

Riesgo cardiometabólico asociado al síndrome de ovario poliquístico

Cardiometabolic risk associated with polycystic ovary syndrome

Manuel Gómez Alzugaray^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

Yudit García García¹ <https://orcid.org/0000-0002-8217-878X>

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

Gisel Ovies Carballo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Maité 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: mangominen@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico se ha relacionado con una mayor frecuencia de alteraciones metabólicas y mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre la relación entre los factores de riesgo cardiometabólicos y el síndrome de ovario poliquístico.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica que incluyó publicaciones que aportaban información sustentada sobre una investigación científica bien estructurada. Se evidenció la relación del síndrome de ovario poliquístico con factores de riesgo cardiometabólico como la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la dislipidemia, la disglucemia, la obesidad, la hipertensión arterial y la diabetes gestacional. También con su asociación con el síndrome metabólico, la enfermedad hepática grasa no alcohólica y con marcadores de enfermedad cardiovascular subclínica.

Conclusiones: La exposición a un perfil cardiometabólico adverso a largo plazo podría generar un incremento de eventos cardiovasculares isquémicos y un mayor riesgo de muerte prematura. Sin embargo, no hay evidencia actual que permita confirmarlo en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. No obstante, la información disponible

apunta hacia un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La intervención oportuna desde la juventud con cambios en el estilo de vida y el tratamiento específico dirigido al control de los factores de riesgo podría modificar el riesgo a largo plazo.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; factores de riesgo cardiometabólicos; enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome has been related to a higher frequency of metabolic alterations and an increased risk of developing cardiovascular diseases.

Objective: To conduct a literature review on the relationship between cardiometabolic risk factors and polycystic ovary syndrome.

Methods: A bibliographic review was carried out that included publications that provided information supported by well-structured scientific research. The relationship of polycystic ovary syndrome with cardiometabolic risk factors such as insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, dysglycemia, obesity, arterial hypertension and gestational diabetes was evidenced. Also with its association with metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and markers of subclinical cardiovascular disease.

Conclusions: Exposure to a long-term adverse cardiometabolic profile could generate an increase in ischemic cardiovascular events and a higher risk of premature death. However, there is no current evidence to confirm this in women with PCOS. However, the available information points to an increased risk of cardiovascular disease. Timely intervention from youth with changes in lifestyle and specific treatment aimed at controlling risk factors could modify long-term risk.

Keywords: polycystic ovary syndrome; cardiometabolic risk factors; cardiovascular disease.

Recibido: 01/11/2021

Aprobado: 25/01/2022

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) conocido también como síndrome de Stein y Leventhal o síndrome de hiperandrogenismo ovárico funcional es la endocrinopatía más frecuente en las mujeres en edad reproductiva. La prevalencia del SOP varía entre el 4 y el 21 %, en dependencia de los criterios utilizados para su diagnóstico y la población estudiada.⁽¹⁾

El SOP es un desorden complejo de etiología multifactorial caracterizado por un cuadro clínico heterogéneo con alteraciones reproductivas, metabólicas y psicológicas. Las primeras manifestaciones suelen aparecer en edades tempranas como la pubertad, pero a largo plazo se asocia a factores de riesgo cardiometabólico y a otras comorbilidades. Entre los factores de riesgo más frecuentes asociados al SOP están la resistencia a la insulina (RI), la hiperinsulinemia, la dislipidemia, la disglucemia, la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes gestacional y el síndrome metabólico. Se han reportado trastornos en la coagulación y la fibrinólisis dado por el aumento de los factores VIIc y de Von-Willebrand's, trombomodulina, dímero D, antitrombina III y del fibrinógeno, entre otros, así como un estado inflamatorio crónico de bajo grado.^(2,3) También existen evidencias de disfunción endotelial, enfermedad hepática grasa no alcohólica, apnea obstructiva del sueño, enfermedad periodontal y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.^(4,5,6,7,8)

Con frecuencia los médicos atienden por separado los síntomas y signos específicos asociados al SOP, sin embargo, el manejo integral del síndrome se ha convertido en la actualidad en un reto debido a su complejidad, las diferencias significativas en su presentación y las posibles consecuencias a largo plazo.^(1,9) La demanda de atención médica por parte de estas mujeres es en edades tempranas por lo que sus principales problemas están enfocados en la esfera reproductiva y aunque el riesgo cardiovascular absoluto es bajo en esa época de la vida, constituye una buena oportunidad para la prevención de los futuros riesgos conferidos por el SOP.^(9,10)

La presencia de estos factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en las mujeres con SOP podría incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular más tempranamente y con peores desenlaces comparado con sus coetáneas. La prevención, detección oportuna e intervención tanto en el estilo de vida como con terapias farmacológicas podrían modificar el riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo.^(9,10,11)

