

Disfunción neuroendocrina en el síndrome de ovario poliquístico

Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome

Jeddú Cruz Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4766-0412>

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

Maite Cabrera Gámez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8095-8574>

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

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

RESUMEN

Introducción: La disfunción neuroendocrina del síndrome de ovario poliquístico se caracteriza, en esencia, por la elevación de la hormona luteinizante y se considera uno de los elementos fisiopatológicos fundamentales del síndrome. Se ha demostrado que esto se asocia con la resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas, además, de con el hiperandrogenismo y un agravamiento de la disfunción reproductora.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica acerca de la disfunción neuroendocrina en el síndrome de ovario poliquístico.

Métodos: Se revisaron las bases de datos electrónicas Google Scholar, Pubmed, LILACS, BIREME y SciELO, de donde se extrajo la bibliografía que se utilizó para escribir este artículo.

Conclusiones: Según evidencias actuales, la disfunción neuroendocrina del síndrome de ovario poliquístico se asocia con la anovulación crónica, el hiperandrogenismo, la resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas, por lo que tiene un importante valor pronóstico en este sentido.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; disfunción neuroendocrina; hormona luteinizante; anovulación; hiperandrogenismo; resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Introduction: The neuroendocrine dysfunction of polycystic ovary syndrome is essentially characterized by the elevation of luteinizing hormone and is considered one of the fundamental pathophysiological elements of the syndrome. This has been shown to be associated with insulin resistance and metabolic disturbances, as well as hyperandrogenism and worsening reproductive dysfunction.

Objective: To carry out a bibliographic review about neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome.

Methods: The following electronic databases were reviewed: Google Scholar, Pubmed, LILACS, BIREME and SciELO, from which the bibliography used to write this article was extracted.

Conclusions: According to current evidence, the neuroendocrine dysfunction of polycystic ovary syndrome is associated with chronic anovulation, hyperandrogenism, insulin resistance and metabolic alterations, so it has an important prognostic value in this regard.

Keywords: polycystic ovary syndrome; neuroendocrine dysfunction; luteinizing hormone; anovulation; hyperandrogenism; insulin resistance.

Introducción

Uno de los elementos fisiopatológicos del síndrome de ovario poliquístico (SOP) lo constituye la disfunción neuroendocrina, que se caracteriza, en esencia, por la elevación de la hormona luteinizante (LH). Esta se encuentra aumentada en 30-70 % de las mujeres con SOP, lo que condiciona que en muchos casos exista un índice LH/hormona folículo estimulante (FSH) mayor que tres y una disminución relativa de la FSH^(1,2,3,4,5). Aunque, según los criterios de Rotterdam, la elevación de la LH no se reconoce como un requisito para diagnosticar el SOP, el análisis de esta hormona se indica en las pacientes con el síndrome para realizar el diagnóstico diferencial con la amenorrea de otro origen, por lo que algunos expertos consideran a la determinación de la LH como un paso de imprescindible ejecución para realizar el diagnóstico del SOP.^(6,7,8,9,10)

El incremento de la LH en las mujeres con SOP se debe al aumento de la amplitud y la frecuencia de los pulsos de secreción de esta hormona, los que alcanzan a tener una periodicidad horaria, y son una consecuencia de la ocurrencia del mismo fenómeno para

la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Algunos investigadores plantean que es probable que exista una alteración primaria del generador de pulso de la GnRH hipotalámica (determinada genéticamente), la cual se activa ante la presencia de los niveles elevados de otras hormonas como los andrógenos y la insulina, que también se encuentra en este síndrome.^(11,12,13,14,15)

La disfunción neuroendocrina a nivel hipotálamo-hipofisario tiene una respuesta secretora exagerada de los gonadotropos para la producción de la LH de forma predominante ante la estimulación por parte de la GnRH. También presenta una disminución de la sensibilidad del hipotálamo ante el efecto inhibitorio que debe ejercer la LH sobre esta estructura cerebral, como parte del mecanismo de retroalimentación negativa implicado en la regulación del eje gonadal. La disrupción de este mecanismo de control también ocurre para el estradiol y la progesterona, estando presente en algunas pacientes desde la adolescencia.^(11,12,13,14,15)

Aunque la disfunción neuroendocrina constituye uno de los elementos fisiopatológicos del SOP y existen algunas evidencias de que se asocia con otros de esta índole y con las alteraciones reproductivas y metabólicas presentes en el síndrome, se ha escrito poco sobre esto. De hecho, no existe algún artículo cubano que abunde acerca del tema. De este modo, el objetivo de este estudio fue realizar una revisión bibliográfica acerca de la disfunción neuroendocrina en el síndrome de ovario poliquístico.

