

Síndrome de ovarios poliquísticos y riesgo cardiovascular: lo establecido y desconocido de un problema reconocido

Pcos and cardiovascular risk: the provisions of a known and unknown problem

Joselyn Rojas MD, MSc^{1,2*}, Mervin Chávez Castillo, BSc¹, Luis Olivar, BSc¹, Valmore Bermúdez, MD, MPH, PhD¹
¹Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela
²Instituto de Inmunología Clínica. Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

Recibido: 16/04/2012

Aceptado: 20/06/2012

16

Resumen

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOPQ) es un trastorno endocrino-metabólico altamente prevalente en mujeres de edad reproductiva, caracterizado por una compleja constelación de alteraciones hormonales, dominada por el hiperandrogenismo. Se acepta un modelo de causalidad multifactorial para esta entidad, donde la disrupción del ciclo ovárico es el evento fundamental. Aunque el SOPQ constituye la primera causa de infertilidad femenina, su relevancia no se limita al área reproductiva, con un diverso grupo de factores de riesgo cardiovascular encontrados frecuentemente en esta patología, donde la insulinoresistencia (IR) se perfila como componente fisiopatológico clave, en conjunto con la hiperinsulinemia (HI) compensatoria que surge en este escenario, por parte de la célula β . A su vez, esta dualidad IR-HI se asocia a comorbilidades como dislipidemia, hipertensión arterial, Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus tipo 2; agravando el riesgo cardiovascular potencial en estas mujeres. Sin embargo, los resultados cardiovasculares derivados de este conjunto de factores son inciertos, debido fundamentalmente a discrepancias metodológicas entre estudios y aspectos aun incompletamente dilucidados de la salud cardiometabólica en el SOPQ, dificultando la formulación de conclusiones en este contexto. Debido a la alarmante epidemia mundial que constituye la enfermedad cardiovascular (ECaV), y sus implicaciones en la salud global de las mujeres con SOPQ, es necesaria mayor investigación futura respecto a los aspectos fisiopatológicos y epidemiológicos subyacentes al vínculo SOPQ-ECaV.

Palabras Clave: Síndrome de Ovarios Poliquísticos, Enfermedad Cardiovascular, Riesgo Cardiovascular, Insulinoresistencia.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine-metabolic disorder highly prevalent in women of reproductive age, characterized by a constellation of hormonal alterations, dominated by hyperandrogenemia. A multifactorial model is proposed for the etiology of this disease, where disruption of the ovarian cycle is the fundamental event. Even though PCOS is the first cause of infertility, its relevance is not limited to the reproductive area, since several cardiovascular risk factors have been found in this pathology. Insulin resistance appears to be a key pathophysiological component in this scenario, alongside compensatory hyperinsulinemia. These two metabolic traits are associated with dyslipidemia, arterial hypertension, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus, aggravating the potential cardiovascular risk in these women. However, results derived from several studies are confusing due to differences in methodology, and the very nature of the unknown aspects of the disease. Given the alarming worldwide epidemic of cardiovascular disease and its implications in the global health of women with PCOS, further research in pathophysiological and epidemiological aspects is required, in order to properly evaluate the link between PCOS and cardiovascular disease.

Key words: polycystic ovary syndrome, cardiovascular disease, cardiovascular risk, insulin resistance.

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOPQ) es un trastorno endocrino-metabólico que actualmente afecta a 4-7% de las mujeres en edad reproductiva, y representa una de las primeras causas de infertilidad a nivel mundial¹. Es caracterizado por oligo-anovulación y oligo-amenorrea en el contexto de una compleja constelación de alteraciones hormonales, entre las cuales la hiperandrogenemia domina el escenario clínico, siendo responsable de manifestaciones típicas como hirsutismo, acné, seborrea y alopecia². Más allá de esto, los desórdenes endocrinos del SOPQ no se limitan al área reproductiva. La insulinoresistencia (IR) encabeza –epidemiológicamente y como componente fisiopatológico desencadenante³– un amplio grupo de alteraciones metabólicas altamente prevalentes entre las mujeres con SOPQ, como la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial (HTA), Síndrome Metabólico (SM) y Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)⁴.

Aunque a menudo son las manifestaciones de la esfera reproductiva las que despiertan alarma en las mujeres con SOPQ, actualmente las complicaciones metabólicas también ocupan gran relevancia en el área investigativa y práctica clínica⁵. En efecto, estas condiciones asociadas al SOPQ pueden interactuar sinérgicamente hacia un desenlace común, la enfermedad cardiovascular (ECaV)⁶. En la actualidad, la ECaV ocupa el primer lugar de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y nacional^{7,8}, y esta tendencia parece proyectarse al futuro, con un estimado de 23.5 millones de muertes por ECaV para el año 2030⁷.

Ante esta monumental epidemia, toda medida preventiva es bienvenida y necesaria, y en este sentido, el SOPQ podría ser un problema infravalorado, particularmente al considerar que hasta 70% de las mujeres con SOPQ permanecen sin ser diagnosticadas⁹. Asimismo, si bien las implicaciones cardiometabólicas del SOPQ son reconocidas y su relevancia epidemiológica está bien establecida –representada por la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en mujeres con SOPQ¹⁰⁻¹²–, el verdadero impacto de este conjunto de factores sobre resultados cardiovasculares aún es desconocido¹³. Esta revisión expone nociones fisiopatológicas y epidemiológicas fundamentales del vínculo SOPQ-ECaV, resumiendo los aspectos establecidos y desconocidos de esta asociación.

Disrupción del ciclo ovárico: la esencia del síndrome de ovarios poliquísticos

Fracaso del Ciclo Ovárico e Hiperandrogenismo como Fundamento del Diagnóstico de SOPQ

El SOPQ carece de una etiología específica, y se acepta un modelo multifactorial para su origen, donde el evento final

es la disrupción del ciclo ovárico, acompañada de hiperandrogenemia¹⁴. En consecuencia, los diversos sets de criterios diagnósticos para SOPQ giran en torno a los siguientes hallazgos: a) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico; b) Oligo-Anovulación; y c) Ovarios Poliquísticos mediante ultrasonografía, definidos como la presencia de ≥ 12 folículos de 2-9 mm de diámetro, o, un aumento en volumen (> 10 ml) en al menos un ovario en ausencia de consumo de anticonceptivos orales¹⁵. La combinación de estos elementos requerida para el diagnóstico de SOPQ varía según el consenso utilizado: El propuesto por el NIH (1990) sólo exige la presencia simultánea de los dos primeros¹⁶; mientras que el consenso ESHRE/ASRM (2003) necesita al menos dos del trío de alternativas¹⁷, y el AES (2006) requiere los tres hallazgos¹⁸.

Las manifestaciones de hiperandrogenemia son especialmente importantes, y siempre deben levantar la sospecha de SOPQ en toda mujer en edad fértil¹⁵. En este espectro, el hirsutismo es el signo más prevalente, observándose en 73-83.8% de la población con SOPQ^{19,20}; seguido del acné, con 49.6-63%^{19,21}; y alopecia 16-34.8%^{22,23}. El cuadro clínico del SOPQ es completado por alteraciones de la esfera metabólica, entre las cuales la IR y la obesidad son las más frecuentes, con prevalencias de 71-77% (24,25) y 52-80%^{26,27}, respectivamente.

El Folículo Ovárico como Blanco Fisiopatológico en el SOPQ

El cuadro clínico previamente descrito es el resultado de dos trastornos hormonales principales, la Hiperandrogenemia (HA) e IR-Hiperinsulinemia (HI). A su vez, estos derivan de –y perpetúan– la no selección de un folículo dominante, con la consiguiente hiperplasia tecal que como resultado final lleva a la anovulación²⁸. Este modelo procede de múltiples mecanismos, resumidos a continuación:

1. Alteraciones del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario

En el SOPQ, hay un aumento en la frecuencia y amplitud de la secreción pulsátil de Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) y Hormona Luteinizante (LH)²⁹. La resultante hiperestimulación de las células tecales (CT) trae como consecuencia mayor síntesis y secreción de andrógenos ováricos. Estas moléculas pueden competir con los estrógenos y progesterona a nivel hipotalámico e hipofisario, impidiendo la retroalimentación negativa en el Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario (EHHO), y permitiendo la continuación de la hipersecreción de GnRh y LH³⁰.

2. Interrupción del Desarrollo Folicular

En las mujeres con SOPQ se han hallado niveles de elevados de Hormona Anti-Mülleriana, un péptido de la familia del TGF- β que, en condiciones fisiológicas, es intensamente secretado por los folículos antrales más pequeños, y cuya expresión debe disminuir progresivamente con el desarrollo folicular³¹. En el SOPQ estas concentraciones elevadas inhiben todos los estadios de la foliculogénesis y el ciclo ovárico, incluyendo la selección de un folículo dominante y la ovulación³².

3. Predisposición Genética para Hiperandrogenemia

La exposición prenatal a niveles elevados de andrógenos se ha identificado como un importante estímulo epigenético para la alteración de la expresión de enzimas ováricas esteroidogénicas, predisponiendo a la mayor síntesis de andrógenos en este tejido³³. De la misma manera, mutaciones del receptor de andrógenos y de la Globulina de Unión a Hormonas Sexuales (SHBG) agravan esta situación. Se han propuesto patrones de herencia Mendeliana para estos trastornos, si bien con tendencias de penetrancia muy variables³⁴.