Existen varios estudios cubanos que han evaluado la presencia de factores de riesgo metabólico, de marcadores de enfermedad cardiovascular subclínica y riesgo cardiovascular global, cuyos resultados han coincidido con la literatura internacional.^(12,13,14) Los mismos resaltan la importancia de continuar profundizando en el conocimiento sobre el SOP.^(15,16,17)

Por ende, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre la relación entre los factores de riesgo cardiometabólicos y el síndrome de ovario poliquístico.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de los últimos 10 años sobre el riesgo cardiometabólico asociado al SOP. Se utilizaron los buscadores Pubmed, Medscape, SciELO y Bireme. Se revisaron publicaciones cubanas cuyo diseño metodológico permitiera obtener resultados propios del país. Se consideraron otras investigaciones que por su importancia clínica no han vuelto a replicarse desde su publicación. Los términos de búsqueda que se emplearon para limitar la búsqueda bibliográfica fueron relacionados con el riesgo cardiometabólico asociado al SOP (riesgo cardiovascular, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular).

Factores de riesgo cardiometabólico asociados al síndrome de ovario poliquístico

Resistencia a la insulina en el SOP

La RI es frecuente en las mujeres con SOP y constituye un importante factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular, aunque no constituya un criterio diagnóstico para el síndrome.⁽²⁾ Los mecanismos involucrados en la RI en el SOP son complejos y no bien comprendidos pero el defecto principal parece estar a nivel posreceptor en la vía del fosfatidil inositol 3 kinasa (PI3-K) que media los efectos metabólicos de la insulina luego de la unión al receptor.^(18,19) Se propuso un término más específico (RI metabólica) para la disfunción selectiva de la vía del PI3-K y que es agravada con el aumento de peso ya que otras vías como la mitogénica (MAP-

K) parece no estar afectada. Sin embargo, la hiperinsulinemia compensatoria es una respuesta dirigida a vencer esta disfunción metabólica selectiva que como resultado activará la vía de MAPK con sus efectos pleiotrópicos y deletéreos de la hiperinsulinemia en estas mujeres.⁽¹⁸⁾

La RI está presente en alrededor del 60 al 80 % de las diagnosticadas y afecta tanto a las mujeres delgadas como obesas con SOP.⁽²⁰⁾ Se ha reportado en el 75 % de las normopeso y en el 95 % de las obesas con SOP.^(19,20,21) Sin embargo, no se ha demostrado defectos *in vivo* en la acción de la insulina en algunas mujeres normopeso.⁽²²⁾ La razón para esta inconsistencia no está clara, pero podría deberse a diferencias raciales o étnicas en la sensibilidad a la insulina, a los métodos utilizados para la evaluación de RI o a los criterios diagnósticos de SOP, entre otras razones.^(23,24,25)

Un estudio realizado por *Moggetti* y otros⁽²⁶⁾ reportó RI en 71,4 % de las pacientes con SOP y fue más frecuente (80,4 %) en las mujeres que expresaban el fenotipo clásico propuesto por la National Institutes of Health (NIH), seguido por el grupo con fenotipo ovulatorio (65 %) y por el grupo normoandrogénico (38,1 %). El fenotipo clásico y en menor medida el ovulatorio se han asociado de forma independiente con la RI, no así el normoandrogénico.^(27,28) Aunque la RI puede estar presente de forma independiente al exceso de peso corporal, la presencia de obesidad aumenta su frecuencia y la agrava posiblemente mediada por la inflamación.

En otro estudio⁽²⁹⁾ se observó que a medida que aumentaba la edad en las mujeres con SOP, se incrementaba la frecuencia de RI en las obesas pero no en las delgadas. Los autores sugirieron que las mujeres con SOP no obesas podrían tener un mejor perfil metabólico durante los años de vida reproductiva. Además, las mujeres delgadas con SOP mejoraron la RI, los niveles de andrógenos y de lípidos de forma dependiente a la edad con el decursar de los años. Es por ello que los autores plantearon que si las mujeres delgadas con SOP no ganan peso con el decursar de los años, es posible que su riesgo cardiometabólico se pueda atenuar.