Métodos

Para realizar la siguiente revisión se efectuó una búsqueda de información afín con este tema en las bases de datos electrónicas Google Scholar, Pubmed, LILACS, BIREME y SciELO, utilizando el motor de búsqueda de Internet Google. Este proceso tuvo una duración aproximada de cinco meses. Se consultaron 55 artículos científicos y la bibliografía abarcó un periodo de tiempo desde 1989 hasta 2021. De los 55 artículos científicos que componen las referencias bibliográficas, 18 son originales, o sea, que describen investigaciones específicas, y el resto, artículos de revisión y actualización sobre aspectos relacionados con el tema acerca del cual versa la presente revisión bibliográfica.

Disfunción neuroendocrina en el SOP y su relación con otros elementos fisiopatológicos y alteraciones metabólicas

En cuanto a la visión actual del origen de la disfunción neuroendocrina del SOP algunos expertos en el tema consideran que existe un defecto primario del gonadotropo hipotalámico que comienza a manifestarse en la pubertad conjuntamente con las alteraciones reproductivas y metabólicas del síndrome. Otros opinan que la disfunción neuroendocrina constituye una consecuencia de la exposición del gonadotropo hipotalámico a las elevadas concentraciones de andrógenos, ya sea durante la vida prenatal o la pubertad. En este último caso, en conjunción sinérgica con la insulina, que también se encontraría aumentada. Esto suscita una programación anormal del gonadotropo, que determina una disminución de su sensibilidad al efecto inhibitorio provocado por el aumento de la LH y los esteroides sexuales que conlleva finalmente al incremento de la secreción de la GnRH propio del SOP.^(12,13,14)

Otro factor que se considera causante de la hipersecreción de la LH en el SOP es la reducción del tono dopaminérgico hipotalámico, la que se presume no representa una anomalía hipotalámica intrínseca, sino una consecuencia del desbalance estrogestativo existente en este síndrome. La deficiencia relativa de dopamina que esto implica se ha asociado también con la hiperprolactinemia, que se presenta en 10-15 % de las mujeres con SOP. Considerando esto, se han utilizado algunos agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina para tratar la disfunción gonadotrópica del SOP, aunque los resultados terapéuticos no han sido satisfactorios.^(16,17,18,19,20)

En cuanto a la opinión de algunos investigadores de que la elevación de la LH en el SOP constituye un fenómeno secundario a la alteración de otras hormonas, en el caso de los estrógenos se plantea que el hiperestrinismo crónico contribuye a aumentar la sensibilidad de las células gonadotropas hipofisarias a la GnRH. Sobre el déficit prolongado de progesterona señalan que lleva a insensibilizar al hipotálamo a la retroalimentación negativa de los sexoesteroides.^(18,19,20,21,22,23) Existen evidencias de que las mujeres con SOP requieren de una mayor cantidad de estradiol y progesterona para lograr suprimir la secreción de LH, respecto a los sujetos controles sanos. El tratamiento prolongado con un antagonista del receptor de andrógeno revierte la retroalimentación negativa anormal, de lo que se deduce que la hiperandrogenismo parece jugar un papel en el mantenimiento de esta.^(14,24,25)

La relación entre el aumento de la LH y la elevación de los andrógenos en el SOP es todavía más estrecha que la observada con las otras hormonas. Se ha afirmado que, en las pacientes con el síndrome la exposición prenatal a andrógenos constituye la causa de la posterior disfunción neuroendocrina que comenzaría a manifestarse en la adolescencia debido a la presencia de una insensibilidad a la supresión estroprogestativa natural del eje gonadal, lo cual condicionaría el incremento de la LH. Posteriormente, la LH producida en exceso estimularía la síntesis de andrógenos por la teca ovárica, lo que agravaría la disfunción neuroendocrina preexistente cerrándose así el círculo vicioso disfuncional.^(26,27,28,29)

