

Evaluación de las alteraciones lipídicas en el síndrome de ovarios poliquísticos y su relación con la resistencia a la insulina

Assessment of the lipid alterations in polycystic ovaries syndrome and its relation to insulin-resistance

Yudit García García^I; Gilda Monteagudo Peña^{II}; Rubén S. Padrón Durán^{III}; Roberto González Suárez^{IV}

^I Especialista de I Grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vasculare (INACV). Ciudad de La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de II Grado en Endocrinología. Máster en Salud Reproductiva. Profesora Auxiliar. Investigadora Agregada. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Ciudad de La Habana, Cuba.

^{III} Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Titular y Consultante. Investigador Titular. INEN. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{IV} Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Bioquímica. Profesor e Investigador Titular. INEN. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el síndrome de ovarios poliquísticos excede el eje reproductivo por su frecuente asociación con alteraciones metabólicas y cardiovasculares.

OBJETIVO: basado en lo anterior se realizó un estudio descriptivo transversal para determinar la frecuencia y las características de las alteraciones lipídicas en un grupo de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y su relación con las alteraciones en la sensibilidad a la insulina.

MÉTODOS: se estudiaron 23 mujeres según los criterios de la *Androgen Excess Society*, se realizaron determinaciones hormonales y lipídicas así como glucemia e insulinemia en ayunas para evaluar sensibilidad a la insulina.

RESULTADOS: 95,6 % de las pacientes presentaron dislipidemia. La disminución de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y apolipoproteínas (Apo) A-I fueron las alteraciones lipídicas más frecuentes (91,3 y 87,0 %, respectivamente) mientras que el aumento de los triglicéridos (Tg) y del colesterol total (Ct) fueron infrecuentes (13 y 4,3 %, respectivamente). Los índices lipídicos calculados: *Tg/cHDL*, *Ct/cHDL*, *cHDL/cLDL* y *Apo B/A-I* tuvieron valores medios superiores en las mujeres con insulinoresistencia, el índice *Apo B/A-I* fue el que mostró mayor

diferencia en mujeres con insulinoresistencia y sin esta.

CONCLUSIÓN: la frecuencia de las alteraciones lipídicas en las mujeres estudiadas fue alta pero no todas se relacionan con la insulinoresistencia, lo cual sugiere que en la expresión del síndrome de ovarios poliquísticos podrían intervenir múltiples factores metabólicos y hormonales.

Palabras clave: síndrome de ovarios poliquísticos, dislipidemia, insulinoresistencia, índices lipídicos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: the polycystic ovaries syndrome to exceed the reproductive axis due to its frequent association with metabolic and cardiovascular alterations.

OBJECTIVE: based on above mentioned a cross-sectional and descriptive study was conducted to determine the frequency and the characteristic of lipid alterations in a group of women diagnosed with polycystic ovaries and its relation to alterations in insulin-sensitivity.

METHODS: twenty three women were studied according to Androgen Excess Society criteria, hormonal and lipid determinations were made as well as fasting glycemia and insulinemia to assess the insulin-sensitivity.

RESULTS: the 95,6% of patients presenting with dyslipidemia. The more frequent lipid alterations were a decrease of the high density lipoproteins (cHDL) and apolipoproteins (Apo) (91,3 and 87,0 %, respectively) whereas the increase of triglycerides (Tg) and the total cholesterol (tC) were infrequent (13 and 4,3 %, respectively). The estimated lipid rates: *Tg/cHDL*, *Ct/cHDL*, *cHDL/cLDL* and *Apo B/A-I* had higher mean values in women with insulin-resistance; the *Apo B/A-I* rate had the greater difference in women with insulin-resistance and without it.

CONCLUSION: the lipid alterations frequency in study women suggest that in expression of polycystic ovaries syndrome could be involved many metabolic and hormonal factors.