En un estudio cubano, *García y Monteagudo*⁽¹³⁾ reportaron RI en 65 % de las mujeres con SOP a partir de determinaciones en ayuno y posestimulación con glucosa endovenosa. Por su parte, *Monteagudo y otros*⁽¹⁵⁾ estudiaron 152 mujeres con función ovárica normal (grupo I), con SOP clínico (grupo II) y clásico (grupo III). Encontraron que en los grupos II y III la glucemia fue significativamente mayor durante todos los momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), con excepción de 0 y 60

min. La insulinemia tuvo valores superiores ($p < 0,0001$) a los 30, 60 y 120 min. Sin embargo, pero no demostraron diferencias en los índices de sensibilidad y resistencia a la insulina en ayunas entre las mujeres con y sin SOP.⁽¹⁵⁾

Dislipidemia y SOP

Los trastornos lipídicos se han reportado en el 70 % de las mujeres con SOP. Las alteraciones más frecuentes son aumento de los triglicéridos, del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), así como, disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Con frecuencia las partículas LDL son pequeñas y densas lo que las hace más aterogénicas. Este patrón lipídico caracteriza los estados de RI y se asocia con las enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico.^(30,31) Se ha postulado que la interrelación de la RI, la obesidad y el hiperandrogenismo, así como, los factores ambientales y del estilo de vida favorecen la aparición de estos trastornos lipídicos y modulado en cierta medida por diferencias étnicas y raciales.^(29,31,32)

Según los resultados de *Glintborg* y otros⁽³²⁾ el diagnóstico de dislipidemia fue tres veces más frecuente en las mujeres con SOP con respecto a las controles y la prescripción de fármacos hipolipemiantes fue dos veces mayor en ellas. En un metaanálisis realizado por *Wild* y otros⁽³⁰⁾ se demostró que las mujeres con SOP tenían mayores niveles de cLDL, colesterol no-HDL y triglicéridos, así como, disminución del cHDL comparado con mujeres de similar edad pero sin SOP. Esta diferencia se mantuvo cuando se ajustó por índice de masa corporal (IMC).⁽³⁰⁾ Sin embargo, no en todos los estudios se han observado diferencias en los niveles de lípidos en las mujeres con SOP con respecto a las sin SOP.⁽³³⁾

En un estudio cubano se reportó trastornos lipídicos en el 95,6 % de las pacientes con SOP. La disminución del cHDL y de la apolipoproteína A-I fueron las alteraciones más frecuentes (91,3 y 87,0 %, respectivamente) y el aumento de los triglicéridos y del colesterol total fueron menos frecuentes. Entre los índices lipídicos estudiados, el índice Apo B/A-I fue el que mostró mayor asociación con la RI.⁽¹⁴⁾

Obesidad y SOP

El exceso de peso corporal es un problema frecuente en las mujeres con SOP. Según algunos autores existen dos grupos importantes de mujeres con SOP; las sobrepeso u

obesas y las delgadas.⁽³⁴⁾ La prevalencia de sobrepeso y obesidad en el SOP se ha reportado mayor al 80 % comparado con mujeres de similar edad de la población general, sin embargo, podría variar en dependencia de las poblaciones estudiadas.^(35,36) En un estudio cubano⁽¹⁵⁾ se encontró que solo el 17,3 % de las participantes en el estudio eran obesas, mientras que *Acosta* y otros⁽³⁷⁾ la detectaron en el 40 % de las mujeres.

En un metaanálisis se evidenció que las mujeres con SOP tuvieron mayor prevalencia de sobrepeso corporal [riesgo relativo (RR) 1,95 (95 % CI 1,52-2,50)], obesidad [RR 2,77 (1,88-4,10)] y adiposidad abdominal [RR 1,73 (1,31-2,30)] comparado con mujeres sin SOP, independientemente de los criterios diagnósticos utilizados, la edad y la región geográfica.⁽³⁸⁾

La obesidad juega un papel importante en la expresión clínica y metabólica del SOP. El aumento de la grasa hepática y visceral parece ser la mediadora en la asociación entre la ganancia de peso y la RI lo cual produce una “disfunción metabólica”. Sin embargo, la relación podría ser más compleja. Existen estudios que evidenciaron que las mujeres delgadas con SOP tienen alteraciones intrínsecas en la distribución de la grasa corporal.⁽³⁹⁾ De forma similar, los estudios iniciales con el uso de métodos como el ultrasonido y la medición de la circunferencia de cintura sugirieron un predominio de la grasa abdominal en las pacientes con SOP. Sin embargo, más recientemente, con el uso de la resonancia magnética se ha cuestionado y no se ha podido demostrar diferencias en el volumen de tejido adiposo visceral o en su distribución comparado con mujeres controles de similar IMC.⁽⁴⁰⁾ *Barber* y otros⁽⁴¹⁾ demostraron áreas de grasa visceral similares entre los dos grupos de mujeres con y sin SOP a pesar de tener diferencias en la sensibilidad a la insulina.

