

Relación entre la insulinoresistencia y el síndrome de ovario poliquístico y sus comorbilidades metabólicas

Relationship between Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome and Its Metabolic Comorbidities

Dr. José Hernández Rodríguez; Dr. Manuel Emiliano Licea Puig

Instituto Nacional de Endocrinología. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de ovario poliquístico es un desorden de etiología multifactorial, caracterizado por un cuadro clínico heterogéneo y a veces subclínico que dificulta su manejo y diagnóstico. Se vincula a varias comorbilidades sobre todo de tipo metabólicas, donde la insulinoresistencia puede jugar un papel relevante.

Objetivo: describir la relación que existe entre la insulinoresistencia y la génesis del síndrome de ovario poliquístico y de algunas de sus comorbilidades metabólicas.

Conclusiones: la insulinoresistencia guarda una estrecha relación con la génesis del síndrome de ovario poliquístico, así como en el desarrollo de algunas de sus comorbilidades metabólicas (diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico), las que deben ser identificadas y tratadas precoz y adecuadamente.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; insulinoresistencia; hiperinsulinemia compensatoria; comorbilidades metabólicas.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome is a disorder of multifactorial etiology, characterized by a heterogeneous clinical and subclinical, which sometimes makes handling and diagnosis difficult, and it is linked to several metabolic comorbidities especially those insulin resistant that may play a significant role.

Objective: Describe the relationship between insulin resistance and the genesis of polycystic ovarian syndrome and some of its metabolic comorbidities.

Conclusions: Insulin resistance is closely related to the genesis of polycystic ovary syndrome, as well as the development of some of its metabolic comorbidities (diabetes mellitus Type 2, dyslipidemia, nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome), which must be identified and timely and properly treated.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; insulin resistance; compensatory hyperinsulinemia; metabolic comorbidities.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un desorden de etiología multifactorial, caracterizado por un cuadro clínico heterogéneo y a veces subclínico, que dificulta su diagnóstico y manejo adecuado.¹ Este es un síndrome de disfunción ovárica, que se asocia a hiperandrogenismo o a una morfología poliquística del ovario.²

La prevalencia del SOP es variable (5 al 18 %),³ en dependencia de los criterios utilizados para su diagnóstico, lo que ha motivado que su definición haya requerido de varios consensos⁴ y, a pesar de ello, aún sea un tema controversial, lo cual se debe a que se describen varias formas (fenotipos) de presentación, de ahí que para orientar su diagnóstico se utilicen distintos criterios basados en consensos.

De ellos, los criterios de *Rotterdam*: hiperandrogenismo/hiperandrogenemia, oligo/anovulación crónica y ovarios de aspecto poliquístico, actualmente figuran como los más utilizados en la práctica clínica. La confirmación de dos de los criterios antes mencionados es suficiente para realizar el diagnóstico de SOP.⁵

No obstante, para establecer su diagnóstico con certeza, se deben descartar otras causas de exceso de andrógenos, particularmente: síndrome de *Cushing*, tumores productores de andrógenos, hiperprolactinemia e hiperplasia suprarrenal congénita. De estos diagnósticos diferenciales, la hiperplasia suprarrenal congénita 21 hidroxilasa (HSC-21 OH), específicamente la variedad tardía o no clásica, presenta en ocasiones un cuadro clínico indistinguible del SOP, por lo cual frecuentemente hay que recurrir a pruebas de laboratorio, como la medida de 17 hidroxiprogesteroona para precisar el diagnóstico.⁶

En mucha de las mujeres que padecen de SOP, la insulinorresistencia (IR), al parecer, juega un rol fundamental en el desarrollo del mismo, y de las comorbilidades metabólicas que con frecuencia lo acompañan. Se señala la existencia de algunos factores de interés en el mecanismo fisiopatológico de la IR, entre los que se destacan: los genéticos, los intrauterinos y el impacto ambiental que más tarde se suma a los anteriores.⁷ Estos factores deben tenerse en consideración, por su gran importancia clínicoepidemiológica.

