	62,5
	Percentil 50	100	100	100	100	100	92,4	87,5
	Percentil 75	100	100	100	100	100	100	100
	Media (DE)	92,6 (15,8)	93,1 (16,2)	91,6 (17,7)	88,9 (21,7)	86,1 (23,1)	79,1 (26,6)	76,3 (28,4)
<u>Rol emocional</u>	Percentil 5	0	0	0	0	0	0	0
	Percentil 25	100	100	100	100	100	33,3	66,7
	Percentil 50	100	100	100	100	100	100	100
	Percentil 75	100	100	100	100	100	100	100
	Media (DE)	89,5 (27,9)	90,7 (26,9)	88,5 (29,9)	85,8 (32,2)	80,3 (37,8)	73,2 (42,4)	75,6 (42,2)
<u>Salud mental</u>	Percentil 5	40	40	32	28	24	24	29,9
	Percentil 25	60	63,2	60	56	52	48	52
	Percentil 50	76	76	76	76	68	68	68
	Percentil 75	88	88	88	88	84	80	84
	Media (DE)	73,2 (19,3)	74,4 (18,7)	72,8 (20,2)	70,1 (21,4)	65,1 (21,9)	63,5 (21,7)	66,8 (21,8)

DE: desviación estándar

**APÉNDICE 6. Percentiles de las puntuaciones para cada dimensión de la versión española del NHP por grupos de edad en la población general de Mujeres de 41 años o más de Barcelona.**

		≤ 49	49-59	59-69	> 69
<u>Energía</u>	Percentil 10	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 20	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 30	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 40	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 50	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 60	0,0	0,0	0,0	33,3
	Percentil 70	0,0	0,0	33,3	33,3
	Percentil 80	33,3	33,3	33,3	33,3
	Percentil 90	33,3	66,7	66,7	66,7
	Percentil 95	93,3	100,0	100,0	100,0
<u>Dolor</u>	Percentil 10	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 20	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 30	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 40	0,0	0,0	0,0	12,5
	Percentil 50	0,0	12,5	12,5	12,5
	Percentil 60	12,5	12,5	12,5	25,0
	Percentil 70	25,0	25,0	25,0	40,0
	Percentil 80	37,5	47,5	50,0	50,0
	Percentil 90	50,0	75,0	75,0	75,0
	Percentil 95	75,0	87,5	87,5	87,5
<u>Reacciones Emocionales</u>	Percentil 10	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 20	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 30	11,1	11,1	11,1	11,1
	Percentil 40	11,1	11,1	11,1	11,1
	Percentil 50	22,2	22,2	22,2	22,2
	Percentil 60	22,2	22,2	22,2	22,2
	Percentil 70	33,3	33,3	33,3	44,4
	Percentil 80	44,4	44,4	44,4	55,6
	Percentil 90	55,5	66,7	55,6	66,7
	Percentil 95	66,7	68,3	66,7	88,9
<u>Sueño</u>	Percentil 10	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 20	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 30	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 40	0,0	16,6	20,0	20,0
	Percentil 50	0,0	20,0	20,0	20,0
	Percentil 60	20,0	20,0	40,0	40,0
	Percentil 70	20,0	40,0	40,0	60,0
	Percentil 80	40,0	60,0	80,0	80,0
	Percentil 90	60,0	80,0	80,0	100,0
	Percentil 95	80,0	80,0	100,0	100,0
<u>Aislamiento Social</u>	Percentil 10	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 20	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 30	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 40	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 50	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 60	0,0	0,0	0,0	20,0
	Percentil 70	0,0	0,0	0,0	20,0
	Percentil 80	0,0	20,0	20,0	20,0
	Percentil 90	20,0	20,0	24,0	40,0
	Percentil 95	40,0	40,0	40,0	60,0
<u>Movilidad</u>	Percentil 10	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 20	0,0	0,0	0,0	0,0
	Percentil 30	0,0	0,0	0,0	12,5
	Percentil 40	0,0	0,0	12,5	25,0
	Percentil 50	0,0	12,5	12,5	25,0
	Percentil 60	12,5	12,5	25,0	37,5
	Percentil 70	12,5	25,0	37,5	37,5
	Percentil 80	25,0	25,0	37,5	50,0
	Percentil 90	37,5	37,5	50,0	65,0
	Percentil 95	50,0	62,5	62,5	87,5
<u>Total</u>	Percentil 10	0,0	0,0	1,8	3,3
	Percentil 20	2,0	2,1	3,7	7,6
	Percentil 30	3,9	5,2	6,2	11,3
	Percentil 40	7,3	9,1	8,5	17,1
	Percentil 50	8,9	13,5	13,5	23,7
	Percentil 60	12,1	17,6	19,3	30,2
	Percentil 70	17,4	21,8	27,0	36,6
	Percentil 80	24,9	31,7	36,7	48,9
	Percentil 90	38,1	47,5	50,0	60,5
	Percentil 95	50,2	62,2	59,9	70,0

**APÉNDICE 7: Requerimientos diarios recomendados de minerales, oligoelementos y vitaminas.**

**Requerimientos diarios recomendados de minerales y oligoelementos.**

	Calcio (mg/d)	Fósforo (mg/d)	Magnesio (mg/d)	Sodio (mg/d)	Potasio (mg/d)	Cloro (mg/d)	Hierro (mg/d)	Yodo (µg/d)	Zinc (mg/d)	Selenio (µg/d)	Fluor (mg/d)
Varones	1000	800	350	1100-3000	2000	700	10	150	15	70	3.5
Mujeres	1000	800	280	1100-3000	2000	700	15	150	12	55	3

**Requerimientos diarios recomendados de vitaminas.**

	Vitamina A (µg/d)	Vitamina D (µg/d)	Vitamina E (mg/d)	Vitamina K (µg/d)	Tiamina (mg/d)	Riboflavina (mg/d)	Niacina (mg/d)	Piridoxina (mg/d)	Vitamina B12 (µg/d)	Folato (µg/d)	Vitamina C (mg/d)
Varones	1000	5	10	80	1.5	1.7	20	2	2	200	60
Mujeres	800	5	8	65	1.1	1.3	15	1.6	2	180	60