Las adipocinas son citoquinas secretadas por el tejido adiposo y sus niveles circulantes se asocian con la masa grasa corporal y la severidad de la obesidad. Algunas de ellas, como la visfatina, están relacionadas con la inflamación, la resistencia a la insulina, la “disfunción metabólica” y el riesgo cardiometabólico en las mujeres con SOP. También existe aumento de otros marcadores inflamatorios circulantes con respecto a mujeres sin SOP.⁽⁴²⁾ Los mecanismos que median los efectos de las adipocinas y otras citocinas podrían justificar la disfunción del tejido adiposo visceral en estas pacientes.

Un metaanálisis para determinar los marcadores inflamatorios en las mujeres con SOP identificó niveles elevados de proteína C reactiva, homocisteína, inhibidor 1 del activador del plasminógeno y factor de crecimiento vascular endotelial con respecto a

las mujeres sin SOP, aunque con alta heterogeneidad entre los estudios analizados. Otros marcadores como el factor de necrosis tumoral alfa, la endotelina 1 y el fibrinógeno tuvieron una diferencia limítrofe y no hubo diferencias con respecto a la interleuquina 6. Los autores concluyeron que el SOP se relaciona con inflamación crónica de bajo grado, inflamación endotelial y trastornos de la coagulación.⁽⁴³⁾ Con los datos disponibles hasta el momento se ha postulado un rol causal de la inflamación crónica en la patogénesis del SOP, lo cual abre nuevas líneas en la investigación.^(44,45) A pesar de los elementos anteriores, para algunos autores la obesidad no es un elemento crítico en la patogenia del síndrome. La frecuencia de SOP entre poblaciones con una prevalencia elevada de obesidad proporciona un elemento de evidencia al respecto ya que la frecuencia del SOP ha permanecido bastante estable a pesar del incremento de la obesidad a nivel mundial.⁽³⁶⁾ De esta forma, aunque la obesidad puede agravar los aspectos reproductivos y metabólicos del síndrome, la patogénesis del SOP es independiente de la obesidad.

Hipertensión arterial y SOP

Se ha reportado una alta prevalencia de hipertensión arterial en mujeres con SOP. *Marchesan* y otros⁽⁴⁶⁾ la reportaron en el 65 % con una media de edad de 25-26,5 años comparado con el 41 % del grupo control.

Entre los mecanismos involucrados está la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona por la RI. Además, la hiperinsulinemia compensadora produce un desequilibrio en el sistema nervioso autónomo y en la producción de óxido nítrico, así como mayor reabsorción renal de sodio.⁽⁴⁷⁾

Según los resultados de *Glintborg* y otros⁽³²⁾ el diagnóstico de hipertensión arterial y el consumo de fármacos antihipertensivos fueron dos veces más frecuente en las mujeres con SOP con respecto a los controles. Sin embargo, solo el 1,8 % tenían diagnóstico previo de hipertensión arterial.

Con respecto a la asociación con la obesidad, algunos estudios han evidenciado un incremento del riesgo de hipertensión arterial especialmente en mujeres jóvenes con SOP aunque estas tenían mayor peso corporal que las controles.⁽⁴⁸⁾ *Wild* y otros⁽⁴⁹⁾ no hallaron una mayor incidencia de hipertensión arterial en una cohorte de mujeres con SOP luego que ajustaran para el IMC. De forma similar, *Joham* y otros⁽⁶⁾ no lograron demostrar que la hipertensión arterial se asociara con el IMC. Estos resultados

evidencian que en la aparición de hipertensión arterial en las mujeres con SOP están involucrados múltiples mecanismos entre los cuales la obesidad podría jugar un rol determinante. Se requieren más estudios para establecer con mejor precisión esta relación.

Síndrome metabólico y SOP

La denominación y la capacidad de predicción del síndrome metabólico ha sido cuestionada en los últimos años. No obstante, existen múltiples estudios que avalan que este clúster de factores de riesgo interrelacionados es más frecuente entre las mujeres con SOP. Aproximadamente el 40 % de las mujeres con SOP tienen síndrome metabólico, con una frecuencia dos veces mayor que la observada en la población general. Sin embargo, puede ser menor (8-25 %) en países con baja prevalencia de obesidad como España e Italia.^(50,51,52) Un metaanálisis que incluyó 16 estudios mostró que la prevalencia del síndrome metabólico tuvo un OR 2,88 (95 % CI 2,40-3,45) pero con gran heterogeneidad ($I^2=67$ %, $p < 0,0001$).⁽⁵³⁾ Sin embargo, algunos estudios no han observado una mayor frecuencia de síndrome metabólico en las mujeres con SOP mayores de 45 años con respecto a las sin SOP, por lo que los autores concluyeron que las mujeres con SOP presentan solo un moderado desfavorable perfil cardiometabólico comparado con los controles de similar edad.⁽³³⁾