La IR no constituye por sí misma una enfermedad, sino una anomalía fisiopatológica presente en los órganos terminales tales como hígado, músculo, tejido adiposo y endotelio⁸ y puede ser definida como una disminución en la capacidad de la insulina

endógena o exógena de estimular la utilización celular de glucosa, en función de defectos a nivel del receptor de la insulina o de los mecanismos de acción a nivel del post-receptor, comprometidos en la utilización de la glucosa.⁹

Lo citado anteriormente se traduce como una respuesta disminuida de los tejidos periféricos, fundamentalmente el adiposo y muscular, a las acciones biológicas de la insulina y como consecuencia se produce un aumento de la producción de esta hormona por las células β del páncreas para así mantener los niveles normales de glucosa.¹⁰ Sin embargo, la existencia de IR en varios tejidos de la economía, no guarda relación con la mayor sensibilidad del ovario a la insulina, lo que constituye una paradoja.

La IR que se observa en muchas de las mujeres con SOP, en presencia de un páncreas competente, las puede llevar a desarrollar un estado de hiperinsulinemia crónica compensatoria,⁶ la cual va a jugar un importante papel en el desarrollo de este síndrome y de las comorbilidades acompañantes, entre las que se encuentran la diabetes mellitus (DM), la dislipidemia (DLP), el hígado graso no alcohólico (EHGNA), la hipertensión arterial (HTA), el infarto del miocardio (IMA), la enfermedad cerebrovascular (ECV), el síndrome metabólico (SM) y el cáncer de endometrio y mamas, entre otros problemas de salud, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad de estas personas.^{4,11,12}

El tema que abordamos debe servir de alerta a nuestros médicos de la Atención Primaria de Salud (APS), debido a la importancia que tiene trabajar en la prevención del SOP y sus comorbilidades a través del control y tratamiento de los factores que inciden en la génesis y desarrollo de la IR; así como enfatizar en el valor de minimizar su impacto si a pesar de las medidas preventivas tomadas clínicamente se hace presente la IR. En estas pacientes será fundamental la inducción de cambios en el estilo de vida y el posible uso de fármacos insulino sensibilizadores, principalmente metformina.

El objetivo del presente trabajo es describir la relación que existe entre la presencia de IR, la génesis del SOP y sus comorbilidades metabólicas, insistiendo en el valor que tiene el trabajo a realizar por nuestros médicos de familia en la prevención y manejo de estas importantes entidades nosológicas.

MÉTODOS

Se revisaron artículos publicados sobre el tema, seleccionados a través de los buscadores habituales (Google, PubMed, Cochrane y otros), teniendo en cuenta la calidad (según criterio de los autores) y actualidad de los mismos.

DESARROLLO

En la actualidad, se acepta que en muchos casos de SOP aparece una IR específica del síndrome. Entre un 50 a 75 % de las mujeres con SOP presentan IR, más frecuente en las obesas, pero no exclusiva, también puede confirmarse en mujeres delgadas.⁶ La obesidad (OB) central de las mujeres con SOP presenta un patrón de acumulación de grasa visceral central más que subcutánea, lo que indudablemente guarda relación con la IR.⁶

Uno de los trastornos que aparecen en el SOP es el aumento en la fosforilación de los residuos de serina, tanto en el citocromo P 450c17a como en el receptor de insulina, lo que podría explicar mediante un mismo mecanismo el hiperandrogenismo y la IR observada en este síndrome.⁷

- **Cómo evaluar la IR en las pacientes con SOP**

La insulina es una hormona que facilita la homeostasis de la glucosa en el organismo y es posible evaluar la resistencia a la acción de dicha hormona (RI), a través de diferentes modelos matemáticos complejos cuya especificidad y sensibilidad han sido cuestionadas, lo que ha obligado a los investigadores a utilizar métodos más exactos que permitan un cálculo más sencillo en pacientes con SOP.¹³ Actualmente existen múltiples procedimientos para evaluar la RI. Entre ellos, se citan:¹³

- El *Clampe* glucémico-hiperinsulinémico, que se mantiene como patrón de oro.
- El Modelo homeostático con datos basales o *Homeostasis Model Assessment* o índice HOMA IR (por sus siglas en inglés).
- El "*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*" o QUICKY (por sus siglas en inglés).
- El Índice de secreción de insulina.

