

Enfermedad cardiovascular subclínica en familiares de mujeres con síndrome de ovario poliquístico y su asociación con la resistencia a la insulina

Subclinical Cardiovascular Disease in Relatives of Women with Polycystic Ovary Syndrome and its Association with Insulin Resistance

Gisel Ovies Carballo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Sheila Hechavarría Pouymiró¹ <https://orcid.org/0000-0002-9974-9876>

Emma Alonso Domínguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2289-0345>

Damaris Hernández Veliz¹ <https://orcid.org/0000-0001-6182-487X>

Gilda Monteagudo Peña¹ <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

¹Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: govies@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Se ha demostrado que los familiares de mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular, tales como la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Por ende, estas personas presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Objetivo: Determinar la frecuencia de enfermedad cardiovascular subclínica en familiares de primer grado de mujeres con y sin síndrome de ovario poliquístico y su relación con la resistencia a la insulina.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal en 36 familiares de primer grado de mujeres con el síndrome de ovario poliquístico e igual cantidad en familiares de mujeres sin la enfermedad. Ninguno de los miembros de ambos grupos tenía antecedentes de diabetes mellitus, prediabetes, dislipidemia e hipertensión arterial, ni obesidad. Para llevar a cabo la comparación de los resultados de las pruebas realizadas fueron pareados a razón de 1:1, por edad \pm 5 años, parentesco, sexo e índice de masa corporal.

Resultados: Con enfermedad cardiovascular subclínica hubo 21 familiares, 15 del grupo de estudio (71,4 %) y del grupo control el 28,6 %, ($p < 0,05$). De la totalidad de familiares del grupo de estudio, con resistencia a la insulina el 65,0

% presentó enfermedad cardiovascular subclínica. En el grupo control, ninguno de los pacientes con insulinemia en ayunas normal tuvo enfermedad cardiovascular subclínica.

Conclusiones: La enfermedad cardiovascular subclínica es más frecuente en los familiares de mujeres con síndrome de ovario poliquístico y la resistencia a la insulina se asocia de forma significativa a este padecimiento en ambos grupos.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; enfermedad cardiovascular subclínica; familiares de primer grado.

ABSTRACT

Introduction: Relatives of women with polycystic ovary syndrome have been show to present a higher frequency of cardiovascular risk factors, such as insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and arterial hypertension. Therefore, these people have a higher risk for developing cardiovascular disease.

Objective: To determine the frequency of subclinical cardiovascular disease in first-degree relatives of women with and without polycystic ovary syndrome and its relationship with insulin resistance.

Methods: A cross-sectional and descriptive study was carried out with 36 first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome and with the same number of relatives of women without the disease. None of the members of both groups had a history of diabetes mellitus, prediabetes, dyslipidemia, high blood pressure, or obesity. To carry out the comparison of the results of the tests carried out, they were matched at a 1: 1 ratio, by age ± 5 years, relationship, sex and body mass index.

Results: There were 21 relatives with subclinical cardiovascular disease, 71.4% of which belonged to the study group, why 28.6% belonged to the control group ($P < 0.05$). Of the total family members of the study group, with insulin resistance, 65.0% had subclinical cardiovascular disease. In the control group, with normal fasting insulinemia, none has subclinical cardiovascular disease.

Conclusions: Subclinical cardiovascular disease is more frequent in the relatives of women with polycystic ovary syndrome, while insulin resistance is significantly associated with this condition in both groups.

Keywords: polycystic ovary syndrome; subclinical cardiovascular disease; first-degree relatives.

Recibido 21/02/2021

Aprobado: 06/10/2021

Introducción

Se ha demostrado que los familiares de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), tienen mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovasculares, tales como la resistencia a la insulina (RI), la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la dislipidemia y la hipertensión arterial (HTA).^(1,2,3,4,5) Por ende, estas personas tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Hasta hace pocas décadas, el enfoque de la enfermedad aterosclerótica estaba centrado en el diagnóstico tardío de una enfermedad ya avanzada, a partir del grado de significación obstructiva de las lesiones arteriales a través de los hallazgos obtenidos en la historia clínica (sintomática), de los resultados de la aplicación de pruebas funcionales (ergometría, perfusión miocárdica y ecoestrés) y anatómicas (angiografía, tomografía). Sin embargo, la historia natural de la enfermedad aterosclerótica comprende un largo periodo silente, asintomático o preclínico. Esa condición, llamada enfermedad aterosclerótica subclínica (EAS), es altamente prevalente en la población adulta en general. Puede permanecer clínicamente indetectable a lo largo de la vida y se ha asociado a la morbilidad cardiovascular.⁽⁶⁾