4. Predisposición Genética para Hiperinsulinemia

Otras perspectivas plantean que la alteración principal del SOPQ es una predisposición primaria a HI, siendo este un componente clásicamente ajeno al EHHO³⁵. En efecto, una propensión intrínseca de la célula β pancreática para la hipersecreción de insulina –potencialmente relacionado con la sobreexposición androgénica in utero³⁶– podría ser de especial importancia en mujeres no obesas con SOPQ, aunque la alteración genética per se aún no ha sido dilucidada³⁷. La HI consecuente actuaría directamente sobre el folículo ovárico, desencadenando el perfil pro-androgénico anovulatorio característico del SOPQ³⁸.

El ciclo insulinoresistencia-hiperinsulinemia-hiperandrogenemia: perpetuando el problema

El SOPQ se caracteriza por una compleja red de mecanismos fisiopatológicos de retroalimentación positiva, de manera que la HA y la IR-HI se reestiman mutuamente, si bien es difícil señalar con certitud cuál de los trastornos es el primero en ocurrir³⁹. La IR –condición metabólica en la cual hay menor capacidad celular para responder a la señalización insulínica– es contrarrestada mediante el fenómeno denominado “hiperinsulinemia compensadora”, como un esfuerzo por parte de las células pancreáticas de mantener un adecuado metabolismo de carbohidratos⁴⁰. Sin embargo, esta compensación acarrea un amplio catálogo de efectos adversos colaterales metabólicos y reproductivos, constituyendo un elemento clave en la etiopatogenia y progresión del SOPQ^{41,42}.

La insulina favorece las modificaciones del patrón pulsátil de GnRH al inducir su transcripción en las células hipotálamicas⁴³; y disminución en la síntesis hepática de SHBG⁴⁴, determinando un aumento no sólo en la síntesis sino también en la biodisponibilidad de los andrógenos ováricos. Sin embargo, la insulina también puede generar efectos directos sobre el ovario: Mediante la promoción de la expresión de la proteína Reguladora Esteroidogénica Aguda (StAR) y de maquinaria como la Enzima Clivadora de Cadena Lateral del Colesterol (CYP11A1), 17- α -hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17A1), 3- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3 β HSD) y aromatasas (CYP19A1), llevando a un incremento neto en la síntesis de progesterona y andrógenos⁴⁵.

No obstante, el aspecto más controversial de la insulina en el SOPQ es la cualidad del ovario de permanecer sensible sólo a sus efectos mitogénicos –pero no metabólicos–

mientras los demás tejidos exhiben resistencia total a esta hormona, un fenómeno denominado “IR Selectiva”⁴⁶. En ausencia de evidencia concluyente, varias teorías han sido planteadas para explicar este fenómeno: a) Potenciación de la cascada de señalización de la LH en las células del folículo ovárico, lo cual incrementaría la expresión de StAR y receptores de LDL-C –precursor fundamental para la síntesis de hormonas esteroideas–, posiblemente vía PKA, PI3K o MAPK⁴⁷; b) Teoría de la serin-fosforilasa: En las CT de ovarios poliquísticos se observa mayor actividad serin-kinasa, asociada a actividad metabólica disminuida en presencia de actividad mitogénica y esteroidogénica normal⁴⁸. Una serin-kinasa hipotética podría actuar en la vía de PI3K/Akt para causar estos efectos simultáneamente, si bien la enzima en cuestión aún no ha sido descrita⁴⁹; y c) Señalización por inositolfosfoglicanos, que aunque no ha sido completamente dilucidada, parece requerir sólo el receptor de insulina, para luego independizarse de su cascada de señalización; esto resulta en la potenciación de la actividad de CYP11A1, CYP17A1 y CYP19A1 en las CT⁵⁰. A pesar de que los detalles moleculares aún no son totalmente claros, se acepta que los resultados finales de la actividad insulínica en el tejido ovario son la hiperplasia de las CT con aumento de la esteroidogénesis en las mismas, significando mayor síntesis de andrógenos⁵¹.

Esta HA puede perpetuar la IR-HI a través de varios mecanismos, perfilando a la HA no sólo como el resultado de la IR-HI, sino también contribuyendo a su origen, cerrando el ciclo vicioso de retroalimentación positiva⁵². En este sentido, los andrógenos pueden aumentar las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres (AGL) favoreciendo la expresión de receptores adrenérgicos β 3 y lipasa sensible a hormonas en tejido adiposo visceral⁵³; consecuentemente, estos niveles elevados de AGL pueden llevar a la acumulación de metabolitos de la vía de reesterificación –como Acil-CoA y diacilglicerol– que a su vez pueden activar a la PKC, una serin/treonin kinasa prominentemente involucrada en la inactivación de IRS-1, eslabón esencial en la cascada de señalización insulínica⁵⁴. Igualmente, en el SOPQ los andrógenos favorecen una transición en la arquitectura funcional del músculo esquelético, con disminución de las fibras Tipo I –altamente insulinosensibles y oxidativas– y aumento de las fibras Tipo II, más glucolíticas y menos insulinosensibles⁵⁵.

Lo reconocido: la insulinoresistencia como fundamento del riesgo cardiovascular en el síndrome de ovarios poliquísticos

La dualidad IR-HI es un componente importante subyacente a las implicaciones cardiovasculares del SOPQ, vinculándose con el desarrollo de varios factores de riesgo (Figura 2). En efecto, es de este epicentro que parecen desprenderse alteraciones presentes en el SOPQ, no solo inherentes a la función reproductiva –como la HA y anovulación (52)– sino también cardiometabólicas, incluyendo obesidad, dislipidemia, HTA, entre otros⁵⁶.

Insulinorresistencia, Adiposidad e Inflamación Crónica

El SOPQ favorece un ambiente metabólico propicio para la hipertrofia adipocitaria y acumulación de tejido adiposo visceral, en conjunto con patrones dietarios hipercalóricos y escasa actividad física⁵⁷. Este tejido puede participar en vías inmunometabólicas que conllevan al desarrollo de mayores complicaciones, un fenómeno denominado adiposopatía⁵⁸. En este sentido, la hipertrofia adipocitaria trabaja en conjunto con la infiltración monocítica en el tejido adiposo visceral para la secreción de una variedad de citocinas y moléculas proinflamatorias⁵⁹, incluyendo TNF- α , IL-6, catepsina S, entre otros⁶⁰. Por otro lado, la leptina secretada por los mismos adipocitos es también inductora de citocinas proinflamatorias, al igual que favorece la quimiotaxis de células polimorfonucleares e inhibición de apoptosis linfocitaria en el infiltrado inflamatorio del tejido adiposo⁶¹.

Este microambiente inflamatorio local deriva en un estado sistémico de inflamación de bajo grado, fundamentalmente a través de la inducción hepática de múltiples mediadores proinflamatorios, entre los cuales la Proteína C-Reactiva es especialmente importante como amplificadora de la respuesta inflamatoria y potente mediadora proaterogénica⁶², siendo un factor y marcador de riesgo cardiovascular⁶³. Esta inflamación también actúa en conjunto con el papel de los AGL en hígado para exacerbar la IR, fundamentalmente a través del TNF- α como activador de la PKC⁴¹. TNF- α también puede estimular esteroidogénesis y proliferación de las CT, e inducir atresia folicular⁶⁴. Más aún, la inflamación crónica y la IR son dos componentes esenciales en la etiopatogenia del SM y DM2, que a su vez abren las puertas comorbilidades ulteriores⁶⁵. En efecto, la adiposidad e inflamación crónica pueden actuar no sólo como amplificadores generales de todos los procesos fisiopatológicos en el SOPQ, sino como mediadores directos en la progresión de la ECaV.

Insulinorresistencia y Dislipidemia Aterogénica

Fisiológicamente, la insulina toma un rol importante sobre el metabolismo lipídico, principalmente inhibiendo la maquinaria lipogénica en el tejido adiposo e induciendo la degradación de Apo B⁶⁶, conllevando a la disminución en la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por parte del hígado⁶⁷. En contraparte, la estimulación crónica de la insulina sobre las células hepáticas – en consecuencia a estados hiperinsulinémicos, como en PCOS– induce un aumento en el empaquetamiento y secreción de estas partículas lipoproteicas⁶⁸. Esta transición parece surgir de una estimulación insulínica selectiva sobre los hepatocitos, donde vías metabólicas como las de IRS/PI3K/Akt/FOXO –supresoras de la gluconeogénesis– son inhibidas, mientras que las vías mitogénicas son estimuladas⁶⁹. También se ha involucrado la activación del factor de transcripción SREBP1c, un regulador crítico de la lipogénesis hepática asociado a sobreproducción de VLDL ricas en triacilglicéridos (TAG)⁷⁰.

Debido a las altas concentraciones de TAG en las VLDL, la proteína transportadora de esteres de colesterol (CETP) intercambiaría colesterol esterificado de las HDL y LDL hacia las VLDL, mientras estas últimas aceptarían mayores cantidades de TAG⁷¹. En el caso de las HDL, esta alta carga de TAG genera un mayor reconocimiento por parte de las lipasas endoteliales y hepáticas, reduciendo su tamaño y por ende afectando la unión con la Apo-1. Este último evento aumenta la filtración renal de la Apo A-1 libre y consecuentemente disminuyen las concentraciones séricas de HDL⁷², generando el perfil típico de estados IR. Por otro lado, las LDL también se verían afectadas, reduciendo su tamaño y calidad, siendo más pequeñas y densas, y por lo tanto fácilmente oxidables y altamente aterogénicas⁷³. En síntesis, ante un estado caracterizado por el ciclo HI-IR, el perfil lipídico se inclina hacia un estado aterogénico, caracterizado por elevados niveles de VLDL/TAG y LDL-C, en conjunto a bajos niveles de HDL-C⁷⁴; hallazgos típicos en el SOPQ⁷⁵. La presencia de esta triada aterogénica es un importante factor de riesgo independiente para ECaV, asociada a procesos ateroscleróticos⁷⁶.