Los métodos citados anteriormente se consideran como los mejores para el diagnóstico de la RI, tanto en mujeres obesas como no obesas. No obstante el índice HOMA IR muestra los mejores resultados para el diagnóstico de RI en pacientes con SOP con una sensibilidad de 95 % y una especificidad de 84 %.¹³

Los profesionales de las diferentes áreas de salud de nuestro país, al evaluar una paciente con cuadro clínico sugestivo de IR, pueden coordinar con centros del segundo o tercer nivel que cuenten con la posibilidad de determinar insulinemia y glucemia, y con estos dos elementos obtener el HOMA IR, lo que permitirá confirmar la existencia de RI.

- **La IR y a la hiperinsulinemia crónica compensatoria en el SOP**

La IR y la hiperinsulinemia crónica compensatoria favorecen el desarrollo de los siguientes eventos que constituyen la base de la fisiopatología del SOP:^{6,14-16}

- Hiperplasia de las células de la teca ovárica, por aumento del efecto de la *insulin-like growth factor 1* (IFG-1) sobre los receptores de la teca, actuando como si fuera una co-gonadotropina, lo que favorece la producción de andrógenos.
- Activación de la enzima citocromo P450c17a, aumenta la liberación de hormona luteinizante (LH) por la adenohipófisis, la cual también activa a dicha enzima.
- Acción sinérgica con la LH y otras sustancias para el aumento de la producción de andrógenos, tanto en el ovario como en la suprarrenal.
- La reducción de la síntesis hepática de proteínas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) por parte del hígado, aumenta los niveles de testosterona libre y su efecto.
- El hiperandrogenismo presente en el SOP facilita la aparición de hirsutismo, acné, seborrea y alopecia androgénica. Además, altera el eje hipotálamo-hipófisis-ovárico y el ciclo intra ovárico de la producción de ovocitos causando anovulación e infertilidad.
- Aproximadamente el 40 % de las mujeres con SOP van a desarrollar con el tiempo un síndrome metabólico (SM), con una frecuencia dos veces mayor que la observada en la población general.

Por tanto, la IR es un factor patogénico crucial en la explicación de la secuencia de acontecimientos observados en el SOP. Existen evidencias de que la mejoría de la sensibilidad a la insulina en etapas tempranas de la vida, debido a cambios en el estilo de vida de las pacientes, o el uso de insulinosensibilizadores (metformina) implementado durante el tiempo crítico de la pubertad, puede modificar o incluso impedir o revertir el desarrollo de las anomalías observadas en el SOP^{15,17}. Además, estos procedimientos son de utilidad en la prevención de las comorbilidades que se asocian con frecuencia a esta entidad.¹⁷ No obstante, un determinado número de pacientes con SOP no presentan IR, por lo que se ha planteado la hipótesis de que adicionalmente debe existir una predisposición genética para su desarrollo.¹⁸

- **La dotación genética en el SOP**

Algunas de las alteraciones genéticas observadas en el SOP, pudieran explicar muchas de las manifestaciones que lo caracterizan, así como la variabilidad en su expresión fenotípica. No obstante, los estudios al respecto aún no son concluyentes y en ocasiones son contradictorios, lo cual podría explicarse por diferencias étnicas en las poblaciones estudiadas, falta de uniformidad en los criterios diagnósticos y aspectos metodológicos.¹⁹

Los genes más importantes involucrados en los procesos patogénicos de este síndrome son aquellos que codifican para enzimas de la esteroidogénesis, para el receptor de insulina y otras hormonas relacionadas con la acción de la insulina, así como las gonadotropinas y sus receptores.²⁰ Lamentablemente, aún no existe la posibilidad de actuar sobre la dotación genética de la mujer con SOP para evitar la aparición de esta entidad y de las comorbilidades que lo pueden acompañar.

- **El bajo peso al nacer y su relación con el SOP**

Una nutrición subóptima intraútero, puede conducir a patrones fetales adversos de crecimiento, y ocasionar un impacto negativo que puede alterar permanentemente el desarrollo de la programación metabólica del organismo, lo cual facilitaría el desarrollo de la DM tipo 2, la OB, HTA y la enfermedad cardiovascular^{20,21} a posteriori.