El hiperandrogenismo del SOP, presente en aproximadamente 60-80 % de los casos, además de su efecto adverso a nivel hipotálamo-hipofisario, tiene una influencia negativa sobre el desarrollo del folículo ovárico, contribuyendo a su “arresto” y a la aparición de la anovulación crónica, típica del SOP. Se considera que tiene un origen multifactorial en el que están implicados el ovario, las glándulas suprarrenales y el tejido adiposo. Este se caracteriza bioquímicamente por un aumento de la testosterona total (Tt) y libre (Tl) y de la androstenediona (A) y menos marcado, de la dihidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), así como por una disminución de la proteína transportadora de sexoesteroides (SHBG) y una elevación del índice de andrógenos libres.^(28,29,30)

Sin embargo, se ha declarado que es probable que los andrógenos no tengan un efecto directo sobre la hipersecreción de LH, sino que este sería secundario a la insensibilidad estroprogestativa hipotalámica que provocan. Esto se justifica porque se ha demostrado que la administración aguda de testosterona no altera la secreción de LH ni la administración también aguda de antagonistas del receptor androgénico restaura la secreción normal de esta hormona hipofisaria.

La obesidad es uno de los fenómenos que más se ha asociado con la disfunción neuroendocrina del SOP, incluido el incremento de la LH. La mayoría de los expertos en el tema opinan que la obesidad no constituye una causa primaria de la disfunción, sino que contribuye a perpetuar el trastorno hipotálamo-hipofisario, una vez que este se ha establecido. La obesidad aparece en 40-70 % de las mujeres con SOP, predominando en ellas la de tipo androide. Esta ejerce su influencia de sostenimiento de la disfunción neuroendocrina, incluyendo la elevación de la LH, a través de la instauración de un estado dismetabólico caracterizado por un aumento de la resistencia a la insulina (RI) y del hiperandrogenismo.^(31,32,33)

En las mujeres con SOP y exceso de peso es más marcado el hiperandrogenismo, lo cual se debe, por una parte, a la síntesis de andrógenos que ocurre en el tejido graso que contribuye a aumentar la cantidad total de estas hormonas y por otra, a la disminución de la SHBG, lo que provoca un incremento de la fracción libre androgénica. En las mujeres con un fenotipo clásico de SOP, entre las cuales la frecuencia de exceso de peso corporal suele ser más elevada, se ha encontrado una mayor presencia de aumento de la LH. También se ha encontrado una relación inversa entre la respuesta hipofisaria de secreción de la LH ante el estímulo por la Gn RH y el exceso de peso corporal.⁽³³⁾

El vínculo entre la obesidad y el incremento de la LH se ha asociado, además con la producción de adipocitoquinas. Algunos estudios han demostrado la existencia de una hiperleptinemia y otros una disminución de los niveles de adiponectina en las mujeres con SOP, sobre todo en las que presentan un exceso de peso corporal. Se ha demostrado que en el hipotálamo existen receptores de leptina y que la resistencia hipotalámica a esta hormona se asocia con el aumento del peso corporal en las mujeres con SOP.^(16,29,31,32,33)

La leptina juega un papel permisivo en el adecuado funcionamiento del eje gonadal y estimula la secreción de LH a través del fomento de la liberación de la GnRH. Esta adipocitoquina también ejerce un efecto fisiológico regulatorio de la foliculogénesis. La resistencia a la leptina presente en el SOP provoca una disminución del efecto permisivo de esta hormona sobre el funcionamiento del eje gonadal, alterándose de esta forma la secreción de LH. Por su parte, la hiperleptinemia induce en el ovario la inhibición de la producción de estradiol y la maduración folicular, el arresto folicular y la anovulación, y se ha asociado con el hiperandrogenismo, la RI y la intolerancia a la glucosa.^(16,29,32)

No obstante, algunos estudios han evidenciado que la elevación de la LH tanto basal como estimulada se encuentra con menor frecuencia en las mujeres con SOP y obesidad, en comparación con las que no tiene exceso de peso.⁽²³⁾