Insulinorresistencia e Hipertensión Arterial

La HTA es un factor de riesgo modificable asociado a ECaV, representando un importante problema de salud pública nivel mundial⁷⁷. La dualidad IR-HI posee un profundo impacto sobre la etiopatogénesis de esta entidad⁷⁸: Se ha asociado la insulina a un aumento en la actividad simpática⁷⁹, actuando en el sistema nervioso central, donde puede cumplir efectos excitatorios o permisivos⁸⁰, presumiblemente en el hipotálamo⁸¹. Esta excitación simpática conlleva a efectos perjudiciales a nivel cardiovascular, a través de aumentos en la resistencia vascular periférica y la presión arterial, mediante estimulación de los receptores α -adrenérgicos y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁸². Más aún, la respuesta presora a este sistema parece estar exacerbada en estados de IR⁸³.

Por otro lado, en contextos fisiológicos, la insulina actúa como vasodilatadora, estimulando la expresión de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) vía IRS/PI3K/Akt⁸⁴. De manera similar, modula la expresión de diversas moléculas de adhesión celular como ICAM-1, VCAM-1, y selectina-E, intermediarias en la interacción de las células endoteliales con los monocitos circulantes⁸⁵. No obstante, en el SOPQ la "IR Selectiva" clásicamente descrita sólo en el ovario podría estar presente también en el endotelio, donde las vías metabólicas PI3K-dependientes son atenuadas, mientras que las vías mitogénicas dependientes de la MAPK permanecen intactas^{86,87}. Los receptores de mineralocorticoides podrían ser mediadores clave en el desarrollo de esta "IR Selectiva" en las células endoteliales⁸⁸. En este escenario, habría una menor expresión de eNOS⁸⁹, y mayor expresión de las moléculas de adhesión, favoreciendo la interacción con los monocitos circulantes^{90,91}. La activación de las MAPK también estaría involucrada en la producción del inhibidor del activador del plásmínógeno-1, endotelina-1

y diversos factores de crecimiento que ocasionen un fenotipo proliferativo/hipertrófico en las células musculares lisas⁹², distorsionando el equilibrio antiaterogénico de las células endoteliales y conllevando a disfunción endotelial⁹³. Este trastorno ha sido propuesto como un importante componente en la progresión de las ECaV en estados IR, por su papel proaterogénico⁹⁴.

Insulinorresistencia y Disfunción de la célula β

En los estados de IR, las células β pancreáticas intentan compensar la hiperglicemia causada por la resistencia a los efectos periféricos de esta hormona incrementando su masa y capacidad secretora⁹⁵. Aunque este fenómeno permite mantener la euglicemia circunstancialmente, la persistencia de este fenómeno en el contexto de un ambiente metabólicamente deletéreo conlleva a la eventual disfunción de esta célula, disminuyendo su funcionalidad y capacidad para mantener un metabolismo de carbohidratos adecuado, constituyendo el fundamento de la DM2^{96,97}. La dislipidemia e hiperglicemia son mediadores importantes en esta disfunción, a través de efectos glucolipotóxicos sinérgicos sobre la célula β ⁹⁸, que culminan en aplanamiento de la respuesta insulínica a la hiperglicemia⁹⁹, stress del retículo endoplásmico (RE) y stress oxidativo¹⁰⁰, alteraciones en la expresión del gen de la insulina¹⁰¹ y muerte celular programada en la célula β ¹⁰². Los mecanismos implicados en este proceso incluyen la sobrecarga de AGL en la célula β , que sobrepasa su capacidad de esterificación¹⁰³, y la acumulación intracelular de ceramidas¹⁰⁴. Los efectos del stress oxidativo y stress del RE en la célula β son mediados por vías apoptóticas a través de la proteína homóloga a C/EBP (CHOP) y JNK^{105,106}. Además, la presencia de stress del RE puede conducir a disfunción mitocondrial secundaria, que amplifica los mecanismos de muerte celular por vías dependientes de la mitocondria¹⁰⁷.

Andrógenos y Disfunción Metabólica

Aunque la IR-HI representa gran parte de la etiopatogenia subyacente a estos trastornos cardiometabólicos, la HA también podría estar implicada directamente. En este sentido, en las mujeres con SOPQ se ha identificado la HA como factor de riesgo para HTA independiente de la edad, IR, obesidad y dislipidemia¹⁰⁸. El vínculo HA-HTA podría ser mediado el ácido 20-hidroxicosatetraenoico (20-HETE), un metabolito del ácido araquidónico obtenido a través de CYP4A, que participa en la regulación de la presión arterial¹⁰⁹. En la vasculatura lisa, el 20-HETE actúa como molécula presora, interfiriendo en los procesos vasodilatadores y favoreciendo la contracción de las células musculares lisas¹¹⁰. Los andrógenos han sido descritos como potenciadores de la expresión de la enzima CYP4A, encargada de la síntesis del 20-HETE, contribuyendo a la génesis de HTA^{111,112}. Igualmente, la HA se asoció a mayor deposición de tejido adiposo visceral¹¹³ y empeoramiento de la IR^{114,115}. Por último, se ha reportado que las mujeres con el fenotipo hiperandrogénico de SOPQ según el consenso Rotterdam exhiben el peor perfil aterogénico, correlacionándose el índice de testosterona libre con TAG, HDL y Apo B¹¹⁶.

No obstante, la importancia relativa de la HA en contraste con el ciclo IR-HI como componentes fisiopatológicos aún es desconocida, ya que la terapia insulinosensibilizante parece mejorar simultáneamente los niveles de testosterona¹¹⁷, el grado de rigidez arterial y la disfunción endotelial¹¹⁸. Además, las concentraciones de DHEAS se han descrito como predictores negativos de aterosclerosis subclínica¹¹⁹, e inversamente relacionados a la circunferencia abdominal (CA), Índice de Masa Corporal (IMC), IR, LDL-C y TAG, sugiriendo roles diferenciales para los andrógenos ováricos y adrenales¹²⁰. Mayor investigación futura se requiere en este ámbito a fin de esclarecer la importancia y mecanismos mediante los cuales la HA favorecería el desarrollo de ECaV, particularmente debido a que la IR no es una condición sine qua non en el SOPQ⁵².

Lo establecido: factores de riesgo cardiovascular en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos

Los diversos mecanismos fisiopatológicos que vinculan HI-IR con otros trastornos metabólicos se reflejan en la elevada prevalencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular en las mujeres con SOPQ (Tabla 1). En efecto, epidemiológicamente este fenómeno está bien establecido y ampliamente explorado, llegándose a postular al SOPQ como factor de riesgo independiente para IR, obesidad, HTA, dislipidemia, SM y DM2^{130,137}.

La IR es la más prevalente de estas condiciones, alcanzando cifras alrededor de 71-77%^{25,125}. Además, marca una influencia importante sobre la progresión y severidad de otras comorbilidades en el SOPQ, reportándose mejores perfiles metabólicos en mujeres con SOPQ sin IR¹³⁸. Más aún, en esta población, algunos trastornos, como las dislipidemias, pueden ser independientes de la composición corporal^{5,139}. Por lo tanto, el papel de la HA como trastorno autónomo en el SOPQ gana relevancia³⁰. En mujeres con SOPQ sin IR sistémica, se piensa puede haber adiposopatía causada por IR selectiva HA-inducida en el adipocito¹⁴⁰; si bien la significancia clínica de esta vía es aún incierta. En este sentido, la HTA se destaca en virtud de poseer mecanismos etiopatogénicos HA-dependientes bien caracterizados¹⁰⁰⁻¹¹², además de ser posiblemente la condición más infradiagnosticada en mujeres con SOPQ¹⁴¹.

Por otro lado, a nivel mundial, la obesidad ha alcanzado un estatus epidémico, con una prevalencia global en mujeres adultas estimada en 35%¹²⁹, pero que asciende hasta 55% en Suramérica y el Caribe¹²⁶, y se sitúa en 32,4% en nuestra localidad¹²⁷. Estas cifras son aún más preocupantes en la subpoblación con SOPQ, disparándose hasta 52-80%^{27,125}. Más allá de esto, la obesidad –particularmente la adiposidad abdominal– se describe como un componente crucial, magnificador de las disfunciones ováricas-metabólicas características de SOPQ (Figura 2)⁵⁵. En efecto, en mujeres obesas con SOPQ se ha reportado mayor frecuencia de disglucemia, dislipidemias e IR^{27,136,142,143}. Por lo tanto, el manejo terapéutico de la obesidad es relevante no sólo

en el abordaje de las alteraciones de la esfera reproductiva en el SOPQ, sino también para sus comorbilidades¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

No obstante, el SOPQ se ha vinculado a trastornos metabólicos aún en ausencia de obesidad; en algunas instancias, con mayor severidad en las mujeres delgadas con SOPQ que en las obesas¹⁴¹. En este sentido, las mujeres no obesas con SOPQ no escapan de las alteraciones clásicamente relegadas a su contraparte obesa: Se ha descrito una tendencia a la distribución adiposa androide en estas mujeres delgadas, aunado a un mayor porcentaje de grasa corporal en contraste con mujeres sin SOPQ¹⁴⁸. Más aún, diversos componentes fisiopatológicos parecen manifestarse en mujeres con SOPQ independientemente de la obesidad, incluyendo inflamación de bajo grado, estrés oxidativo¹⁴⁹, y disfunción endotelial^{150,151}. Si bien los mecanismos que determinan este escenario en las mujeres delgadas con SOPQ aún están incompletamente dilucidados⁵⁵, su potencial impacto en el desarrollo de ECaV es preocupante, con reportes de engrosamiento significativo de la íntima carotídea en esta población^{152,153}.