El bajo peso al nacer y ser una recién nacida pequeña para la edad gestacional representan marcadores tempranos de IR en la adultez.⁴ En estas personas es frecuente encontrar la presencia de hiperleptinemia, lo que se asocia en la edad adulta a un peso corporal elevado, lo que a su vez aumenta la predisposición a desarrollar un SOP,³ y sus comorbilidades metabólicas. Recordar que la condición antes señalada es seguida de la rápida ganancia de peso durante la vida postnatal temprana, y se ha visto asociada al desarrollo del SM;^{22,23} lo que puede estar en relación con el hecho de presentar una composición adiposa particular, con aumento de la grasa visceral, IR y un perfil inflamatorio desfavorable, desde las etapas tempranas de la vida.¹⁵

Al parecer, estas pacientes tienen un mayor riesgo de SOP y exhiben hipersecreción de hormona folículo estimulante (FSH), con útero y ovario de tamaño reducido en la adolescencia, y como consecuencia una disminución de la tasa de ovulación y un adelanto de la adrenarquia, menarquia y pubertad, por casi un año, con respecto a otras jóvenes que nacieron con peso normal.¹⁵

Nuestros médicos de APS tienen en sus manos la posibilidad de garantizar una adecuada atención a la mujer embarazada y, de esta forma, contribuir a una nutrición óptima intraútero del feto y así, evitar el bajo peso al nacer y sus futuras consecuencias.

- **La OB y su relación con el SOP**

Vale aclarar que la OB no es causa de SOP, a pesar que la mujer obesa tiene un mayor riesgo de padecerlo. También, se conoce que la OB central agrava las anomalías metabólicas preexistentes al facilitar el aumento de la IR^{24,25} observada con frecuencia en las mujeres con SOP obesas, e incluso en las mujeres con SOP en normopeso.^{26,27}

Se ha comunicado que las mujeres con SOP delgadas, tienen mayor cantidad de grasa visceral al compararlas con mujeres controles, y estas observaciones pueden explicar, en parte, las alteraciones metabólicas descritas en ellas.^{27,28} Estudios con grandes series de pacientes muestran que hasta un 42 % de mujeres con SOP tienen un índice de masa corporal (IMC) normal,²⁸ lo que habla a favor de lo heterogéneo de este proceso y de que ambas prevalencias (OB y SOP) no siempre van de la mano.²⁴ Un ejemplo de lo anterior puede observarse en las mujeres con obesidad mórbida (OBM), donde parece que no es común encontrar un incremento de la prevalencia del SOP.²⁹

Una posible explicación de lo que acontece en estas mujeres se relaciona con que el tejido adiposo de las pacientes con SOP presenta alteraciones en la secreción de adipocinas, independientes de la masa corporal individual. En mujeres obesas sin SOP existe una correlación entre valores bajos de adiponectina y elevados de leptina y resistina, lo cual se asocia al desarrollo de IR y guarda relación con los niveles elevados tanto de insulina como del IMC.³⁰ Curiosamente, en el SOP los niveles de adiponectina son mucho más bajos, incluso en las pacientes con normo peso, y no se correlacionan ni con los niveles de resistina e insulina, ni con el grado de IR. La diferencia en los niveles de leptina generalmente no es significativa entre ambos tipos de pacientes.³⁰

Por tanto, la relación entre IR y OB no es del todo clara en las mujeres con SOP, por lo que la OB representa una condición prevalente, pero insistimos en que no siempre está presente³¹ en las mujeres afectadas, lo que enaltece la importancia de la base genética en el desarrollo de este síndrome y de la influencia especial del aumento de la grasa abdominal (vinculada a la IR) en el desarrollo del SOP y de sus comorbilidades.³²

De lo antes expresado, se deduce el interés y el esfuerzo a desarrollar por parte de nuestros médicos de APS en la prevención y tratamiento adecuado de la OB y de esta forma contribuir a evitar e incluso tratar sus posibles consecuencias, de encontrarse presentes.