Key words: polycystic ovaries syndrome, dyslipidemia, insulin-resistance, lipid rates.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) se considera la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva; su habitual asociación con alteraciones metabólicas y cardiovasculares ha generado múltiples reportes en la literatura actual.^{1,2} Se ha evidenciado un patrón aterogénico caracterizado por aumento de los triglicéridos (Tg), disminución de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y aumento de las de baja densidad (cLDL) pequeñas y densas; sin embargo, las publicaciones ofrecen datos contradictorios sobre su relación con el resto de los componentes del síndrome.³⁻⁵ La introducción de las estimaciones de las apolipoproteínas (Apo) B y A-I abren un camino en la evaluación del riesgo cardiovascular, catalogado como superior a los resultados de las determinaciones lipídicas convencionales;⁶⁻⁸ no obstante, han sido poco estudiadas en mujeres con SOP, por lo que no está claramente definido su relación con los andrógenos. Se ha sugerido que algunos podrían tener efectos beneficiosos mientras que otros podrían ser perjudiciales.^{9,10} Por ello los autores se propusieron determinar la frecuencia de

las alteraciones lipídicas en mujeres con SOP y su relación con las alteraciones en la sensibilidad a la insulina.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico transversal en 23 mujeres con SOP, que fueron seleccionadas de la base de datos de una investigación previa con mujeres hirsutas en edad reproductiva entre 18 y 40 años, de las cuales se conocía el índice de masa corporal (IMC). Se emplearon los criterios diagnósticos recomendados por la *Androgen Excess Society* (AES).¹¹

Se realizaron determinaciones hormonales (testosterona total, androstenediona (adiona), 17 hidroxiprogestero, dehidroepiandrosterona y su sulfato (DHEA y DHEAs), hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), prolactina (Prl)), así como insulinemia y glucemia en ayunas a través del método radioinmunoanálisis (RIA) y glucosa-oxidasa, respectivamente. Las fracciones lipídicas estudiadas fueron: colesterol total (Ct), Tg, cHDL, cLDL y Apo A-I, A-II y B a través de métodos enzimáticos específicos, métodos de precipitación e inmunturbidimétricos. Se calcularon los índices siguientes:^{12,13} $Tg/cHDL$, $Ct/cHDL$, $cLDL/cHDL$, $Apo B/Apo A-I$ y $Ct/Apo B$. La resistencia a la insulina (RI) fue estimada a través del índice HOMA IR $\geq 3,22$.¹⁴ Los resultados se informaron de acuerdo con el sistema internacional de unidades, excepto los índices derivados del modelo homeostático, los que se calcularon tal como proponen sus autores.

Para el análisis de los datos se utilizaron frecuencias, proporciones (%), rangos, medias, desviaciones estándar, medianas y rango intercuartil. Se realizaron análisis bivariados mediante la prueba t de Student y prueba U de Mann y Withney. El análisis se efectuó con el paquete estadístico SPSS y en todos los casos se consideró un nivel de significación de $\alpha = 0,05$.

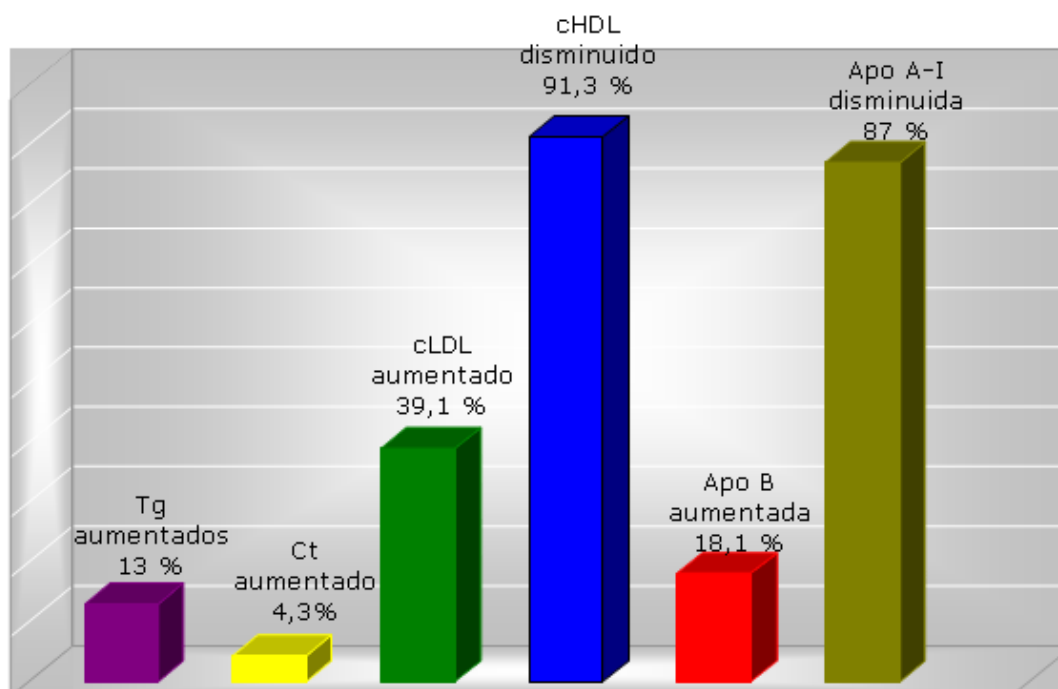
RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la distribución general de algunos de los factores estudiados que pudieran tener cierta influencia en los resultados. El 95,7 % (22 pacientes) tenía alteraciones lipídicas, en 69,6 % se pudo constatar hiperandrogenismo (HA) bioquímico y solo 26 % (6 mujeres) tuvo exceso del peso corporal. Se estimó la presencia de RI en 65 % de los casos (15 pacientes).