Aunque existen aún múltiples interrogantes respecto al trasfondo fisiopatológico vinculando al SOPQ con sus comorbilidades cardiometabólicas, es indiscutible la alta frecuencia con las que estas coexisten, a menudo agregándose en las mujeres afectadas, alcanzando el diagnóstico de SM¹⁵⁴. En efecto, se ha reportado una prevalencia de 43-47,3% en mujeres con SOPQ, y esta asociación parece ser independiente de la edad^{10,12}. En este contexto, la IR jugaría un papel prominente, pudiendo promover el desarrollo de SOPQ y SM de manera paralela¹⁵⁵. Más allá de esto, también existe una prevalencia importante de DM2 en las mujeres con SOPQ^{27,134}; representando el estadio final en la disfunción progresiva que se observa en la célula beta pancreática, un proceso que se ve significativamente acelerado en el SOPQ¹⁵⁶.

Finalmente, gran cantidad de estudios epidemiológicos se han realizado sobre el comportamiento biológico de varios marcadores de riesgo cardiovascular en mujeres con PCOS, en virtud de las controversias que rodean este aspecto. En este sentido, la Proteína C-Reactiva (PCR) ha ganado especial interés, ya que puede ofrecer información valiosa sobre el estado inflamatorio crónico en mujeres con SOPQ¹⁵⁷. Aunque la PCR frecuentemente se reporta aumentada en mujeres con SOPQ respecto a mujeres sanas¹⁵⁸, y se ha visto estrechamente asociada a HA¹⁵⁹, parece ser estrictamente dependiente del grado de adiposidad¹⁶⁰. Más aún, debido a que tanto los niveles de PCR, como de andrógenos e insulina parecen disminuir con la administración de metformina¹⁶¹, es difícil señalar la importancia independiente de este factor, epidemiológicamente, en el contexto de SOPQ. Esta situación es similar para múltiples otros marcadores cardiovasculares, como la homocisteína¹⁶², fibrinógeno¹⁶³ y grosor de la íntima carotídea¹⁶⁴, y se extiende a los resultados netos de las interacciones entre estos factores, for-

mando parte del extenso grupo de interrogantes que aún rodean a la relación entre el SOPQ y la ECaV.

Lo desconocido: resultados cardiovasculares en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos

Aunque es innegable la gran cantidad de mecanismos fisiopatológicos que vinculan al SOPQ con diversos factores de riesgo cardiovascular y la elevada prevalencia de estos en las mujeres con SOPQ, su verdadera significancia a nivel de resultados aún no está clara¹³, y las evidencias aparentemente conflictivas abundan (Tabla 2). Esta situación ha sido condicionada en gran parte por la gran heterogeneidad presente en la metodología de los estudios realizados hasta la fecha, concerniente a aspectos tan diversos e importantes como selección de poblaciones, variables y end-points de evaluación, e incluso la propia definición de PCOS y cada una de las entidades englobadas bajo el espectro de ECaV.

Por un lado, algunos reportes sugieren que la influencia de los diversos factores de riesgo cardiovascular no es suficiente para traducirse en resultados cardiovasculares netos. Los hallazgos de Pierpont et al.¹⁶⁵ y Wild et al.¹⁶⁶, extraídos de la misma base de datos, sugieren que la mortalidad por ECaV no es significativamente mayor en las mujeres con SOPQ, y sólo hallaron un riesgo significativamente elevado de enfermedad cerebrovascular no fatal. Más allá de esto, al comparar mujeres con SOPQ vs mujeres sin SOPQ de edad similar, Ifthikar y col.¹⁶⁷ describen ausencia de diferencias no sólo en la frecuencia de eventos cardiovasculares, sino también en la prevalencia de la mayoría de factores de riesgo cardiovascular, sólo señalando valores de IMC mayores en las mujeres con SOPQ. No obstante, estos estudios poseen ciertas limitaciones que podrían restringir el significado de sus conclusiones. En este sentido, los estudios de Pierpont y col.¹⁶⁵ y Wild y col.¹⁶⁶ sufrieron una deserción de aproximadamente el 50% de sus sujetos de estudio antes de la fecha de seguimiento. Igualmente, la mayoría de la población analizada por Ifthikar y col.¹⁶⁷ es relativamente joven—con una media de 46,7 años de edad al seguimiento— en la cual la ECaV no suele ser frecuente aún. Adicionalmente, en esta población, más mujeres con PCOS que sin esta condición estaban sometidas a esquemas terapéuticos hormonales en la pre-menopausia, lo cual podría ofertarles algún efecto protector, posiblemente permitiendo la aparente similitud en los parámetros metabólicos de ambos grupos¹⁷⁵.

En contraste, un mayor cuerpo de evidencias apoya un papel verdadero para el SOPQ, e incluso componentes clínicos aislados del mismo, como influencia sobre los resultados cardiovasculares. Por ejemplo, la sola presencia de irregularidad menstrual parece acarrear un incremento significativo en el riesgo de ECaV fatal y no fatal, según un estudio por Solomon y col.¹⁶⁸ llevado a cabo en 82.439 mujeres estadounidenses, con un seguimiento de 14 años. Sin embargo, otro estudio similar más reciente subraya que la obesidad podría atenuar este vínculo —al menos parcialmente— y li-

mita el impacto de los ciclos irregulares sólo al riesgo de muerte por enfermedad coronaria (EC)¹⁶⁹. Los hallazgos de Shaw y col.¹³⁴ en mujeres menopáusicas con rasgos de SOPQ son interesantes en este escenario, ya que describen un empeoramiento en los parámetros angiográficos de EC y en la probabilidad de supervivencia cardiovascular tras un seguimiento de 5 años. Además, plantean a la PCR como un componente novel en este escenario, donde niveles ≥ 3 mg/dl, en conjunto con los rasgos de SOPQ, se asociaron a probabilidades 12.2 veces mayores de muerte CV e IM, incluso tras ajustar según DM2, CA, HTA, y EC angiográfica¹³⁴. Estos estudios ilustran el profundo efecto que pueden tener las disrupciones de la fisiología ovárica sobre la salud cardiometabólica, incluso a largo plazo y posterior a la menopausia.

Por otro lado, aunque numerosos reportes apoyan el rol del diagnóstico de SOPQ propiamente dicho respecto a los resultados cardiovasculares, este parece estar limitado sólo a ciertas condiciones particulares, especialmente en relación a la edad de las pacientes. En este sentido, en una cohorte inglesa se demostró una elevada prevalencia de DM2, e incidencia de infarto del miocardio y angor pectoris en mujeres con SOPQ, pero sólo en mujeres >45 años de edad, e incluso señalando a la edad, la presencia de HTA y al hábito tabáquico como los principales factores de riesgo para eventos cardiovasculares y DM2 en esta población¹⁷⁰. Estas aseveraciones desarmonizan parcialmente con los resultados de Lunde y col.¹⁷¹ quienes reportan un mayor riesgo sólo para DM2 y no para ECaV, en mujeres sometidas a resección cuneiforme de ovarios (RCO) tras un seguimiento de 15-25 años –y por ende, una población relativamente mayor en edad, y presumiblemente con antecedentes de SOPQ en formas severas. No obstante, los autores reconocen limitaciones importantes en este estudio, particularmente referentes al manejo estadístico de los datos. Por el contrario, en un estudio similar con mujeres >45 años de edad y antecedente de RCO, Cibula y col.¹⁷² encontraron una mayor prevalencia de EC y DM2 en relación a un grupo de la misma edad sin alteraciones ováricas, a pesar de no exhibir diferencias entre sus parámetros metabólicos.

Si bien estas evidencias son provocativas y parecen sugerir una relación sinérgica entre el SOPQ y la edad –favoreciendo mayor riesgo cardiovascular– los hallazgos de Schmidt y col.¹⁷³ agregan otro nivel de complejidad al contraponerse a los resultados previamente descritos de Shaw y col.¹³⁴. En dicho estudio, aunque las mujeres postmenopáusicas con antecedentes de SOPQ exhibieron valores de HTA y TAG significativamente elevados, la prevalencia de ECaV es similar a la de aquellas sin este antecedente, una vez estratificada la población según su IMC. Por lo tanto, se requiere mayor investigación a futuro para esclarecer el vínculo entre el SOPQ, la edad, la menopausia, y los resultados cardiovasculares.