- **Otros aspectos que pueden incidir en la patogenia del SOP y sus comorbilidades metabólicas**

Las dietas inadecuadas y el estrés pueden asociarse al aumento de citosinas pro-inflamatorias circulantes, capaces de promover la degradación del sustrato del receptor de insulina (IRS) lo que causa RI.³³ Sin embargo, un determinado número de mujeres con SOP no presentan IR, lo que hace pensar en la hipótesis de que además de otros posibles factores debe existir una predisposición genética para su desarrollo, lo que ya comentamos.³⁴

El sedentarismo, el tabaquismo, la polución ambiental y algunos fármacos como los corticoides y los diuréticos, a largo plazo^{24,35} aumentan la resistencia a la acción de la insulina, por lo que también pudieran jugar un papel en el desarrollo del SOP y sus comorbilidades metabólicas.

En la actualidad, el uso indiscriminado del plástico, el cual es capaz de transformarse y crear sustancias tóxicas del tipo de los bisfenoles, pueden actuar como disruptores endocrinos (DE) e inducir IR, y por esta vía conducir al desarrollo del SOP y sus comorbilidades en mujeres genéticamente predispuestas.³⁶

Los bisfenoles se producen al dejar al sol botellas plástica llenas de contenido (gaseosas, agua u otros), debido a que el plástico con el calor libera estas sustancias y contaminan el contenido, que posteriormente es ingerido por las personas. Algo similar observamos en los envases plásticos de embalaje cuando se coloca la comida caliente y se recubre con un filtro de plástico adicional. Además, es bueno recordar que los bisfenoles son componentes activos en la fabricación y producción de plásticos utilizados en juguetes, utensilios de cocina y discos compactos, entre otros,³ lo que constituye un aspecto a tener en consideración.

Los DE³⁶ representan un conjunto heterogéneo de compuestos químicos, contaminantes medioambientales, que interactúan con el sistema endocrino en el periodo prenatal o en la edad adulta, alterando los mensajes endocrinos en varias formas, al ser capaces de:

§ Mimetizar la acción de la hormona ocupando su lugar.

§ Bloquear su acción, compitiendo por el receptor hormonal.

§ Modificar la síntesis de la hormona o del receptor correspondiente.

Los bisfenoles se usaron antiguamente como "estrógeno artificial" para producir un rápido crecimiento del ganado y de las aves de corral y se describe que la exposición al mismo es capaz de aumentar el número de células grasas y la IR,³⁷ en los seres humanos.

El médico de APS tiene una posición privilegiada a la hora de educar a la población que atiende, en el conocimiento de aspectos que pueden incidir en la patogenia del SOP y sus comorbilidades metabólicas, para de esta forma poder minimizar su incidencia y futuro desarrollo.

§ Papel de la insulinorresistencia en la génesis de algunas de las comorbilidades metabólicas que se asocian con frecuencia al SOP

La insulina es una proteína de 51 aminoácidos (5808 Da) que forma un hexámero. Posee dos cadenas α y β , tres α -hélices, dos en la cadena α y uno en la cadena β , y un centro hidrofóbico, así como aminoácidos no polares que son importantes para el plegado y el mantenimiento de la estructura. Ambas cadenas están unidas por enlaces disulfuro entre los residuos $\alpha 7$ - $\beta 7$ y $\alpha 20$ - $\beta 19$ y la cadena α , posee otro puente disulfuro en la posición $\alpha 6$ - $\beta 11$.³⁸

El receptor de insulina es una proteína de membrana que, al activarse por el contacto con insulina, activa un sistema de transducción de señales cuya alteración puede conducir a ciertos problemas de salud como la DM tipo 2, arterioesclerosis, enfermedad coronaria, enfermedad vascular, DLP, infertilidad femenina y OB, entre otros.³⁹ La isoforma B se expresa en el tejido diferenciado adulto, posee afinidad por la insulina y es responsable de los efectos metabólicos de esta hormona.⁴⁰

La IR asociada a factores de susceptibilidad genética condicionan una serie de alteraciones clínicas: HTA, intolerancia a la glucosa, la cual en última instancia deriva en una DM tipo 2, arterioesclerosis como consecuencia de la disminución del colesterol HDL (*High Density Lipoproteins*), la elevación del LDL (*Low Density Lipoproteins*) y de los triglicéridos.⁴¹

En la génesis e historia natural de la DM tipo 2 participan la IR periférica y la necesidad insulínica incrementada lleva a un agotamiento o claudicación de la secreción de insulina de las células β pancreáticas y la aparición de todo el componente sindrómico de la DM tipo 2.⁴²