Tabla 1. Frecuencia de las alteraciones asociadas con el síndrome de ovarios poliquísticos

Variables	Frecuencia N=23	%
Hiperandrogenismo bioquímico	16	69,6
Sobrepeso/obesidad	6	26
Dislipidemia	22	95,7
Resistencia a la insulina	15	65

La disminución del cHDL y de las Apo A-I fueron las alteraciones lipídicas más frecuentes (91,3 y 87 %, respectivamente), seguidas por el aumento del cLDL en 39 % de las pacientes estudiadas (Fig).



Tg: triglicéridos, Ct: colesterol total, cHDL: lipoproteínas de alta densidad, cLDL: lipoproteínas baja densidad, Apo B y Apo A-I: apolipoproteínas B y A-I.

Fig. Frecuencia de las alteraciones lipídicas.

Las pacientes con RI tuvieron un patrón lipídico más desfavorable a expensas del aumento del cLDL, de las Apo B y disminución de las Apo A-I que el resto de las mujeres. Para el cHDL no se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos, sin embargo, las concentraciones de Apo A-I fueron significativamente menores en las insulinorresistentes. Los valores de Apo B y cLDL fueron superiores en las integrantes de ese grupo y en ambos casos la diferencia resultó significativa (tabla 2).

Tabla 2. Valores medios* de las determinaciones lipídicas según grupos de estudio

Lípidos	Mujeres con sensibilidad a la insulina normal N=8	Mujeres con resistencia a la insulina N=15	Total N=23	Valor p**
Colesterol total	3,64 ± 0,96	4,17 ± 0,92	3,84 ± 0,99	0,14
Triglicéridos	0,66 ± 0,67	1,07 ± 0,56	0,98 ± 0,76	0,11
cHDL	0,94 ± 0,22	0,88 ± 0,34	0,91 ± 0,28	0,44
cLDL	2,92 ± 0,76	3,72 ± 1,07	3,24 ± 1,16	0,02
Apo A-I	93,00 ± 22,50	53,50 ± 28,75	66,50 ± 45,75	0,02
Apo A-II	29,50 ± 18,50	29,50 ± 10,00	29,50 ± 10,00	0,81
Apo B	52,00 ± 18,25	68,00 ± 23,50	60,50 ± 24,00	0,01

*: mediana ± rango intercuartil, **: prueba U de Mann y Whitney

Todos los índices lipídicos tuvieron valores promedios mayores en las mujeres insulinoresistentes, excepto el índice *Ct/Apo B* que fue similar en ambos grupos (tabla 3). La diferencia entre ellos resultó estadísticamente significativa para los índices *Apo B/Apo A-I* y el *cLDL/cHDL*, sobre todo a expensas del primero (p= 0,006).