Intervenir en la fase preclínica es crucial para prevenir eventos cardiovasculares. De aquí la importancia de contar con métodos diagnósticos que permitan evaluar la enfermedad en estadios tempranos a partir de la identificación de una serie de hallazgos anatómicos, funcionales o serológicos, conocidos con el nombre de marcadores de EAS.⁽⁶⁾

En cuanto a la frecuencia de la enfermedad cardiovascular en familiares de mujeres con SOP los estudios son escasos. *Cheang K* y otros,⁽⁷⁾ identificaron que acontecen más eventos cardiovasculares en las madres de mujeres con SOP que en las de mujeres sin el síndrome, incluso a edades más tempranas.

Recientemente en el Instituto de Endocrinología (INEN) se culminó un estudio en mujeres familiares de primer y segundo grado de pacientes con SOP que demostró una frecuencia significativamente elevada de dislipidemia y trastornos del metabolismo de los carbohidratos en estas.⁽⁸⁾ Sin embargo, no se han encontrado estudios que hayan evaluado la frecuencia de enfermedad cardiovascular en etapa subclínica en estas personas en Cuba. Por tal motivo, el colectivo de autores llevó a cabo la realización de esta investigación, con el objetivo de determinar la frecuencia de enfermedad cardiovascular subclínica en familiares de primer grado de mujeres con y sin SOP y su relación con la RI.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en 36 familiares de primer grado (F1G) de mujeres con SOP (grupo de estudio), según los criterios de Rotterdam,⁽⁹⁾ y en 36 familiares de mujeres sin la enfermedad (grupo control). Se llevó a cabo en el INEN, en el periodo de enero de 2018 a febrero de 2020. Ninguno de los familiares estudiados de ambos grupos tenía antecedentes conocidos de DM2, prediabetes, dislipidemia, HTA ni obesidad, según índice de masa corporal (IMC) (≥ 30 kg/m²). Los F1G de ambos grupos fueron pareados a razón de 1:1, por edad, tipo de parentesco, sexo e IMC. Se les realizó un examen físico que incluyó el peso, la talla y la tensión arterial para descartar HTA en el momento de la inclusión.

Además, se les indicó una ecografía doppler para medir el grosor de la capa íntima-media carotídea, un ecocardiograma, una insulinemia basal y la prueba de tolerancia a la glucosa oral de dos h (PTGo 2h) para medir la glucemia. Se calculó el índice HOMA-IR [glucemia en ayunas (mmol/L) x insulinemia basal (μ mol/l)/22,5] para determinar la resistencia a la insulina ($\geq 2,6$). Se consideró criterio de enfermedad cardiovascular subclínica (ECVS) según el doppler carotídeo (engrosamiento del complejo íntima-media de la carótida $\geq 0,9$ mm). Según el ecocardiograma, se consideró la presencia de signos de disfunción diastólica, hipertrofia ventricular izquierda y/o grasa epicárdica. Para definir la existencia de esta enfermedad se consideró la evidencia de al menos dos alteraciones descritas por medios diagnósticos (ecocardiograma, doppler carotídeo) en pacientes asintomáticos.

Se determinaron las distribuciones de frecuencia de las variables cualitativas. Se llevó a cabo un análisis bivariado para determinar la asociación de la ECVS con la RI. Se utilizó la prueba Chi cuadrado para evaluar la significación estadística. En caso de no cumplirse los criterios para la aplicación (más del 20 % de las frecuencias esperadas < 5), se aplicó la prueba de probabilidades exactas de Fisher. Se realizó un análisis de regresión logística binaria considerando la presencia de la enfermedad cardiovascular subclínica como variable de respuesta y la presencia de antecedente familiar de SOP como posible predictora. También, se incluyó en el modelo como variables a controlar la resistencia a la insulina.