Es decir, en la fase inicial de su desarrollo, la curva de tolerancia a la glucosa (CTG) es normal, existe hiperinsulinemia y las personas muchas veces tienen OB, con incremento de la grasa abdominal. En este momento se inicia la aceleración del envejecimiento arterial (aterogénesis) e incremento de la prevalencia de la HTA. En un segundo estadio, ocurre alteración en la tolerancia a la glucosa, con niveles postprandiales de glucosa elevados, la producción hepática de glucosa se incrementa y el transporte de glucosa al interior de las células disminuye, como expresión del déficit en la secreción de insulina. En un tercer estadio, la DM tipo 2 se hace clínicamente detectable.⁴³

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) abarca un espectro de condiciones patológicas que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y a la cirrosis. Actualmente, la enfermedad ha alcanzado proporciones de epidemia y es la causa más común de enfermedad hepática crónica en los países occidentales. La esteatosis hepática resulta de una mayor captación hepática de ácidos grasos libres, derivados principalmente de la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo (debido al aumento de la IR), pero también de los quilomicrones de la dieta y la lipogénesis hepática.⁴⁴

El reconocimiento de la importancia de la EHGNA y su asociación con el SM ha estimulado el interés en su supuesto papel en el desarrollo y la progresión de las enfermedades cardiovasculares. La estrecha correlación entre la EHGNA, la obesidad abdominal y la RI hacen que sea extremadamente difícil distinguir las relaciones causales precisas subyacentes al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con EHGNA. En las personas delgadas, la IR parece deberse principalmente a la acumulación de lípidos celulares en el músculo esquelético y a la inhibición de la señalización de la cascada de la insulina, lo que se asocia a la hiperinsulinemia en las venas periféricas y la vena porta y promueve la IR en el hígado y la esteatosis hepática.⁴⁴

El exceso de ácidos grasos que afluyen al hígado causa un incremento en la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y, como resultado del catabolismo de las VLDL "grandes", se producen en última instancia lipoproteínas de baja densidad (LDL) "densos". Los LDL "densos" tienen una mejor capacidad de infiltrar la pared arterial que los LDL menos "densos". De ahí que exista una correlación directa entre IR y los LDL "densos" de menor tamaño.⁴⁵

La DLP aterogénica es una alteración lipídica y lipoproteica asociada a un riesgo cardiovascular elevado, de ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento. Se caracteriza por la asociación de: lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) disminuidas; triglicéridos elevados y alta proporción de partículas de LDL pequeñas y densas («fenotipo lipoproteico aterogénico»). En estos casos el riesgo cardiovascular va a estar presente, incluso en individuos con LDL «normal».⁴⁶ La DLP aterogénica es frecuente en los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, SM y DM tipo 2, y es en gran parte responsable del riesgo residual, tanto macro como micro vascular.⁴⁷

El SM es un conjunto de factores de riesgo para DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular, caracterizado por la presencia de IR e hiperinsulinismo compensador, asociados con trastornos del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, cifras elevadas de presión arterial y OB abdominal.⁴⁸ Se considera que la IR es uno de los factores etiopatogénicos fundamentales del SM, al estar presente en todas las entidades que lo componen, puede preceder en décadas su aparición y es un predictor de su desarrollo.⁴⁹ El SM es una entidad polémica, y actualmente puesta en duda, pero fisiológicamente serviría para explicar cómo diferentes factores de riesgo cardiovascular tendrían un sustrato común,⁴² la IR.

El síndrome de ovario poliquístico y sus comorbilidades metabólicas, por su trascendencia e implicaciones en la salud y calidad de vida de estas pacientes, sin dudas merecen ser identificadas y tratadas precoz y adecuadamente en los tres niveles de atención de nuestro sistema de salud, con énfasis particular en el nivel primario de salud, donde cobran particular valor las medidas de prevención.