En las mujeres con SOP también se ha encontrado un aumento del estrés oxidativo y de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la homocisteína y una disminución de los niveles de la ghrelina, asociándose esto último con un aumento del apetito y una ganancia exagerada de peso, lo que resulta en la aparición de un balance energético positivo crónico.^(16,33)

Otro tema relacionado con la alteración gonadotrófica en el SOP lo constituye la RI. Algunos investigadores^(17,18,25,33,34) están de acuerdo con la hipótesis del “defecto-dual” en cuanto al origen del SOP. Esta propone que la enfermedad es causada por la conjunción

de dos defectos genéticos independientes, pero asociados: uno que provoca el aumento de la secreción de LH y el otro, la aparición de la RI. Estos investigadores plantean que la RI del SOP se debe a la existencia de una anomalía intrínseca relacionada con el receptor de la insulina que afecta, sobre todo al desarrollo de la señal posreceptor. Sin embargo, otros expertos⁽³⁴⁾ consideran que la RI no constituye un defecto primario, ya que solo está presente en 50 % de las pacientes. No obstante, la mayoría de los estudiosos de este tema coinciden en que esta se encuentra con mayor frecuencia en las mujeres que tienen una LH elevada y que la RI contribuye a acentuar el trastorno neuroendocrino del SOP, ya sea debido a la estimulación de la síntesis de la GnRH y de la LH de forma directa a través del hiperinsulinismo o indirectamente por medio del incremento de los andrógenos.^(33,34,35,36,37)

El vínculo entre el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo ha sido ampliamente evidenciado. La insulina estimula la producción de andrógenos en la teca ovárica actuando sinérgicamente con la LH y en la suprarrenal a través del incremento de la sensibilidad de esta glándula a la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Asimismo, inhibe la síntesis hepática de la SHBG, lo que contribuye a aumentar los andrógenos libres.^(25,26,27,29)

Aunque en el SOP la RI se manifiesta de forma independiente a la existencia de la obesidad, la presencia de esta última la empeora, encontrándose que la RI es más prevalente y severa en las mujeres con un fenotipo clásico de SOP y las que presentan exceso de peso. Dado que la RI en el SOP contribuye directamente a la aparición de la disfunción metabólica (disglucemia y dislipidemia), así como de la reproductiva (hiperandrogenismo y anovulación crónica), y que se reconoce la asociación de la RI con la elevación de la LH, sobre todo en las mujeres que tienen obesidad, podría suponerse que el estado de la LH tiene utilidad para predecir la presencia de estas alteraciones.^(25,29,32,33)

Existen algunos estudios que han demostrado la asociación de la elevación de la LH con los trastornos reproductivos y metabólicos en el SOP. En relación con los primeros, se ha encontrado que el aumento crónico de la LH interfiere con la maduración del ovocito y la fertilización, lo que se manifiesta clínicamente en forma de bajas tasas de embarazo y alta frecuencia de aborto.^(22,38,39,40)

En cuanto a la presencia de trastornos metabólicos en las mujeres con SOP, alrededor de 40 % de estas presentan disglucemia y tres veces más diabetes gestacional (DG).

Asimismo, la dislipidemia (DLP) aparece en 70 % de las pacientes y se caracteriza por una elevación de los triglicéridos (TG) y de los colesterolos total (CT) y de baja densidad (C-LDL). También se destaca la disminución del colesterol de alta densidad (C-HDL), así como por la alteración de la calidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), predominando su variante pequeña y densa, patrón lipídico similar al típico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Algunas evidencias indican que existe una asociación entre la elevación de la LH y estos trastornos metabólicos, la que está reforzada por la presencia del exceso de peso y la RI.^(41,42,43,44,45)

Estudios acerca de la asociación de la elevación de la LH con las alteraciones metabólicas y hormonales en el SOP

Existen múltiples estudios internacionales^(41,42,43,44,45) y cubanos^(46,47,48,49) que han abordado el tema de las alteraciones metabólicas y hormonales que aparecen en el SOP. Solo una minoría de los estudios se ha enfocado en cómo podrían estas asociarse con la elevación de la LH o en determinar si esta asociación está condicionada a la presencia concomitante de obesidad. Es decir, si el exceso de peso constituye una situación que favorezca la aparición de esta asociación.