Resultados

La tabla 1 muestra la frecuencia de familiares de ambos grupos a los que se les detectó algún signo de enfermedad cardiovascular subclínica.

Tabla 1 - Variables relacionadas con la enfermedad cardiovascular subclínica en familiares de mujeres con y sin SOP

Variables	Familiares de mujeres con SOP N = 36		Familiares de mujeres sin SOP N = 36		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Disfunción diastólica	10	76,9	3	23,1	13	100,0	0,05*
Hipertrofia ventricular izquierda	5	83,3	1	16,7	6	100,0	0,09**
Grasa epicárdica	11	73,3	4	26,7	15	100,0	0,02*
Grosor de la íntima media carotídea	16	84,2	3	15,8	19	100,0	0,00*

* Prueba Chi cuadrado.

** Prueba exacta de Fisher.

Si comparamos los resultados obtenidos entre ambos grupos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$), aunque en el caso de la disfunción diastólica estuvo muy cerca de la significación. El valor medio del grosor de la íntima media carotídea (GIM) del grupo de estudio fue de 1,3 mm y el del grupo control 0,8 mm. Estas diferencias si fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tras haber estudiado las variables relacionadas con la enfermedad cardiovascular subclínica, se procedió a definir los miembros de cada equipo con la ECVS. La tabla 2 muestra el comportamiento de estos resultados.

Tabla 2 - Frecuencia de enfermedad cardiovascular subclínica en familiares de mujeres con y sin SOP

Enfermedad cardiovascular subclínica	Familiares de mujeres con SOP		Familiares de mujeres sin SOP		TOTAL		p*
	n	%	n	%	n	%	
Sí	16	76,2	5	23,8	21	100,0	p<0,05
No	20	39,2	31	60,8	51	100,0	

* Prueba Chi cuadrado.

En la tabla 3 se muestra la asociación entre los niveles de insulinemia en ayunas categorizados como normal y elevada, y la presencia de ECVS en ambos grupos.

Tabla 3 - Asociación entre la insulinemia en ayunas y la enfermedad cardiovascular subclínica en familiares de mujeres con y sin SOP

Grupos	Variables	Con ECVS		Sin ECVS		Total		p*
		n	%	n	%	n	%	
De estudio	Insulinemia basal normal	3	18,8	13	81,2	16	100,0	0,007
	Insulinemia basal elevada	13	65,0	7	35,0	20	100,0	
Control	Insulinemia basal normal	0	0	24	100,0	24	100,0	0,002

	Insulinemia basal elevada	5	41,7	7	58,3	12	100,0	
--	---------------------------	---	------	---	------	----	-------	--

* Prueba exacta de Fisher

La asociación entre RI determinada por índice HOMA y la presencia de ECVS en ambos grupos se muestra en la tabla 4.

Tabla 4 - Asociación entre la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular subclínica en familiares de mujeres con y sin SOP

Grupos	Variables	Con ECVS		Sin ECVS		Total		p*
		n	%	n	%	n	%	
De estudio	Con RI	13	68,4	6	31,6	19	100	0,003
	Sin RI	3	17,6	14	82,4	17	100	
Control	Con RI	5	45,5	6	54,5	11	100	0,001
	Sin RI	0	0,0	25	100,0	25	100	

* Prueba exacta de Fisher.

En el análisis de regresión logística se demostró que el HOMA patológico incrementa 10 veces (10,112) el riesgo de la enfermedad cardiovascular subclínica con un IC de 95 % de 1,901 a 53,797.

Discusión

Los escasos reportes encontrados informan que la enfermedad cardiovascular clínica es más frecuente en el grupo de familiares de las mujeres con SOP. *Taylor* y otros⁽¹⁰⁾ en una comparación entre familiares de mujeres con el síndrome y un grupo control, reportan una mayor frecuencia de ataque cardíaco (11,1 vs. 5,3 %) y de accidente cerebrovascular (3,0 vs. 1,0 %). Evidenciaron a su vez, un mayor riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años en padres de mujeres con SOP, en comparación con los parámetros de población general masculina la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de 2001-2002, con edad e IMC similares. Sin embargo, en el caso de las madres no hubo diferencias significativas, por lo que los resultados sugieren un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en los padres.