Tabla 3. Índices lipídicos según grupos de estudio

Índices	Mujeres con sensibilidad a la insulina normal N=8	Mujeres con resistencia a la insulina N=15	Total N=23	Valor p**
Tg/cHDL	0,91 ± 0,57	1,24 ± 0,42	1,12 ± 0,49	0,06
Ct/cHDL	3,79 ± 0,77	4,54 ± 1,60	4,27 ± 1,38	0,11
cLDL/cHDL	3,01 ± 0,64	4,10 ± 1,64	3,70 ± 1,44	0,04
Apo B/Apo A-I	0,60 ± 0,22	1,33 ± 0,72	1,06 ± 0,68	0,006
Ct/Apo B	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,07	0,07 ± 0,05	0,42

*: media ± desviación estándar, **: prueba t de Student para muestras independientes, Tg: triglicéridos, Ct: colesterol total, cHDL: lipoproteínas de alta densidad, cLDL: lipoproteínas de baja densidad, Apo: apolipoproteína.

DISCUSIÓN

Las alteraciones metabólicas presentes en mujeres con SOP constituyen un aspecto importante que ha adquirido gran relevancia en el momento actual. Se ha sugerido que este síndrome, por su frecuente asociación con la RI, debiera tener el patrón lipídico característico del síndrome de insulinoresistencia (SIR) (aumento de los Tg y disminución de las cHDL) y a pesar de no haberse comprobado en todos los estudios, se acepta que estas mujeres tienen una alta frecuencia (70 y 90 %) de alteraciones lipídicas que conforman un patrón aterogénico, tengan o no asociados otros factores que pudieran explicarlo, como RI, obesidad e HA bioquímico con efectos independientes e interrelacionados en los lípidos, lo cual coincide con nuestros resultados.^{3-5,9,15-17}

El aumento del Ct y del cLDL se consideran hallazgos menos frecuentes en mujeres con SOP; solo en investigaciones que han determinado las subfracciones del cLDL se ha evidenciado un aumento de las de clase III y IV, reconocidas como pequeñas y densas, más fácilmente oxidables y por tanto más aterogénicas.^{4,17}

Las apolipoproteínas B y A-I son las principales proteínas estructurales de las lipoproteínas aterogénicas y de las partículas de las cHDL, respectivamente. Aunque estas apolipoproteínas no se consideran un factor de riesgo por sí mismas, el índice derivado de estas se ha propuesto como un predictor de evento cardiovascular mejor que las partículas convencionales de forma aislada, lo cual pudo evidenciarse a partir de los estudios poblacionales AMORIS, INTERHEART y EPIC-Norfolk.⁶⁻⁸ Sin embargo, existen pocos estudios que hayan analizado estos índices en mujeres con SOP y los resultados reportados no son homogéneos, así por ejemplo, *Legro RS*,¹⁸ *Yilmaz M*¹⁹ y *Demirel F*²⁰ hallaron una disminución de las concentraciones de Apo A-I, mientras que *Macut D*²¹ y *Dejager S*²² no evidenciaron diferencias en estas ni en las Apo B.

El índice *Apo B/A-I* está asociado con la RI en personas no diabéticas, independientemente de la presencia de factores de riesgo tradicionales.²³ *Vankenburg O* y otros³ reportaron un incremento del índice *Apo B/A-I* en mujeres con SOP, el cual resultó de la disminución de las Apo A-I porque no hubo diferencias significativas en las Apo B. De manera similar, en el presente trabajo se evidenció el índice *Apo B/A-I* como el de mayor asociación con la RI.

Con respecto a los que relacionan las fracciones lipídicas convencionales, el índice *Tg/cHDL* se ha correlacionado con la RI en jóvenes con sobrepeso corporal,¹² así como en mujeres con SOP.²⁴ En el presente estudio las pacientes con RI tuvieron valores mayores en este índice pero sin diferencias significativas con el resto de las mujeres.

La disminución de las cHDL y de las Apo A-I fueron las alteraciones lipídicas más frecuentes en las mujeres estudiadas, mientras que las fracciones lipídicas convencionales (Ct y Tg) se hallaron aumentadas en muy pocas pacientes. Esto sugiere que en el SOP pueden presentarse variadas formas de dislipidemia, así por ejemplo, *Berneis K* y otros,¹⁷ reportaron alteraciones en las lipoproteínas en un tercio de las mujeres con este síndrome que tenían un patrón lipídico normal.