Varios estudios han evaluado las posibles diferencias en el perfil metabólico de mujeres con SOP de diferentes razas y etnias y han evidenciado diferencias significativas. Las mujeres de raza negra tienen un perfil metabólico más adverso que las de piel blanca y esas disparidades podrían tener múltiples causas biológicas, ambientales y socioeconómicas, entre otras.^(51,52,53) Ezech y otros⁽⁵²⁾ evidenciaron que las hispanas blancas y afroamericanas tuvieron mayores niveles de insulinemia en ayunas y durante la PTGO, así como valores superiores del índice HOMA-IR que las mujeres blancas no hispanas, aunque los valores de glucemia fueron similares. Según los resultados del metaanálisis de Kazemi y otros⁽⁵³⁾ las mujeres de piel negra con SOP tuvieron similar glucemia en ayunas pero mostraron mayor insulinemia en ayunas, valores del índice HOMA-IR y de la presión arterial sistólica pero las concentraciones de triglicéridos fueron menores comparado con las de piel blanca.

Con respecto a los diferentes fenotipos del SOP, el síndrome metabólico es más frecuente en los fenotipos que tienen los tres criterios diagnósticos del SOP (29,6 %) y

en el fenotipo con hiperandrogenismo y oligomenorrea (34,5 %) comparado con otros fenotipos con morfología de ovario poliquístico e hiperandrogenismo (10 %) o con oligomenorrea (8,3 %).⁽²⁸⁾

Diabetes mellitus tipo 2 y SOP

Si la RI y la obesidad son factores de riesgo frecuentes en las mujeres con SOP se podría esperar mayor riesgo de desarrollar DM2. Las mujeres con SOP tienen cuatro veces mayor riesgo de diabetes independientemente del IMC y es diagnosticada cuatro años más temprano.⁽⁵⁴⁾ En estudios transversales se ha reportado una frecuencia de DM2 que varía entre 1,5 y 10 %.^(32,54) Sin embargo, algunos autores no han podido demostrarlo. *Meun* y otros⁽³³⁾ no hallaron una mayor frecuencia de DM2 en las mujeres con SOP mayores de 45 años con respecto a las sin SOP.

La prevalencia de TGA en el SOP varía de 10-36 %.^(54,55,56) En un metaanálisis se halló un OR para DM2 de 4,43 (95 % 4,06-4,82) en pacientes con SOP comparado con los controles.

Sin embargo, existen pocos estudios diseñados para investigar la conversión de TGA a DM tipo 2 en el SOP y se ha reportado que el riesgo para el progreso del deterioro es alto. La tasa calculada de conversión anual de tolerancia normal a TGA es de aproximadamente 16 % y una tasa de conversión de TGA a DM2 de 2 % por año.⁽⁵⁷⁾ En otros estudios se evidenció una incidencia anual de 13,4 % para desarrollar DM2 en las mujeres americanas y de 16,4 % en las australianas. El principal factor predictivo fue la obesidad.^(55,58)

La aparición de DM2 en las mujeres con SOP está muy relacionada con el peso corporal y en pacientes con IMC menor que 25 kg/m² pocas pacientes son diagnosticadas con DM2 durante la PTGO. Se ha reportado que solo el 12 % de las pacientes con SOP y sin obesidad desarrollaron alteraciones en la glucemia.⁽⁵⁵⁾ Algunos estudios han evidenciado que las mujeres delgadas no tienen mayor riesgo de desarrollar DM2 comparado con controles de similar edad.^(54,59) Sin embargo, un reciente estudio demostró que el riesgo de DM2 es elevado aún en las mujeres delgadas con SOP.⁽⁶⁰⁾

Con respecto al fenotipo, se ha reportado que más del 40 % de las mujeres con fenotipo clásico desarrollan TGA o DM2 en la cuarta década de la vida y el riesgo podría ser incluso cinco veces mayor en algunas poblaciones.^(55,58) Todos los datos anteriores

justifican las recomendaciones de las guías de consenso sobre la búsqueda de disglucemia en las pacientes con SOP, independientemente del peso corporal.^(11,61)

Enfermedad hepática grasa no alcohólica y SOP

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es frecuente en las mujeres con SOP.⁽⁶²⁾ La frecuencia varía entre 35 y 70 % con respecto a mujeres sanas de similar edad, IMC y circunferencia abdominal y pocos estudios han evaluado la presencia de esteatohepatitis no alcohólica.^(5,62) En un metaanálisis la EHGNA fue diagnosticada tres veces más frecuente en el SOP.⁽⁵⁾ La EHGNA podría progresar de una esteatosis simple, a una esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis hepática y finalmente a un carcinoma hepatocelular pero no hay estudios disponibles sobre esta evolución en las mujeres con SOP.