Por el contrario, el estudio de *Louwers* y otros⁽¹¹⁾ informa que las madres de las mujeres con el síndrome tienen mayor riesgo de mortalidad, comparado con la población general y los padres. Incluso, este riesgo es dos veces mayor si tienen DM2, frente a personas con este antecedente que no son familiares de mujeres con SOP. El estudio apunta a que ser familiar de estas pacientes añade un riesgo adicional.

Otros estudios han investigado el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en familiares de mujeres con SOP.^(12,13,14) En este sentido, *Hunter* y otros⁽¹²⁾ mostraron un mayor riesgo de ECV en hermanos, pero no en padres de mujeres con SOP, según una encuesta a pacientes con el síndrome. Este estudio estuvo limitado por un diagnóstico inconsistente de SOP y por el hecho de que los investigadores no encuestaron a los otros familiares de primer grado. *Yilmaz* y otros⁽¹³⁾ mostraron también un mayor riesgo de ECV, tanto en padres como en madres de mujeres con SOP. *Atiomo* y otros⁽¹⁴⁾ reportaron un mayor número de mujeres con SOP que tenían antecedentes familiares de ataques cardíacos. Sin embargo, no se especificó si el miembro de la familia afectado era de primer o segundo grado.

En nuestra investigación se evidenció una asociación entre el ECVS y la RI en ambos grupos. Cabe destacar que el número de casos con RI fue superior en el grupo de estudio y la proporción de estos con ECVS también fue mayor. El análisis de regresión logística demostró que la RI incrementa de manera significativa el riesgo de ECVS.

Existe evidencia, de la relación entre RI, el hiperinsulinismo y el daño vascular, incluso en personas que aún no han desarrollado un trastorno del metabolismo de los carbohidratos, lo cual podría demorar más de 20 años.^(15,16,17)

Se ha demostrado que el hiperinsulinismo derivado de la RI estimula la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS) y por consiguiente el estrés oxidativo. Además, tiene efecto estimulante sobre la endotelina-1 potenciando el desarrollo de lesiones ateroscleróticas tempranas.^(15,16,17,18,19) La hiperinsulinemia aumenta la síntesis del factor inhibidor del plasminógenos (PAI-1), con la consecuente inactivación del plasminógeno tisular (tPA) y la urocinasa. Por tal motivo, la fibrinólisis se encuentra marcadamente disminuida, lo que aumenta el riesgo de ECV.⁽¹⁹⁾

A modo de conclusión podemos decir que los familiares de primer grado de las mujeres con SOP tienden a tener mayor riesgo de padecer daño vascular. Detectarlo tempranamente nos permitiría realizar acciones de salud para evitar que evolucionen a una etapa clínica del daño. Por consiguiente, no solo debemos centrar nuestra atención en la mujer con SOP, sino que debemos realizar una búsqueda activa de posibles complicaciones en sus familiares, aun sin sintomatología.

El tema de esta investigación ha sido poco abordado tanto en el ámbito nacional como internacional. De este modo, los resultados de este estudio permitirán un importante acercamiento al problema, más aún cuando existe mayor frecuencia de daño vascular, sobre todo el GIM y la grasa epicárdica en los familiares de

las mujeres que padecen el síndrome, y por tanto, mayor riesgo de ECVS en este grupo de personas.

Agradecimientos

Agradecemos la valiosa contribución en el reclutamiento de casos a la Dra. Daniela Bartolano Altamirano.