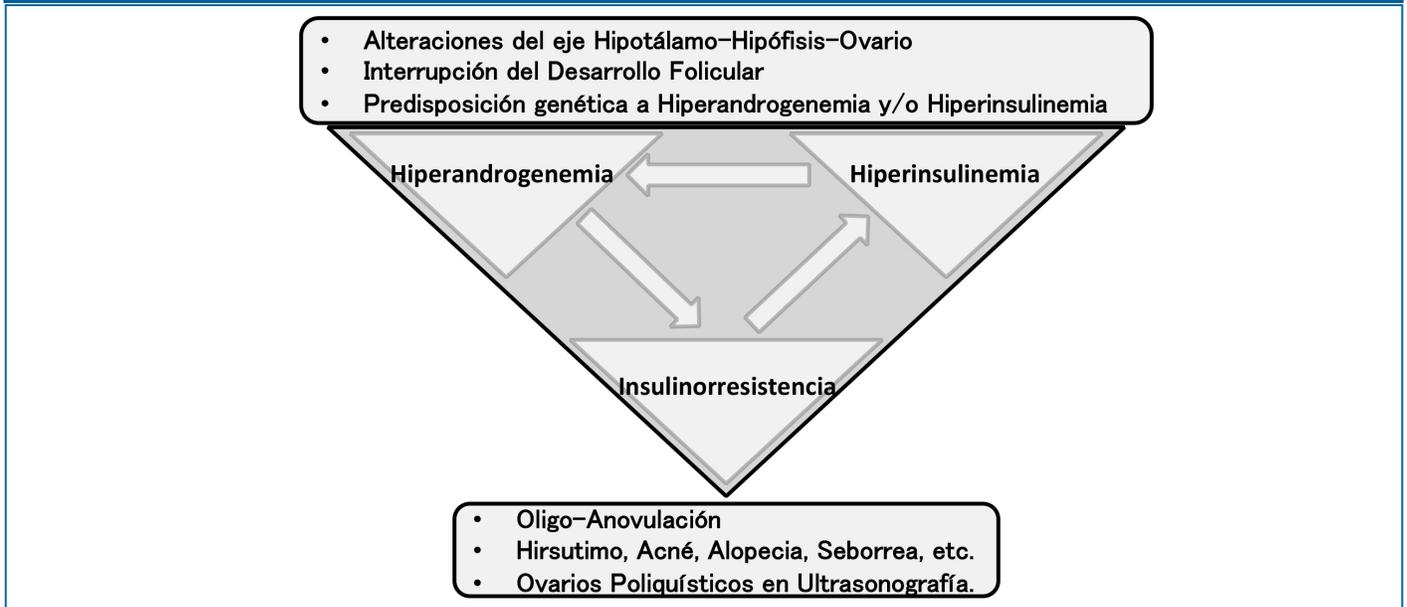
A pesar de esta abundancia de evidencias contrapuestas, un metaanálisis por de Groot y col.¹⁷⁴ intentó integrar diversos aspectos a menudo disonantes entre los estudios que

exploran la relación SOPQ-ECaV. Como resultado, se incluyeron en el meta-análisis 5 estudios (Tabla 2) de alta calidad metodológica, todos con comparaciones con grupos control y alto grado de homogeneidad en cuanto a los criterios diagnósticos de SOPQ utilizados, end-points y procedimientos estadísticos, si bien fue imposible armonizar totalmente cada uno de estos aspectos. Este estudio determinó un riesgo de ECaV dos veces mayor en la población con SOPQ en relación a las mujeres sin esta enfermedad, independientemente del IMC. Sin embargo, las limitaciones de este reporte exigen cautela al considerar las implicaciones de esta conclusión, y resaltan la importancia de la unificación de los procedimientos metodológicos en estudios futuros.

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en población general y mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

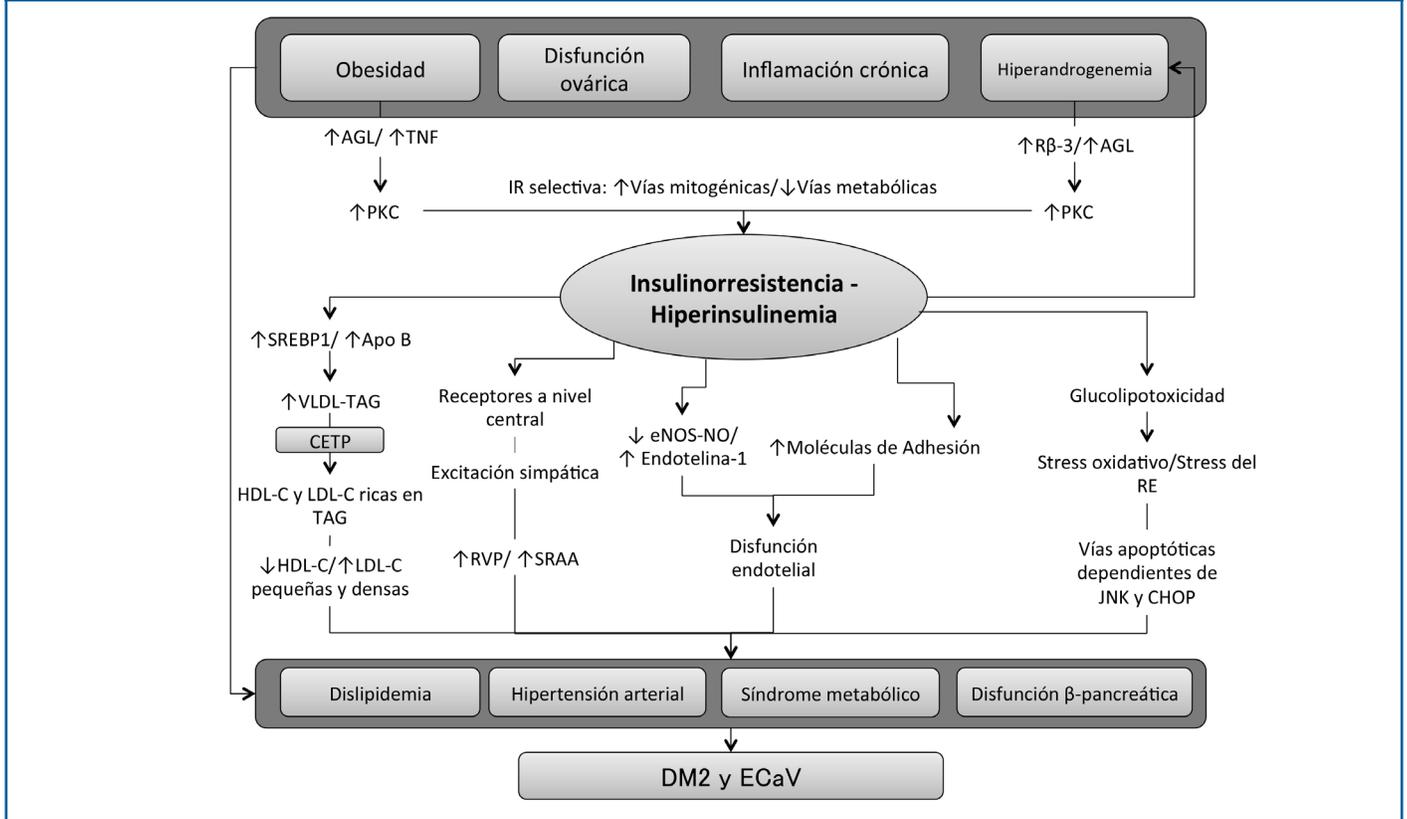
Factor de Riesgo	Prevalencia en Adultos (referencia)	Prevalencia en Mujeres Adultas (referencia)	Prevalencia en mujeres con SOPQ (referencia)
Insulinorresistencia	59 % (121)	19 % (123)	77 % (25)
	17,7% (122)	15% (124)	71 % (125)
Obesidad	35,8 % (126)	55,5 % (126)	80 % (27)
	33,3 (127)	35 % (129)	67 % (130)
	25 % (128)	32,4 (127)	52 % (125)
Dislipidemia	57,3 % (131)	36,9% (132)	46 % (125)
	36% (121)	28,7% (121)	32 % (27)
Hipertensión Arterial	20,2 % (126)	19,4 % (126)	60,1 % (134)
	25,62 % (133)	22,9 % (128)	21 % (27)
Síndrome Metabólico	38,5 % (135)	35 % (135)	47,3 % (10)
	32% (11)	33 % (11)	43 % (12)
Diabetes Mellitus tipo 2	15,3 % (131)	15 % (131)	7,5 % (136)
	9% (128)	6,3% (128)	6,6 % (27)

Figura 1. Fisiopatología del Síndrome de Ovarios Poliquisticos.



La etiopatogenia del SOPQ es multifactorial: Entre las hipótesis planteadas se encuentran la disrupción del eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario, con hipersecreción de todos sus mensajeros; interrupción de la foliculogénesis, y predisposición genética a HA e HI. En conjunto, estos componentes contribuyen al desarrollo del ciclo HA-IR-HI, un circuito de retroalimentación positiva que perpetua las alteraciones hormonales en el SOPQ, conllevando al desarrollo de las manifestaciones clínicas.

Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos que vinculan la insulinorresistencia con factores de riesgo cardiovascular en el Síndrome de Ovarios Poliquisticos.



AGL: Ácidos grasos libres; TNF: Factor de necrosis tumoral; Rβ-3: receptores adrenérgicos β-3; PKC: proteína quinasa C; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; TAG: triacilglicéridos; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; RVP: resistencia vascular periférica; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; NO: óxido nítrico; RE: retículo endoplásmico; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; ECaV: Enfermedades Cardiovasculares.

El Síndrome de Ovarios Poliquisticos incluye una serie de componentes fisiopatológicos entre los cuales la combinación Insulinorresistencia-Hiperinsulinemia parece ser el punto central desde el cual se desprenden vías moleculares que perpetuarán esta enfermedad, al igual que mecanismos que llevan al desarrollo de comorbilidades del área cardiometabólica, incluyendo dislipidemia, hipertensión arterial, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Para detalles, referirse al texto.

Tabla 2. Estudios epidemiológicos que analizan el vínculo entre el Síndrome de Ovarios Poliquísticos y resultados cardiovasculares.