En un estudio en el cual se usó marcadores hepáticos de esteatohepatitis no alcohólica se evidenció una prevalencia de 27 % en mujeres con SOP comparado con solo el 1 % en las mujeres controles.⁽⁶³⁾ *Setji* y otros⁽⁶⁴⁾ evidenciaron la presencia de esteatohepatitis no alcohólica relativamente avanzada en mujeres con SOP entre 20 y 30 años y otros autores la reportaron en menores de 40 años.

Se ha reportado que la EHGNA es más frecuente entre adolescentes con SOP con respecto a las controles (37,5 % vs. 15,1 %).⁽⁶⁵⁾ De forma similar, el 46 % de las adolescentes obesas no diabéticas en comparación con el 14 % de las adolescentes obesas sin SOP tuvieron esteatosis hepática y esta se relacionó con el volumen de grasa visceral pero no con los índices de sensibilidad a la insulina o con los niveles de andrógenos.⁽⁶⁶⁾

Los mecanismos que vinculan el SOP y la EHGNA no son del todo conocidos. La mayoría de los estudios han demostrado correlación entre la presencia de EHGNA con la RI y el síndrome metabólico. Para muchos autores la EHGNA es una manifestación del síndrome metabólico que podría incluso preceder el desarrollo del mismo. No obstante, algunos estudios han confirmado en mujeres con SOP sin síndrome metabólico u obesidad mayor frecuencia de EHGNA con respecto a las mujeres sanas.^(64,67)

Riesgo cardiovascular en el SOP

Los estudios diseñados para determinar el riesgo cardiovascular en las mujeres con SOP, comparado con la población general han mostrado resultados heterogéneos. La

mayoría ha identificado un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular.^(68,69,70) Sin embargo, otros estudios han mostrado esta asociación dependiente del exceso de peso corporal y del resto de los factores de riesgo cardiometabólico asociados al SOP.⁽⁷¹⁾

El riesgo cardiovascular absoluto conferido por el SOP podría ser despreciable debido a la edad en las mujeres jóvenes. Sin embargo, a largo plazo o el riesgo de por vida podría ser superior con respecto a las mujeres sin SOP. Además, podría no ser similar para todas las mujeres en función del fenotipo de SOP.⁽⁷²⁾

Se ha evidenciado que estas mujeres tienen disfunción endotelial medido a través de la vasodilatación por flujo de la arteria braquial.⁽⁷³⁾ La disfunción endotelial en las mujeres con SOP se ha asociado con mayores niveles de andrógenos y con RI aun en edades tempranas e independientemente del peso corporal, aunque no todos los estudios son consistentes con estos resultados.⁽⁷⁴⁾

Algunos estudios han examinado la frecuencia de marcadores de aterosclerosis subclínica en mujeres con SOP en ausencia de otros factores de riesgo aterogénico. *Christian* y otros⁽⁷⁵⁾ encontraron que la calcificación de las arterias coronarias fue más frecuente en las mujeres con SOP comparado con los controles (OR 2,37 (0,99-5,73), $p=0,05$).⁽⁷⁵⁾ De forma similar, otro estudio⁽⁷⁶⁾ encontró que la frecuencia de calcio coronario en mujeres adultas (40-61 años), así como, la media del *score* de calcio fue significativamente mayor en las mujeres con SOP y se mantuvo marginalmente significativo luego de ajustar la edad y el IMC. Sin embargo, en otra investigación⁽⁷⁷⁾ no se encontraron diferencias significativas en la calcificación de las arterias coronarias en mujeres de origen multiétnico con y sin SOP (5 % vs. 6,3 %, $p = 0,74$). No obstante, existen múltiples estudios que demostraron calcificación de las arterias coronarias y alteraciones electrocardiográficas de forma mas frecuente en mujeres con SOP,^(75,78) pero existen pocos estudios prospectivos y con poblaciones de SOP bien definidas que permitan confirmar estos hallazgos.⁽⁷⁹⁾

Se ha reportado que las mujeres con SOP tienen mayor grosor de las capas íntima-media carotídea (GIMc). Sin embargo, *Meun* y otros⁽³³⁾ observaron que las mujeres con SOP tuvieron menor GIMc a pesar de que tenían mayor IMC y circunferencia de cintura. Un metaanálisis⁽⁸⁰⁾ demostró que la media del GIMc fue significativamente mayor en mujeres con SOP comparado con las controles [0,072 mm (0,040-0,105)].