Referencias bibliográficas

1. Sam S, Coviello A, Legro R, Dunaif A. Insulin Resistance and Dyslipidemia in Brothers of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care*. 2008 [acceso: 06/01/2021];31:1237-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18332151/>
2. Baillargeon J, Carpentier AC. Brothers of women with polycystic ovary syndrome are characterised by impaired glucose tolerance, reduced insulin sensitivity and related metabolic defects. *Diabetología*. 2007 [acceso: 06/01/2021];50:2424-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17898989/>
3. Ovies G, Martínez A, Lardoext R, Monteagudo G. Frecuencia de componentes del síndrome metabólico en familiares de mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Cubana Endocrinol*. 2017 [acceso: 06/01/2021];28:1-10. Disponible en: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/90>
4. Yilmaz B, Priyathama Vi, Ata B, Yildiz B. Metabolic syndrome, hypertension, and hyperlipidemia in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 [acceso: 06/01/2021];109:356-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331234/>
5. Yilmaz B, Priyathama Vi, Ata B, Yildiz B. Diabetes mellitus and insulin resistance in mothers, fathers, sisters, and brothers of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 [acceso: 06/01/2021];110:523-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960703/>
6. Valdés A, Naranjo A. Enfermedad aterosclerótica subclínica. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 2019 [acceso: 06/01/2021];25:215-21. Disponible en: <http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/>
7. Cheang K, Nestler J, Futterweit W. Risk of Cardiovascular Events in Mothers of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract*. 2008 [acceso:

06/01/2021];14:1084-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2639650/>

8. Ovies G. Agregación familiar de causa genética en el síndrome de ovario poliquístico [tesis de Maestría]. Cuba: Instituto Nacional de Endocrinología (INEN); 2014.

9. ESHRE/ASRM-Sponsored Pcwg. Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS), Rotterdam. Hum Reprod. 2004 [acceso: 06/01/2021];7:41-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688154/>

10. Taylor M, Reema A, Kunselman A, Stetter C, Dunaif A, Legro R. Evidence for increased cardiovascular events in the fathers but not mothers of women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2011 [acceso: 06/01/2021];26:2226-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505042/>

11. Louwers YV, Roest ME, Kleefstra N, Roeters van Lennep J, van den Berg M, Fauser BC, *et al.* Excess mortality in mothers of patients with polycystic ovary syndrome. Human Reprod. 2014 [acceso: 06/01/2021];29:1780-6. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/262787221>

12. Hunter A, Vimplis S, Sharma A, Eid N, Atiomo W. To determine whether first-degree male relatives of women with polycystic ovary syndrome are at higher risk of developing cardiovascular disease and type II diabetes mellitus. J Obstet Gynaecol. 2007 [acceso: 06/01/2021];27:591-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17896258/>

13. Yilmaz M, Bukan N, Ersoy R, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, *et al.* Glucose intolerance, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2005 [acceso: 06/01/2021];20:2414-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15890734/>

14. Atiomo W, El-Mahdi E, Hardiman P. Family associations in women with ovarian syndrome. polycystic. Fertil Steril. 2003 [acceso: 06/01/2021];80:143-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12849816/>

15. Crofts C, Zinn C, Wheldon M, Grant M, Schofield G. Hiperinsulinemia (y resistencia a la insulina). Su papel en la génesis de las enfermedades cardiovasculares. Diabesity. 2015 [acceso: 06/01/2021];1:34-43. Disponible en: <http://articulos.sld.cu/medicinainterna/archives/3747>

16. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in non-diabetic individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 [acceso: 06/01/2021];32:1754-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22815340/>

17. Vafaeimanesh J, Parham M, Norouzi S, Hamednasimi P, Bagherzadeh M. Insulin resistance and coronary heart disease in non-diabetic patients: is there a correlation?. *Caspian J Intern Med*. 2018 [acceso: 06/01/2021];9:121-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732028/>
18. Hyderali B, Mala K. Oxidative stress and cardiovascular complications in polycystic ovarian syndrome. *Europ J Obst Gynecol Reprod Biol*. 2015 [acceso: 06/01/2021];191:15-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066290/>
19. Targher G, Zoppini G, Bonora E, Moghetti P. Hemostatic and fibrinolytic abnormalities in polycystic ovary syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2014 [acceso: 06/01/2021];40:600-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000958/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Contribuciones de los autores

Gisel Ovies Carballo: Proyecto, ejecución de la investigación e informe final.

Sheila Hechavarría Pouymiró: Realización de los exámenes de cardiología.

Emma Alonso Domínguez: Propuesta de análisis de los resultados en la confección del proyecto y realización del mismo.

Damaris Hernández Veliz: Colaboración en la confección del proyecto.

Gilda Monteagudo Peña: Contribución con el reclutamiento de pacientes.