<i>Autor (referencia)</i>	<i>Diseño del estudio</i>	<i>Población estudiada</i>	<i>Resultados y Conclusiones</i>
Pierpoint y col. (16)5	Estudio retrospectivo de cohorte	319 mujeres con SOPQ 1.060 mujeres de edad similar sin SOPQ	Tras seguimiento de 30 años, las mujeres con SOPQ no mostraron una mortalidad CV significativamente mayor a los controles, aunque mostraron mayores proporciones de DM2, dislipidemia y otros factores de riesgo CV.
Wild y col. (166)	Estudio retrospectivo de cohorte	319 mujeres con SOPQ 1.060 mujeres de edad similar sin SOPQ	Tras seguimiento de 30 años, aunque no se halló mayor riesgo de EC en las mujeres con SOPQ, se determinó mayor frecuencia de ECeV no fatal, DM2, HTA e hipercolesterolemia tras ajustar según IMC.
Iftikhar y col. (167)	Estudio retrospectivo de cohorte	309 mujeres con PCOS. 343 mujeres de edad similar sin SOPQ.	Tras una media de seguimiento de 23,7 años, sólo el IMC de las mujeres con SOPQ fue significativamente mayor, exhibiendo valores similares de parámetros lipídicos e incidencia de eventos CV fatales y no fatales, incluyendo IM, CBAC y ECeV.
Solomon y col. (168)	Estudio retrospectivo de cohorte	82.439 mujeres.*	Tras seguimiento de 14 años, las mujeres que reportaron ciclos irregulares o muy irregulares exhibieron una mayor incidencia de ECaV fatal y no fatal, en comparación con las mujeres que reportaron ciclos menstruales muy regulares; incluso tras ajustar para IMC, hábito tabáquico terapia hormonal, nivel de actividad física, entre otros.
Wang y col. (169)	Estudio retrospectivo de cohorte	13.031 mujeres con ciclos regulares. 1974 mujeres con ciclos irregulares.¶	Tras 456.298,5 personas-año de seguimiento, las mujeres con ciclos irregulares exhibieron mayor riesgo de mortalidad por EC, y no por ECaV ni ECeV. Este riesgo disminuyó tras ajustar según IMC.
Shaw y col. (134)	Estudio prospectivo de cohorte	104 mujeres postmenopáusicas con rasgos clínicos de SOPQ. 286 mujeres postmenopáusicas sin rasgos clínicos de SOPQ.§	Tras seguimiento de 5 años, las mujeres con rasgos clínicos de SOPQ exhibieron prevalencia significativamente mayor de DM2, SM y EC por angiografía. Las mujeres con rasgos clínicos de SOPQ exhibieron menor supervivencia sin eventos, tras ajustar según edad, obesidad, DM2 y EC por angiografía. Las mujeres con rasgos clínicos de SOPQ y PCR-us ≥ 3 mg/dl exhibieron 12,2 veces mayor riesgo de muerte CV e IM, tras ajustar según DM2, CA, HTA, y EC angiográfica.
Mani y col. (170)	Estudio retrospectivo de cohorte	2.301 mujeres con PCOS.¥	Tras 20 años de seguimiento, la prevalencia de DM2 y eventos CV fue significativamente mayor entre las mujeres con PCOS sólo en la población >45 años de edad. Los factores de riesgo para IM y AP fueron HTA, hábito tabáquico y edad avanzada.
Lunde y col. (171)	Estudio prospectivo de cohorte	149 mujeres con PCOS sometidas a RCO.	Tras 15-25 años de seguimiento posterior a RCO, sólo incrementó significativamente la prevalencia de DM2, y no la de ECaV.
Cibula y col. (172)	Estudio prospectivo de cohorte	28 mujeres de 45-59 años de edad con PCOS sometidas a RCO 752 mujeres de edad similar sin SOPQ.	Al seguimiento, no se encontraron diferencias entre los perfiles lipídicos ni la glucosa en ayuno. Sin embargo, la prevalencia de DM2 y EC fue significativamente mayor en grupo de mujeres con PCOS.
Schmidt y col. (173)	Estudio prospectivo de cohorte	35 mujeres postmenopáusicas con SOPQ. 68 mujeres postmenopáusicas sin SOPQ.	Tras 21 años de seguimiento, las mujeres con PCOS mostraron mayor prevalencia de HTA e hipertriglicéridemia. No obstante, la frecuencia de IM, ECeV, DM2 y mortalidad fue similar entre ambos grupos al estratificar según IMC.
de Groot, y col. (174)	Meta-análisis	Estudio basado en los hallazgos de Shaw y col (134), y Wild y col. (166), Solomon y col (168), Lunde y col. (171), Cibula y col. (172).	Este meta-análisis revela un riesgo 2 veces mayor para ECaV en mujeres con SOPQ. El ajuste según IMC no alteró esta asociación.

*Población clasificada en base a regularidad del ciclo menstrual según reportada por las mujeres: Muy regular (715.293 personas-año, 61.9%), usualmente regular (264.924 personas-año, 22.9%), usualmente irregular (126.406 personas-año, 10.9%), y muy irregular (49.292 personas-año, 4.3%).

¶Se clasificaron las mujeres en la categoría de ciclos irregulares si cumplían alguno de los criterios: a) Irregularidad reportada por la mujer o el médico; b) Ciclo de ≥ 36 días según la mujer o el médico; o c) Oligomenorrea, ciclos anovulatorios o menstruación irregular según codificación del médico en la base de datos.

§Se consideraron los siguientes rasgos de SOPQ: a) Antecedentes de irregularidad menstrual en los años pre-menopáusicos, según reportada por las mujeres; y b) Hiperandrogenemia al enrolamiento.

¥Datos comparados con información local extraída de la base de datos del Leicestershire National Health Service Informatics System; y con datos nacionales extraídos del Health Survey for England.

CA: Circunferencia Abdominal; CBAC: Cirugía de Bypass Arterial Coronario; CV: Cardiovascular(es); DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2; EC: Enfermedad Coronaria; ECaV: Enfermedad Cardiovascular; ECeV: Enfermedad Cerebrovascular; HTA: Hipertensión Arterial; IM: Infarto del Miocardio; IMC: Índice de Masa Corporal; PCR-us: Proteína C-Reactiva ultrasensible. RCO: Resección Cuneiforme de Ovarios; SM: Síndrome Metabólico; SOPQ: Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

Las nociones fisiopatológicas vinculando al SOPQ y cada una de sus alteraciones hormonales con el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular son bien conocidas, y se cristalizan en abundante documentación epidemiológica. Sin embargo, su impacto materializado en la salud –el riesgo de ECaV– aún está mal caracterizado en la actualidad, obedeciendo a razones fundamentalmente de índole metodológica: Mientras que el SOPQ habitualmente es diagnosticado entre los 20-30 años de edad, raramente los eventos cardiovasculares suceden antes de los 50 años, estableciendo un largo período temporal que implica dificultades en el ámbito investigativo¹⁷⁶. Adicionalmente, esta disposición temporal condiciona la necesidad de evaluar a mujeres en edad menopáusica, complicando más aún el panorama. En efecto, si bien en esta edad parece haber un aumento en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, e incluso de indicadores de aterosclerosis subclínica, como calcificaciones en las arterias coronarias¹⁷⁷, las consecuencias cardiometabólicas de SOPQ en la menopausia aún están incompletamente dilucidadas, dificultando la interpretación de hallazgos en estas poblaciones¹⁷⁸.

No obstante, las dificultades en este ámbito no son sólo metodológicas: Las limitaciones del conocimiento actual también levantan interrogantes sobre los fundamentos de la génesis de ECaV en mujeres y de la salud femenina global, y se ha propuesto que en mujeres con SOPQ, factores inherentes al mismo, como la ausencia de ciclicidad endógena de estrógenos/progesterona (176) y el retardo de la menopausia¹⁷⁵ podrían contrarrestar el efecto deletéreo de las alteraciones endocrino-metabólicas, y por extensión, su impacto en el sistema cardiovascular. Estas hipótesis invariablemente marcan la necesidad de mayor profundidad y organización investigativa a futuro, no sólo en la línea epidemiológica, sino también fisiológica y molecular.

En ausencia de información concluyente, se recomienda un enfoque de actuación, donde prevalezca el cribado y detección temprana de SOPQ y alteraciones hormonales afines, al igual que conductas preventivas de ECaV y sus factores de riesgo. En este sentido, la promoción de hábitos y estilos de vida que favorezcan la salud cardiometabólica –fundamentalmente la realización de actividad física suficiente y patrones dietarios adecuados– debe proponerse como primera línea de intervención en mujeres en riesgo de estos trastornos, mientras se esclarecen otros aspectos fisiopatológicos y epidemiológicos requeridos para ampliar la comprensión de la dicotomía SOPQ-ECaV, y optimizar el manejo con alternativas terapéuticas ulteriores.

Referencias

1. Frank S. Medical Progress: Polycystic ovary syndrome. *NEJM* 1995; 333(13):853-861.
2. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(2):125-35.
3. Diamanti-Kandarakis, E, Dunaif, A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev* 2012;33(6):981-1030.
4. Wild R. Long term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update*. 2002;8(3):231-24.
5. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2038-49.
6. Reaven G. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the linchpin between obesity and cardiovascular disease. *Official J Chair Cardiometabolic Risk* 2008;1(2):3-10.
7. World Health Organization. Global status report on non-communicable disease. 2010. ISBN 978 92 4 068645 8. Disponible en línea: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf
8. Anuario de Mortalidad 2009. Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela. Disponible en línea: www.mpps.gov.ve
9. Boyle J, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome - an update. *Aust Fam Physician* 2012;41(10):752-6.
10. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005;106(1):131.
11. Dutra E, Baiocchi K, Miyazaki É, Merchán-Hamman E, Kiyomi M. Metabolic syndrome in central Brazil: Prevalence and correlates in the adult population. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2012;4:20.
12. Apridonidze T, Essah P, Luorno M, Nestle J. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1929-1935.
13. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association?. *Endocr Rev*. 2003 Jun;24(3):302-12.
14. Diamanti-Kandarakis E, Papailiou J, Palimeri S. Hyperandrogenemia: pathophysiology and its role in ovulatory dysfunction in PCOS. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3 Suppl 1:198-204.
15. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456-88.
16. Carmina E. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines. *Minerva Ginecol* 2004;56(1):1-6.
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-7.
18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4237-45.
19. Jedel E, Waern M, Gustafson D, Landén M, Eriksson E, Holm G, et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Hum Reprod* 2010;25(2):450-6.
20. Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(6):972-9.
21. Baldani DP, Skrgati L, Goldstajn MS, Zlopasa G, Ogui SK, Cani T, Piljek AN. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Croatian population. *Coll Antropol*. 2012 Dec;36(4):1413-8.
22. Sivayoganathan D, Maruthini D, Glanville JM, Balen AH. Full investigation of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) presenting to four different clinical specialties reveals significant differences and undiagnosed morbidity. *Hum Fertil (Camb)*. 2011 Dec;14(4):261-5.
23. Ozdemir S, Ozdemir M, Gökemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(2):199-204.

24. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, Janssen OE. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005;37(7):438-44.
25. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;82(3):661-5.
26. 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(6):2745-9.
27. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):48-53.
28. Pauli JM, Raja-Khan N, Wu X, Legro RS. Current perspectives of insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 2011;28(12):1445-54.
29. Karsch, F.J. Central actions of ovarian steroids in the feedback regulation of pulsatile secretion of luteinizing hormone. *Annu. Rev. Physiol* 1987;49:365.
30. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12(4):351-61.
31. Grynnerup AG, Lindhard A, Sørensen S. The role of anti-Müllerian hormone in female fertility and infertility - an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(11):1252-60.
32. Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction* 2010;139(5):825-33.
33. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol* 2002;174(1):1-5.
34. Prapas N, Karkanaki A, Prapas I, Kalogiannidis I, Katsikis I, Panidis D. Genetics of polycystic ovary syndrome.
35. Diamanti-Kandarakis E, Xyrafis X, Boutziou G, Christakou C. Pancreatic beta-cells dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Panminerva Med* 2008;50(4):315-25.
36. Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8(2):127-41.
37. Powell BL, Haddad L, Bennett A, Gharani N, Sovio U, Groves CJ, et al. Analysis of multiple data sets reveals no association between the insulin gene variable number tandem repeat element and polycystic ovary syndrome or related traits. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2988-93.
38. Goodarzi MO, Erickson S, Port SC, Jennrich RI, Korenman SG. beta-Cell function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):310-5.
39. Diamanti-Kandarakis, E, Dunaif, A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev* 2012;33(6):981-1030.
40. Reaven GM. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: the price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(1):49-62.
41. Rojas J, Bermúdez V, Leal E, Cano R, Luti Y, Acosta L. et al. Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. *AVFT* 2008;27(1):29-39.
42. Nandi A, Wang X, Accili D, Wolgemuth DJ. The effect of insulin signaling on female reproductive function independent of adiposity and hyperglycemia. *Endocrinology* 2010;151(4):1863-71.
43. Kim HH, Divall SA, Deneau RM, Wolfe A. Insulin regulation of GnRH gene expression through MAP kinase signaling pathways. *Moll Cell Endocrinol* 2005;242(1-2):42-9.
44. Wallace I, McKinley M, Bell P. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2013;78: 321-329.
45. Jammongjit M, Hammes SR. Ovarian steroids: the good, the bad, and the signals that raise them. *Cell Cycle* 2006;5(11):1178-83.
46. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(9):3110-6.
47. Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res* 2010;131:743-60.
48. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril* 2008;89(5):1039-48.
49. Drasznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85. Two sides of a coin. *Diabetes* 2006;55(8):2392-7.
50. Nestler JE. Inositolphosphoglycans (IPGs) as mediators of insulin's steroidogenic actions. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998;9(2-4):197-204.
51. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositol glycan mediators as the signal transduction system. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1998;83(6):2001-5.
52. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejias J, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. *International Journal of Reproductive Medicine*. 2014. 2014:1.
53. De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 2:S59-6.
54. Li Y, Soos TJ, Li X, Wu J, Degennaro M, Sun X, Littman DR, Birnbaum MJ, Polakiewicz RD. Protein kinase C Theta inhibits insulin signaling by phosphorylating IRS1 at Ser(1101). *J Biol Chem*. 2004;279(44):45304-7.
55. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):883-96.
56. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-718.
57. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(3):343-68.
58. Bays HE, González-Campoy JM, Henry RR, Bergman DA, Kitabchi AE, Schorr AB, et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *Int J Clin Pract* 2008;62(10):1474-1483.
59. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-1830.
60. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12),1785-1788.
61. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(15):1201-10.
62. de Maat MP, Trion A. C-reactive protein as a risk factor versus risk marker. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15(6):651-7.
63. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem*. 2009;55(2):229-38.
64. Spaczynski RZ, Arici A, Duleba AJ. Tumor necrosis factor-alpha stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod*. 1999;61(4):993-8.
65. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):347-63.
66. Adeli K, Taghbiglou C, Van Iderstine SC, Lewis GF. Mechanisms of hepatic very low-density lipoprotein overproduction in insulin resistance. *Trends Cardiovasc Med*. 2001 Jul;11(5):170-6.
67. Czech MP, Tencerova M, Pedersen DJ, Aouadi M. Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia* 2013;56(5):949-64.
68. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000;7(5):325-31.
69. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab* 2008;7(2):95-6.
70. Robert K. Semple, Alison Sleight, Peter R. Murgatroyd, Claire A. Adams, Les Bluck. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest* 2009;119(2): 315-322.
71. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(12):1051-69.
72. Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes* 1996;45 Suppl 3:S27-30.
73. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(Pt 5):1066-9.
74. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003;115(Suppl 8A):245-285.
75. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95:1073-1079
76. Grundy SM. Small LDL, Atherogenic Dyslipidemia, and the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 1997;95:1-4.
77. Patricia M Kearney, Megan Whelton, Kristi Reynolds, Paul Muntner, Paul K Whelton, Jiang He. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
78. Cheung BMY, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Current Atherosclerosis Reports* 2012;14:160-166.
79. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991;87(6):2246-52.
80. Muntzel MS, Morgan DA, Mark AL, Johnson AK.. Intracerebroventricular insulin