Panidis y otros⁽⁵⁰⁾ encuentran en su investigación una correlación positiva de la testosterona con la LH y el índice LH/FSH y *Ambiger* y otros⁽⁵¹⁾ de la RI con la LH. *Banaszewska* y otros⁽³⁶⁾ declaran una diferencia estadísticamente significativa para la insulinemia en ayunas al comparar los grupos con un índice LH-FSH normal y el otro alterado.

Chan-Hong y *Sungwook*⁽⁵²⁾ informan que el CT se correlaciona de forma significativa con el índice LH-FSH. Sin embargo, *Mohlig* y otros⁽⁵³⁾ y *Legro* y otros⁽⁵⁴⁾ que la media de la LH fue menor en las mujeres sin disglucemia, comparadas con las que presentaban esta alteración.

En el Instituto de Endocrinología de Cuba (INEN) se concluyó en 2018 una investigación que se realizó con el objetivo de identificar en mujeres con SOP la asociación de las alteraciones metabólicas y hormonales con la elevación de la LH, además, de con el exceso de peso corporal. Esta incluyó a 157 mujeres con SOP atendidas durante dos años en las consultas de Reproducción Asistida y Endocrinología del hospital materno “América Arias” de La Habana. Se encontró que las mujeres con una LH elevada y exceso de peso corporal, respecto de las que no presentan estas alteraciones, tienen una media

significativamente mayor de glucemia en ayunas: 5,27 vs. 4,85 mmol/L, $p < 0,001$. Dos h poscarga de 75 g de glucosa: 6,63 vs. 5,71 mmol/L, $p < 0,001$; CT: 4,89 vs. 4,74 mmol/L, $p = 0,026$ y TG: 1,08 vs. 1,04 mmol/L, $p < 0,001$. Se halló lo contrario en el caso del C-HDL: 0,74 vs. 1,04 mmol/L, $p = 0,036$. Así, concluyen que la elevación de la LH y el exceso de peso corporal se asocian con la disglucemia y la DLP, pero no con la testosteronemia ni la RI en las mujeres con SOP. Considerando entonces los resultados de la investigación, los autores recomiendan indicar la determinación de la LH en las mujeres con SOP porque, además de coadyuvar al diagnóstico diferencial de la amenorrea secundaria, puede constituir un indicador pronóstico de alteraciones metabólicas en estos casos.⁽⁵⁵⁾

Conclusiones

Evidencias actuales indican que la elevación de la LH en el SOP se asocia con el hiperandrogenismo, la resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas. Aunque este aumento no constituye un criterio diagnóstico actual del síndrome, tiene un valor pronóstico en este sentido. La determinación de la hormona coadyuva a diferenciar de otras enfermedades esta causa tan frecuente de amenorrea secundaria.

Referencias bibliográficas

1. Murdoch AP, Diggle PJ, White MC, Kendall Taylor P, Dunlop W. LH in polycystic ovary syndrome: reproducibility and pulsatile secretion. J Endocrinol. 1989;121:185-91. DOI: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1210185>
2. Fauser BC, De Jong FH. Gonadotropins in polycystic ovarian syndrome. Ann N Y Acad Sci. 1993;687:150-61. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb43863.x>
3. Cheung AP, Lu JKH, Chang RJ. Pulsatile gonadotrophin secretion in women with polycystic ovary syndrome after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. Human Reprod. 1997;12(6):1156-64. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb43863.x>
4. Saucedo E, Moraga MR, Romeu A, Carmona IO. Proporción LH-FSH y síndrome de ovario poliquístico: ¿prueba olvidada o no útil? Ginecol Obstet Méx. 2016 [acceso:

- 23/06/2021];84(2):84-94. Disponible en:
<https://www.mediagraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2016/gom162e.pdf>
5. Wei L, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Atkin SL. The LH/FSH ratio has little use diagnosing polycystic ovarian syndrome. *Am Clin Biochem*. 2006;43:217-9. DOI: <https://doi.org/10.1258/000456306776865188>
6. Milsom SR, Sowter MC, Carter MA, Knox BS, Gunn AJ. LH levels in women with polycystic ovarian syndrome: have modern assays made them irrelevant? *Br J Obstet Gynaecol*. 2003;110:760-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2003.02528.x>
7. Hendriks ML. LH as a diagnostic criterion for polycystic ovary syndrome in patients with WHO II oligo/amenorrhoea. *Reprod BioMed Online*. 2008;16(6):765-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60140-x](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60140-x)
8. Haider S, Manan N, Khan A, Qureshi MA. Prevalence of elevated luteinizing hormone (LH)/follicle stimulating hormone (FSH) ratio in polycystic ovary syndrome (PCOS) women among local population. *J Dow University Health Sci Karachi*. 2011 [acceso: 23/06/2021];5(1):17-20. Disponible en:
<https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/1003069.pdf>
9. Kabel AM. Polycystic ovarian syndrome: insights into pathogenesis, diagnosis, prognosis, pharmacological and nonpharmacological treatment. *Pharm Bioprocess*. 2016 [acceso: 23/06/2021];4(1):7-12. Disponible en:
<https://www.openaccessjournals.com/articles/polycystic-ovarian-syndrome-insights-into-pathogenesis-diagnosis-prognosis-pharmacological-and-nonpharmacological-treatm.pdf>
10. Barontini M, García Rudaz MC, Veldhuis JD. Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome. *Arch Med Res*. 2001;32(6):544-52. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0188-4409\(01\)00325-3](https://doi.org/10.1016/s0188-4409(01)00325-3)
11. Taylor AE. Gonadotropin dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(Suppl 1):S12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.001>
12. Roland AV, Moenter SM. Reproductive neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome: insight from animal models. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(4):494-511. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.04.002>
13. Hall JE, Taylor AE, Hayes FJ, Crowley WF. Insights into hypothalamic-pituitary dysfunction in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 1998;21:602-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03350785>

14. Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007 [acceso: 23/06/2021];8(2):127-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17659447/>
15. Soule SG. Neuroendocrinology of the polycystic ovary syndrome. *Clin Endoc Metab*. 1996;10(2):205-19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9046-0>
16. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endoc*. 2016;14:38. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0173-x>
17. Berga SL, Yen SS. Opioidergic regulation of LH pulsatility in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1989;30(2):177-84. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1989.tb03739.x>
18. Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(2):295-324. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70071-2](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70071-2)
19. McCartney CR, Eagleson CA, Marshall JC. Regulation of gonadotropin secretion: implications for polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2002;20(4):317-26. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2002-36706>
20. 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. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dml017>
21. Schoemaker J. Neuroendocrine control in polycystic ovary-like syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1991;5(4):277-88. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513599109028449>
22. Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone in the polycystic ovary syndrome and a novel hormone “gonadotrophin surge attenuating factor”. *J R Soc Med*. 1995 [acceso: 23/06/2021];88:339-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1295241/pdf/jrsocmed00069-0041.pdf>
23. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel SF, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, *et al*. An international consortium update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-95. DOI: <https://doi.org/10.1159/000479371>
24. Ruddenklau A, Campbell RE. Neuroendocrine impairments of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(10):2230-42. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00428>

25. Feldman S, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J Endoc Soc.* 2019;3(8):1545-73. DOI: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00078>
26. Burt CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids.* 2012;77(4):332-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.12.007>
27. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome a hypothesis. *J Endocrinol.* 2002;175:1-5. DOI: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1740001>
28. Coutinho EA, Kauffman AS. The role of the brain in the pathogenesis and physiology of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Med Sci (Basel).* 2019;7(8):84. DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci7080084>
29. Liao B, Qiao J, Pnag Y. Central regulation of pcos: Abnormal neuronal-reproductive-metabolic circuits in pcos pathophysiology. *Front Endocrinol.* 2021;12:667422. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.667422>
30. Ashraf S, Nabi M, Rasool SA, Rashid F, Amin S. Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. *Egyptian J Med Hum Genetics.* 2019;20:25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0031-4>
31. Laatikainen T, Tulenheimo A, Andersson B, Kärkkäinen. Obesity, serum steroid levels, and pulsatile gonadotropin secretion in polycystic ovarian disease. *Europ J Obstet Gynec Reprod Biol.* 1993;15(1):45-53. DOI: [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(83\)90296-4](https://doi.org/10.1016/0028-2243(83)90296-4)
32. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, *et al.* Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. In *J Reprod Med.* 2014:719050. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/719050>
33. Sam S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Manag.* 2007;3(2):69-73. DOI: <https://doi.org/10.1089/obe.2007.0019>
34. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1994 [acceso; 23/06/2021];84(4):613-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8090402/>