Estas alteraciones lipídicas unidas a otros factores de riesgo que con frecuencia coexisten en el SOP aumentan el riesgo cardiovascular de estas mujeres, sin embargo, no está bien definida la evolución de estos trastornos a mediano y largo plazo, ni la mortalidad por enfermedad cardiovascular; no obstante, sí creemos que la intervención temprana en estas pacientes jóvenes tendría un impacto positivo en la disminución del riesgo cardiovascular al cual están sometidas.^{2,25,26} En conclusión, las mujeres con SOP estudiadas tuvieron una frecuencia elevada de alteraciones lipídicas pero no todas estas se relacionan con la insulinoresistencia, lo cual

sugiere que en la expresión del SOP podrían intervenir múltiples factores metabólicos y hormonales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barber TM, Wass J, Mc Carthy M, Frank S. Metabolic characteristics of women with polycystics ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2006;66:513-7.
2. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman A, Selby J, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosis polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1357-63.
3. Valkenburg O, Steegers-Theunissen R, Smedts H, Dallinga-Thie GM, Fauser B, Westerveld EH, et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:470-6.
4. Berneis K, Rizzo M, Lazzaroni V, Fruzzetti F, Carmina E. Atherogenic lipoprotein phenotype and low- density lipoproteins size and subclasses in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:186-9.
5. Essah PA, Nestler JE, Carmina E. Differences in dyslipidemia between American and Italian women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2008;3:35-41.
6. Van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El Harchaoui K, Stroes ES, Sandhu Wareham NJ, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment in a case control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med*. 2007;146:640-8.
7. Walldius G, Astveit AH, Jungnen I. Stroke mortality and the APO B/ APO A-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Int Med*. 2006;259:259-66.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans A, Avezum A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
9. Pinwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoproteins subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:447-53.
10. Barber TM, Golding ST, Alvey CH, Wass JA, Karpe F, Franks S, et al. Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2008;93:999-1004.
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar- Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for definig polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4237-45.

12. Hannon TS, Bacha F, Lee SJ, Janosky J, Arslanian SA. Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. *Pediatr Diabetes*. 2006;7:260-6.
13. Jellinger PS, Dickey RA, Ganda OP, Mehta AE, Nguyen TT, Helena W, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Atherogenesis 2002 Amended Version. *Endocr Pract*. 2000;6:162-213.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
15. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18:280-5.
16. Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, Pepe I, Di Fede G, Rini GB, et al. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Hum Reprod*. 2009;24:2286-92.
17. Berneis K, Rizzo M, Hersberger M, Rini GB, Di Fede G, Pepe I, et al. Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract*. 2009;63:56-62.
18. Legro RS, Blanche P, Krauss RM, Lobo RA. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril*. 1999;72:990-5.
19. Yilmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoc A, Sancak B, Toruner F, et al. Levels of lipoprotein and homocysteine in nonobese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2005;20:258-63.
20. Demirel F, Bideci A, Cinaz P, Camurdan MO, Bibera AY, Yesilkaya E, et al. Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric dimethyl arginine levels and their relationship with dyslipidemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:129-34.
21. Macut D, Damjanovi S, Panidis D, Spanos N, Glii B, Petakov M, et al. Oxidized low-density lipoprotein concentration- early marker of an altered lipid metabolism in young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:131-6.
22. Dejager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, Federspiel MC, Beucler I, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:455-62.
23. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Walldius G, Hamsten A, et al. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. *Eur Heart J*. 2007;28:2563-4.
24. Roa Barrios M, Arata-Bellabarba G, Valeri L, Velázquez-Maldonado E. Relationship between the triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol ratio,

insulin resistance index and cardiometabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:59-65.

25. Azziz R. How prevalent is metabolic síndrome in women with polycystic ovary síndrome. *Nat Clin Endocrinol Metab.* 2006;2:132-3.

26. Talbott EO, Zborowskii JV, Boudraux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2004;56:27-39.

Recibido: 7 de enero de 2010.

Aprobado: 4 de abril de 2010.

Dra. *Yudit García García*. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV). Calzada del Cerro No. 1551 esq. Domínguez. CP 12000. Cerro. Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: ygarcia@infomed.sld.cu