- produces nonuniform regional increases in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol.* 1994;267(5 Pt 2):R1350-5.
81. Muntzel MS, Morgan DA, Mark AL, Johnson AK. Intracerebroventricular insulin produces nonuniform regional increases in sympathetic nerve activity. *Am J Physiol.* 1994 Nov;267(5 Pt 2):R1350-5.
 82. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation.* 1997;96(11):4104-13.
 83. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(4):H2009-23.
 84. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo. *Circulation* 2000;101:676–681.
 85. Kim I, Moon SO, Kim SH, Kim HJ, Koh YS, Koh GY. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2001;276(10):7614-20.
 86. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000;105(3):311-20.
 87. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, Feener EP, Hein KD, Igarashi M, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (*fa/fa*) rats. *J Clin Invest.* 1999;104(4):447-57.
 88. Bender SB, McGraw AP, Jaffe IZ, Sowers JR. Mineralocorticoid Receptor-Mediated Vascular Insulin Resistance: An Early Contributor to Diabetes-Related Vascular Disease?. *Diabetes.* 2013;62(2):313-9.
 89. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation.* 2000;101(13):1539-45.
 90. Madonna R, Pandolfi A, Massaro M, Consoli A, De Caterina R. Insulin enhances vascular cell adhesion molecule-1 expression in human cultured endothelial cells through a pro-atherogenic pathway mediated by p38 mitogen-activated protein-kinase. *Diabetologia.* 2004;47(3):532-6.
 91. Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, Koh GY, Goalstone ML, Mundhekar AN, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2002;277(3):1794-9.
 92. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes.* 2004;53(11):2735-40.
 93. Bermúdez V, Bermúdez F, Acosta G, Acosta A, Añez J, Andara C, et al. Molecular mechanisms of Endothelial Dysfunction: from the nitric oxide synthesis to ADMA inhibition. *Rev Latinoamericana Hipertensión.* 2007;2(3):84-88.
 94. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(6):472-82.
 95. Brands MW, Harrison DL, Keen HL, Gardner A, Shek EW, Hall JE. Insulin-induced hypertension in rats depends on an intact renin-angiotensin system. *Hypertension.* 1997;29(4):1014-9.
 96. Tiago G, Araújo, Alexandre G, Oliveira, and Mario J. A. Saad. Insulin-Resistance-Associated Compensatory Mechanisms of Pancreatic Beta Cells: A Current Opinion. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:146
 97. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(1):102-10.
 98. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, Lee JM, Ahn YB, Song KH, et al. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2300-8.
 99. Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarroukia B, Hagmana D, Fontésa G. Glucolipotoxicity of the Pancreatic Beta Cell. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(3):289-298.
 100. Paolisso G, Gambardella A, Amato L, Tortoriello R, D'Amore A, Varrichio M, et al. Opposite effects of short- and long-term fatty acid infusion on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetologia* 1995;38:1295-1299.
 101. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:42-61.
 102. Jacqueminet S, Briaud I, Rouault C, Reach G, Poitout V. Inhibition of insulin gene expression by long-term exposure of pancreatic beta-cells to palmitate is dependent upon the presence of a stimulatory glucose concentration. *Metabolism* 2000;49:532-536.
 103. El-Aassaad W, Buteau J, Peyot ML, Nolan C, Roduit R, Hardy S, et al. Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death. *Endocrinology* 2003;144:4154-4163.
 104. Cnop M, Welsh N, Jonas JC, Jörns A, Lenzen S, Eizirik DL. Mechanisms of Pancreatic Cell Death in Type 1 and Type 2 Diabetes Many Differences, Few Similarities. *Diabetes.* 2005;54 Suppl 2:S97-107.
 105. García-Ruiz C, Colell A, Mari M, Morales A, Fernández-Checa JC. Direct effect of ceramide on the mitochondrial electron transport chain leads to generation of reactive oxygen species. Role of mitochondrial glutathione. *J Biol Chem.* 1997;272(17):11369-77.
 106. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in β cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* 2003;52:581-587.
 107. Kaufman RJ. Beta-cell failure, stress, and type 2 diabetes. *NEMJ.* 2011;365(20):1931-3.
 108. Luciani DS, Gwiazda KS, Yang TL, Kalyniak TB, Bychkivska Y, Frey MH, et al. Roles of IP3R and RyR Ca²⁺ channels in endoplasmic reticulum stress and beta-cell death. *Diabetes* 2009;58:422-432.
 109. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension.* 2007;49(6):1442-7.
 110. Cheng-Chia Wu and Michal Laniado Schwartzman. The role of 20-HETE in Androgen-mediated hypertension. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2011;96(1-4): 45-53. The Role of 20-HETE in Androgen-Mediated Hypertension
 111. Singh H, Cheng J, Deng H, Kemp R, Ishizuka T, Nasjletti A, et al. Vascular Cytochrome P450 4A Expression and 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid Synthesis Contribute to Endothelial Dysfunction in Androgen-Induced Hypertension. *Hypertension.* 2007;50:123-9.
 112. Wu CC, Cheng J, Zhang FF, Gotlinger KH, Kelkar M, Zhang Y, et al. Androgen-Dependent Hypertension Is Mediated by 20-Hydroxy-5,8,11,14-Eicosatetraenoic Acid-Induced Vascular Dysfunction: Role of Inhibitor of κ B Kinase. *Hypertension.* 2011;57:788-94.
 113. Lovejoy JC, Bray GA, Bourgeois MO, Macchiavelli R, Rood JC, Greeson C, et al. Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2198-203.
 114. Allemand M, Asmann Y, Klaus K, Nair K. An model for PCOS related insulin resistance: the effects of testosterone on phosphorylation of intracellular insulin signaling proteins in rat skeletal muscle primary culture. *Fertil Steril.* 2005;84 (Suppl 1):S30-31.
 115. Corbould A. Chronic testosterone treatment induces selective insulin resistance in subcutaneous adipocytes of women. *J Endocrinol.* 2007;192(3):585-94.
 116. Ni RM, Mo Y, Chen X, Zhong J, Liu W, Yang D. Low prevalence of the metabolic syndrome but high occurrence of various metabolic disorders in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):411-8.
 117. Agarwal N, Rice SP, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M, et al. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):722-30.
 118. E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: Influence of the diet. *Hum Reprod.* 2003;18:2289-93.
 119. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2740-6.
 120. Chen MJ, Chen CD, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang WS, et al. High serum dehydroepiandrosterone sulfate is associated with phenotypic acne and a reduced risk of abdominal obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2011;26(1):227-34.
 121. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gómez Pérez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res.* 2001;42(8):1298-307.
 122. Friedrich N, Thuesen B, Jørgensen T, Juul A, Spielhagen C, Wallaschofski H, et al. The association between IGF-I and insulin resistance: a general population study in Danish adults. *Diabetes Care.* 2012;35(4):768-73.
 123. Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(11):2191-8.
 124. Friedrich N, Thuesen B, Jørgensen T, Juul A, Spielhagen C, Wallaschofski H, et al. The association between IGF-I and insulin resistance: a general population study in Danish adults. *Diabetes Care.* 2012;35(4):768-73.
 125. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, et al. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res.* 2005;37(7):438-44
 126. Miranda JJ, Herrero VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P, Pichardo R et al. Major Cardiovascular Risk Factors in Latin America: A comparison with the United States: The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLoS One.* 2013;8(1): e54056.
 127. Bermúdez V, Pacheco M, Rojas J, Córdova E, Velázquez R, Carrilo D, et al. Epidemiologic Behavior of Obesity in the Maracaibo City Metabolic Syndrome

- Prevalence Study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35392.
128. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med*. 2008;121(1):58-65.
 129. WHO; Global health observatory. Obesity: Situatuion and trends. Disponible en Linea: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/.
 130. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1357-63.
 131. Romero CX, Romero TE, Shlay JC, Ogden LG, Dabelea D. Changing trends in the prevalence and disparities of obesity and other cardiovascular disease risk factors in three racial/ethnic groups of USA adults. *Adv Prev Med*. 2012;172423
 132. Daviglius ML, Talavera GA, Avilés-Santa ML, Allison M, Cai J, Criqui MH, et al. Prevalence of major cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases among Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds in the United States. *JAMA*. 2012;308(17):1775-84.
 133. Yoon SS, Ostchega Y, Louis T. Recent Trends in the Prevalence of High Blood Pressure and its Treatment and Control, 1999–2008. *NCHS Data Brief* 2010; 48:1-8.
 134. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1276-84.
 135. Ford E., Li C., Zhap G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *Journal of Diabetes*. 2010;2:180-193.
 136. Legro RS, Kunselman 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(1):165-9.
 137. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk in PCOS. *Curr Diab Rep*. 2007;7(1):66-73.
 138. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reproduction* 2001; 16 (6): 1086-1091.
 139. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med*. 2001 Dec 1;111(8):607-13.
 140. Corbould, A. Chronic testosterone treatment induces selective insulin resistance in subcutaneous adipocytes of women. *J Endocrinol*. 2007 Mar;192(3):585-594.
 141. Luque-Ramírez M, Martí D, Fernández-Durán E, Alpañés M, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Office Blood Pressure, Ambulatory Blood Pressure Monitoring, and Echocardiographic Abnormalities in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Role of Obesity and Androgen Excess. *Hypertension*. 2014 Mar;63(3):624-9
 142. Castelo-Branco C, Steinvarcel F, Osorio A, Ros C, Balasch J. Atherogenic metabolic profile in PCOS patients: role of obesity and hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(10):736-42.
 143. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: Influence of the diet. *Hum Reprod*. 2003;18:2289-93.
 144. Kiddy DS, Hamilton Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36:105-111.
 145. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003;18:1928-1932.
 146. Huber Buchholz MM, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1470-1474.
 147. Costa EC, Sá JC, Soares EM, Lemos TM, Maranhão TM, Azevedo GD. Evaluation of cardiovascular risk by the LAP index in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(7):630-5.
 148. Kirchengas S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2011;16(6):1255-60.
 149. Dhindsa G, Bhatia R, Dhindsa M, Bhatia V. Insulin resistance, insulin sensitization and inflammation in polycystic ovarian syndrome. *J Postgrad Med*. 2004 Apr-Jun;50(2):140-4.
 150. Victor VM, Rocha M, Bañuls C, Alvarez A, de Pablo C, Sanchez-Serrano M, et al. Induction of Oxidative Stress and Human Leukocyte/Endothelial Cell Interactions in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):3115-22.
 151. Atabekoglu CS, Sönmez M, Özmen B, Yarıç A, Akbiyik F, Taçı T, et al. Increased monocyte chemoattractant protein-1 levels indicating early vascular damage in lean young PCOS patients. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):295-7.
 152. Battaglia C, Battaglia B, Mancini F, Paradisi R, Fabbri R, Venturoli S. Ultrasonographic extended-view technique for evaluation of abdominal fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Jun;90(6):600-8.
 153. Guleria AK, Syal SK, Kapoor A, Kumar S, Tiwari P, Dabadghao P. Cardiovascular disease risk in young Indian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jan;30(1):26-9
 154. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2006 Mar;29(3):270-80.
 155. Sharpless, JL. Polycystic Ovary Syndrome and the Metabolic Syndrome. *Clinical Diabetes*. 2003 Oct;4:154-161.
 156. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999;22(1):141-6.
 157. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers*. 2009;26(4):163-70.
 158. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2160-5.
 159. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1093-9.
 160. Oh JY, Lee JA, Lee H, Oh JY, Sung YA, Chung H. Serum C-Reactive Protein Levels in Normal-Weight Polycystic Ovary Syndrome. *Korean J Intern Med*. 2009;24(4):350-355.
 161. Velija-Asimi Z. C-reactive protein in obese PCOS women and the effect of metformin therapy. *Bosn J Basic Med Sci*. 2007;7(1):90-3.
 162. Badawy A, State O, El Gawad SSH, El Aziz OA. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: the missed link. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;131(1):68-72.
 163. Giallauria F, Orio F, Palomba S, Lombardi G, Colao A, Vigorito C. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(10):987-92.
 164. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):112-26
 165. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(7):581-6.
 166. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(5):595-600.
 167. Iftikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, St Sauver J, Brown RD Jr, Cha S, et al. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med*. 2012;70(2):74-80.
 168. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2013-7.
 169. Wang ET, Cirillo PM, Vittinghoff E, Bibbins-Domingo K, Cohn BA, Cedars MI. Menstrual irregularity and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E114-8.
 170. Mani H, Levy MJ, Davies MJ, Morris DH, Gray LJ, Bankart J, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):926-34.
 171. Lunde O, Tanbo T. Polycystic ovary syndrome: a follow-up study on diabetes mellitus, cardiovascular disease and malignancy 15-25 years after ovarian wedge resection. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(12):704-9.
 172. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová 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(4):785-9.
 173. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3794-803.
 174. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(4):495-500.
 175. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Early ovarian ageing: are women with polycystic ovaries protected?. *Hum Reprod*. 2004;19(10):2175-9.
 176. Fauser BC, Bouchard P. Uncertainty remains in women with PCOS regarding the increased incidence of cardiovascular disease later in life, despite the indisputable presence of multiple cardiovascular risk factors at a young age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3675-7.
 177. Talbott EO, Zborowski J, Rager J, Stragand JR. Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):453-62.