35. Fulghesu AM, Cucinelli FC, Pavone V, Murgia F, Guido M, Caruso AC, *et al.* Change in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1999;14(3):611-7. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/14.3.611>
36. Banaszewska B, Spaczyński RZ, Pelesz M, Pawelczyk L. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo and hyperinsulinemia. *Ann Akad Med Bialymst.* 2003 [acceso: 23/06/2021];48:131-4. Disponible en: http://www.advms.pl/roczniki_2003/volumes/vol48_03/26/26-Banaszewska.pdf
37. Lawson MA, Jain S, Sun S, Patel K, Malcolm PJ, Chang J. Evidence for insulin suppression of baseline luteinizing hormone in women with polycystic ovarian syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;96(6):2089-96. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2656>
38. Orisaka M, Fukuda S, Hattori K, Yoshida Y. Adverse effect(s) of chronically elevated LH in PCOS. *J Mamm Ova Res.* 2014;31(1):12-6. DOI: <https://doi.org/10.1274/jmor.31.12>
39. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in Polycystic Ovary Syndrome. A position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4546-56. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1549>
40. Pasquali R, Gambineri A. Glucose intolerance states in women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(8):648-53. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03346757>
41. Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):E447-52. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2007>
42. Macut D, Bjekić Macut J, Savić Radojević A. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. *Front Horm Res.* 2013;40:51-63. DOI: <https://doi.org/10.1159/000341683>
43. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids.* 2012;77(4):295-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.12.002>
44. Randeva HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, *et al.* Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33(5):812-41. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1003>

45. Paterakis TS, Diamanti Kandarakis E. Aspects of cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Obes Rep.* 2014;3:377-86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-014-0127-6>
46. Acosta A, Monteagudo G, Menocal A. Patrón hormonal de mujeres con diagnóstico clínico y ecográfico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Endocrinol.* 2004 [acceso: 23/06/2021];15(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000200003
47. García Y, Monteagudo G, Padrón RS, González R. Evaluación de la sensibilidad a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Endocrinol.* 2009 [acceso: 23/06/2021];20(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v20n3/end06309.pdf>
48. García Y, Monteagudo G, Padrón RS, González R. Evaluación de las alteraciones lipídicas en el síndrome de ovarios poliquísticos y su relación con la resistencia a la insulina. *Rev Cubana Endocrinol.* 2010 [acceso: 23/06/2021];21(2). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol21_2_10/end03210.htm
49. Vázquez JC, Calero JL, Carías JP, Monteagudo G. Correspondencia clínica, hormonal y ecográfica en el diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Endocrinol.* 2016 [acceso: 23/06/2021];27(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v27n1/end02116.pdf>
50. Panidis D, Farmakiotis D, Rouso D, Katsikis I, Kourtis A, Diamanti Kandarakis E. Serum luteinizing hormone and significantly correlated with androstenedione levels in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;84(2):538-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.017>
51. Ambiger S, Patil SB, Rekha M, Dhananjaya S. Role of luteinizing hormone LH and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(9):3892-6. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20174029>
52. Chan Hong P, Sungwook C. Association between serum gonadotropin level and insulin resistance-related parameters in Korean women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(6):498-505. DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.498>
53. Mohlig M, Spranger J, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schollosser HW, *et al.* Predictors of abnormal glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:295-301. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590802585597>

54. Legro RS, Gnatuk CL, kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: A controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3236-42. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1843>
55. Casanova NC. Hormona luteinizante, obesidad y alteraciones bioquímicas y hormonales en el síndrome de ovario poliquístico [Tesis de grado]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2018.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.