En los estudios cubanos, *Carmenate* y otros⁽¹⁶⁾ evidenciaron alteraciones cardiovasculares subclínicas en el 46,6 % de las mujeres con SOP vs. 16,6 % en las

controles ($p=0,012$), disfunción diastólica en el 46,6 % vs. 33,3 % ($p=0,249$), aumento del grosor de la íntima media carotídea en 30 % vs. 6,67 % ($p=0,020$) y aumento del grosor de la grasa epicárdica (13,3 % vs. 3,3 %; $p=0,161$). Los valores superiores de triglicéridos, insulinemia y glucemia se observaron en aquellas con enfermedad subclínica y no hubo relación de esta con el fenotipo del SOP.⁽¹⁶⁾ Basado en los resultados anteriores se recomienda la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular en todas las mujeres con SOP.⁽¹¹⁾

Enfermedad cardiovascular clínica en el SOP

La exposición a un perfil cardiometabólico adverso a largo plazo podría generar un incremento de eventos cardiovasculares isquémicos y quizás un mayor riesgo de muerte prematura. Sin embargo, no hay evidencia actual que permita confirmar esta hipótesis en las mujeres con SOP. No obstante, la información disponible apunta hacia un mayor riesgo de eventos cardiovasculares a largo plazo.

El riesgo de eventos cardiovasculares varía entre 1,3 y 2,0 en algunos de los metaanálisis, mientras que en algunos estudios no se han demostrado diferencias significativas.^(69,70,71) Estas discrepancias en el riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres con SOP podrían ser explicadas por las diferencias de edad en las participantes en los estudios y por el tiempo de seguimiento necesario para que aparezcan estas complicaciones hasta la posmenopausia. Además, el riesgo de enfermedad cardiovascular podría ser modificado con las intervenciones médicas. De esta forma, el uso de anticonceptivos orales, antiandrógenos y sensibilizadores de la insulina podrían modificar el riesgo a largo plazo.

El SOP se ha asociado con un riesgo dos veces mayor de enfermedad cerebrovascular isquémica y trombosis. En algunos estudios se ha evidenciado que el riesgo de tener una enfermedad cardiovascular al diagnóstico del SOP aumentó 2,9 veces durante el seguimiento.^(32,81) En un estudio retrospectivo, *Hart* y otros⁽⁸¹⁾ evaluaron las mujeres con y sin SOP hospitalizadas entre 1997 y 2011 y observaron que aquellas con SOP tuvieron más eventos cardiovasculares.

Un estudio de seguimiento para observar las consecuencias a largo plazo de 786 mujeres con diagnóstico de SOP en el Reino Unido⁽⁴⁹⁾ mostró que estas tuvieron más factores de riesgo pero la mortalidad y la morbilidad por enfermedad arterial coronaria no fue diferente de forma significativa con respecto al grupo control. En otro estudio

con mujeres entre 15 y 40 años en seguimiento por 5,9 años⁽⁸²⁾, la incidencia de enfermedad arterial coronaria fue mayor en las con SOP, principalmente en aquellas con factores cardiometabólico. De forma similar, los resultados de un seguimiento en 25 mujeres con SOP por 21 años mostraron similar morbilidad por infarto de miocardio, ictus isquémico, DM2 y cáncer y la mortalidad fue similar comparado con el grupo control.⁽⁸³⁾

En un estudio realizado con 18 112 pacientes con SOP seguidas por 11,1 años (6,9-16,0) sin diagnóstico previo de hipertensión ni enfermedad cardiovascular, se encontró que las mujeres jóvenes tuvieron mayor tasa de eventos cardiovasculares comparado con los controles [HR 1,6 (1,5- 1,6); $p < 0,001$]. Se demostró que la obesidad, la DM2, la infertilidad y el uso previo de anticonceptivos orales se asoció con la aparición de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no se demostró asociación de los niveles de testosterona total o libre ni la unida a la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Los autores concluyeron que el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares debería ser considerado aun en mujeres jóvenes con SOP.⁽⁶⁸⁾

Un metaanálisis realizado a partir de ocho estudios con mujeres entre 36 y 71 años sugirió que el SOP se asociaba con un mayor riesgo de ictus [OR 1,36 (95% CI 1,09-1,70); $p = 0,007$]. Estos hallazgos fueron atenuados luego de ajustar el peso corporal.⁽⁷⁰⁾ Sin embargo, otro metaanálisis no mostró asociación significativa entre el SOP e infarto de miocardio.⁽⁶⁹⁾

En una cohorte de seguimiento de mujeres con y sin SOP, con una media de 23,7 años se evidenció que las mujeres con SOP no tuvieron aumento en los resultados cardiovasculares adversos comparado con las controles. Para el infarto de miocardio fue de 0,74 (0,32-1,72); $p = 0,48$.⁽⁸⁴⁾