CONCLUSIONES

La insulinoresistencia guarda una estrecha relación con la génesis del síndrome de ovario poliquístico, así como en el desarrollo de algunas de sus comorbilidades metabólicas (diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico), las que deben ser identificadas y tratadas precoz y adecuadamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez de Santelices A. Estrategia de abordaje clínico, genético y epidemiológico del Síndrome de ovarios Poliquísticos en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Endocrinología. Año 2013. Genética Comunitaria. [Internet]. 2014 [citado 2015 May 6]. Disponible en: <http://geneticacomunitaria2014.sld.cu/index.php/geneticacomunitaria/2014/paper/view/183>
2. De la Jara JF, Ortega C. Síndrome de ovario poliquístico. RevMexReprod. 2011;4:51-62.
3. Pardo A. El misterio de los Ovarios Poliquísticos. Rev Cient Cienc Méd. 2012;15:26-28.
4. Motta AB. Report of the Internationalal symposium: polycystic ovary syndrome: first Latin-American consensus. Int J ClinPract. 2010;64:544-57.
5. Eshre TR, Group A. S. P. C. W. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. FertilSteril. 2004;81:19-25.
6. Escobar CE. Síndrome de ováριο poliquístico (SOP). XVII Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia: Una visión integral de la mujer. [Artículo en la Internet] 2012 [citado 19 Jun 2015]:224-35. Disponible en: http://aprendeonline.udea.edu.co/revistas/index.php/ginecologia_y_obstetricia/articulo/view/13731/12186
7. Del Río M, Ramírez J, Cortés M, Martí G, Godoy A, Vigil P. Análisis de resistencia insulínica, tolerancia a la glucosa y testosterona en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico agrupadas por índice de masa corporal. Rev Chil Obstet Ginecol. 2006;71:299-306.
8. Pérez J, Méndez María, FuhrerJ. Síndrome de ovario poliquístico: presentación clínica, bioquímica y ultrasonográfica. Rev Chil Obstet Ginecol. 2003;68:471-6.
9. Pinheiro A, Canaan F, Goncalves R. Insulinemia, ingesta alimentaria y metabolismo energético. Rev Chil Nutr. 2008;35:18-24.

10. Chaila M, Sánchez M. Resistencia a la insulina: actualización, métodos mínimos de diagnóstico. *Rev Argén Endocrinol Metab.* 2005;42:90-114.
11. Urdaneta J, Vera J, García J, Babel N, Contreras A. Insulino resistencia en mujeres infértiles. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2010;75:153-161.
12. Ovies G, Domínguez E, Verdeja OL, Zamora H. Frecuencia y características clínicas, hormonales y ultrasonográficas sugestivas de síndrome de ovarios poliquísticos en un grupo de mujeres con síndrome metabólico. *Rev Cuban Endocrinol.* 2008 [citado 3 Jul 2015];19(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532008000100004
13. Merchán A, Fidalgo AM. Diagnóstico de la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquísticos: Revisión sistemática. 2014 [citado 15 Jun 2015]. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/10080/1015398605-2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Alvarez F, Botella JI, San JL, Escobar HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *ArchInternMed.* 2006;166:2081-6.
15. Ibáñez L, López A, Díaz M, Maros MV. Endocrinology and gynaecology of girls and Women with Low Birth Weight. *FetalDiagnTher.* 2011;30:243-9.
16. Shafiee MN, Chapman C, Barrett D, Abu J, Antimo W. Reviewing the molecular mechanism which increases endometrial cancer (EC) risk in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): Time for paradigm shift? *Gynecol Oncol.* 2013;131:489-92.
17. Moran L, Hutchinson S, Norman R, Teede H. Cambios en el estilo de vida para mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 2. Art. No.CD007506. doi: 10.1002/14651858.CD007506.
18. Baptiste C, Battista M, Trottier A, Baillargeon J. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome PCOS. *J SteroidBiochem Mol Biol.* 2010;122:42-52.
19. Ovies G, Martínez de Santelices A, Monteagudo G, Sardiñas I. Bases genéticas del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Endocrinol.* 2011;22:255-65.
20. Hales CN, Barker DJ: The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20.
21. Barker DJ, Osmond C, Golding J, KuhD, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7.
22. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 2000;320:967-71.
23. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000;133:176-182.

24. Vilmann LS, Thisted E, Baket JL, Holm JC. Development of obesity and Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Horm Res Pediatr.* 2012;78:269-78.
25. Paker VER, Semple RK. Genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologist should know? *Eur J Endocrinol.* 2013;169:R71-R80.
26. Richard S, Legro MD. Obesity and PCOS: Implications for Diagnosis and Treatment. *Reprod Med.* 2012;30:496-506.
27. Saxena P, Prakash A, Nigam A, Mishra A. Polycystic ovary syndrome: Is obesity a sine qua non? A clinical, hormonal, and metabolic assessment in relation to body mass index. *Indian J EndocrMetab.* 2012;16:996-9.
28. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders with polycystic ovary syndrome. *FertilSteril.* 2003;79:1358-64.
29. Xita N, Tsatsoulis A. Review: Fetal programming of Polycystic Ovary Syndrome by androgen excess: experimental, clinical, and genetic association studies. *J ClinEndocrinolMetab.* 2006;91:1660-6.
30. Carmina E, Orio F, Palomba S, Cascella T, Longo R, Colao A, et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:389-94.
31. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound Peripheral Insulin Resistance, Independent of Obesity, in Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
32. Chaila M, Sánchez M. Resistencia a la insulina: actualización, métodos mínimos de diagnóstico. *Rev Argen Endocrinol Metab.* 2005;42:90-114.
33. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009; 91:456-88.
34. Moran C, Arriaga M, Rodríguez G, Moran S. Obesity in Polycystic Ovary Syndrome. In Tech. [Internet] 2012 [citado 24 Jun 2015]. Disponible en: http://www.researchgate.net/profile/Segundo_Moran/publication/221925729_Obesity_in_Polycystic_Ovary_Syndrome/links/00b7d514b10d2a0830000000.pdf
35. Aray MM, Arana G, Barriga N. Metformina como base del tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Pre.* 2014;4:15-21.
36. Mollo JC, Montañó LA. Disruptores Endocrinos en el Plástico (Bisfenol A y Folatos). *SCIENTIFICA* 2013;11:19-22.
37. González GL, Pérez RLT, Sánchez CH, Armendáriz CR, Girones CR, Fernández ÁJG, et al. Toxicidad del Bisfenol A (BPA): migración desde los envases a los alimentos. *Aula de la Farmacia* 2011;7:58-65.
38. Vinther T, Norrman M, Ribel U, Huus K, Schlein M, Steensgaard D, et al. Insulin analog with additional disulfide bond has increased stability and preserved activity. *Protein Sci.* 2013;22:296-305.

39. Valverde AM, Gonzalez-Rodriguez A. IRS2 and PTP1B: Two opposite modulators of hepatic insulin signalling. ArchPhysiolBiochem. 2011;117:105-15.
40. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. Endocr Rev. 2009;30:586-623.
41. Bouchard C. Genetics and the metabolic syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord. 1995;12:S52-S59.
42. López F, Cortés M. Obesidad y corazón. Revista Española de Cardiología 2011;64(2):140-9.
43. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Hans-Ulrich Häring HU. Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance. Endocr Rev. 2000;21:585-618.
44. Targher G, DayCh P, Bonora E. Enfermedad del hígado graso no alcohólico. N Engl J Med. 2010;363:1341-50.
45. Wellen KE. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. J ClinInvest. 2003;112:1785-8.
46. Brea Á, Díaz Á, González P, Hernández A, Mantilla T, Millán J, et al. Consenso multidisciplinar sobre dislipidemia aterogénica. ClinInvestArterioscl. 2013;25:83-91.
47. Millán J, Pedro Botet J, Pintó X. Riesgo vascular residual: Recomendaciones de la Iniciativa Española para la Reducción del Riesgo Residual. MedClin (Barc). 2010;135:165-71.
48. Pineda CA. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. Colombia Médica 2013;39(1):96-106.
49. Bonora E, Kiechl S, Willeint J, Oberhollenzer F, Egger G, Tagher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study. Diabetes. 1998;47:1643-9.

Recibido: 17 de julio de 2015.

Aprobado: 13 de agosto de 2015.

Dr. José Hernández Rodríguez. Especialista de I y II grado en Endocrinología. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar. CAD del INEN. La Habana, Cuba. Centro de Atención al Diabético. Instituto Nacional de Endocrinología. Ave 17 esquina a D # 509. Vedado. Habana. CP. 10400. Cuba. Teléfono: 832 75 77-79 y 832 3545, Extensión 121. E-mail: pepehdez@infomed.sld.cu