En la revisión sistemática realizada por *Anderson* y otros⁽⁸⁵⁾ las mujeres con SOP tuvieron mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular isquémica no fatal pero no fue estadísticamente significativo. Cuando se analizaron cinco de los estudios seleccionados donde el promedio de edad de las mujeres era mayor de 45 años, el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico fue significativamente mayor en las mujeres con SOP pero no fue significativo para la enfermedad arterial coronaria en seis de los estudios seleccionados.⁽⁸⁵⁾

Una reciente revisión sistemática realizada por *Wekker* y otros⁽⁸⁶⁾ incluyó 23 estudios de cohorte y evidenció que las mujeres con SOP tuvieron mayor riesgo de hipertensión arterial, DM2, concentraciones mayores de colesterol total y menores de cHDL y

aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular no fatal isquémica (RR: 1,41; 95% CI 1,02-1,94). Sin embargo, no se evidenciaron diferencias en los niveles de cLDL y triglicéridos ni en los eventos coronarios (RR: 1,78, 95% CI 0,99- 3,23). Los autores concluyeron que las mujeres con SOP tienen un riesgo aumentado de enfermedad cardiometabólica que pudo ser ponderado con el estudio.

A partir de un análisis de dos revisiones sistemáticas y algunos estudios observacionales no se pudo demostrar diferencias significativas entre las mujeres con y sin SOP en términos de infarto de miocardio, ictus, muerte de causa cardiovascular y enfermedad arterial coronaria. Cuando se comparó la muestra de mujeres con SOP con una población abierta se observó un incremento del riesgo para las mujeres mayores de 45 años. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela debido a la edad relativamente joven de las mujeres incluidas.^(71,87)

Conclusiones

En resumen, las mujeres con SOP tienen un perfil cardiometabólico más adverso con respecto a otras mujeres, lo cual podría aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo. Ello justifica que se identifiquen tempranamente estos factores de riesgo aterogénico y que se intervenga de forma oportuna con cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico de prevención.

Referencias bibliográficas

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, *et al.* Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16057. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>
2. Bajuk K, Pfeifer M. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. Endoc Connect. 2018;7:238-51. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0129>
3. Torchen LC. Cardiometabolic Risk in PCOS: More than a Reproductive Disorder. Curr Diab Rep. 2018;17(12):137. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0956-2>
4. Balachandran K, Sumilo D, O'Reilly MW. Increased risk of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a population- based cohort study. Eur J Endocrinol. 2019;180(4):265-72. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0693>

5. Ramezani Binabaj M, Motalebi M, Karimi Sari H, Rezaee Zavareh MS, Alavian SM. Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis. *Hepat Monthly*. 2014;14:e23235. DOI: <https://doi.org/10.5812/hepatmon.23235>
6. Joham AE, Boyle JA, Zoungas S, Teede HJ. Hypertension in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome and association with obesity. *Am J Hypertens*. 2015;28(7):847-51. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu251>
7. Young HE, Ward WE. The relationship between Polycystic Ovarin Syndrome, Periodontal Disease, and Osteoporosis. *Reprod Sci*. 2021;28:950-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00310-7>
8. Gnanadass SA, Prabhu YD, Gopalakrishnan AV. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian síndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303:631-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05951-2>
9. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, *et al*. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary síndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602-18. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>
10. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardio Med*. 2020;30:399-404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010>
11. Wild RA, Carmina E, Diamanti Kandarakis E, Dokras A, Escobar Morreale HF, Futterweit W, *et al*. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2038-49. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2724>
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 Cubana Endocrinol*. 2008 [acceso: 12/10/2020];19(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532008000100004&lng=es
13. García García Y, Monteagudo Peña G, Padrón Durán RS, González R. Evaluación de la sensibilidad a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana*

- Endocrinol. 2009 [acceso: 12/10/2020];20(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. García García Y, Monteagudo Peña G, Padrón Durán RS, González R. Evaluación de las alteraciones lipídicas en el síndrome de ovarios poliquísticos. Rev Cubana Endocrinol. 2010 [acceso: 12/10/2020];21(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156129532010000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Monteagudo G, González R, Gómez M, Ovies G, Menocal A, Rodríguez K, *et al.* Resistencia a la insulina en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico. Rev Cubana Endocrinol. 2019 [acceso: 04/07/2021];21(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532019000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
16. Carmenate JV, Monteagudo G, Peix A, Quiroz JJ, Ovies G, González N. Enfermedad cardiovascular subclínica en mujeres de edad mediana con síndrome de ovario poliquístico. Rev Cubana Cardiol Cirug Cardiovasc. 2017 [acceso: 12/04/2021];23(1). Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/678/html_72
17. Carmenate JV, Cabrera E, Monteagudo G, Peix A, González R, González N. Asociación entre el fenotipo hipertrigliceridemia-obesidad abdominal, la resistencia a la insulina y las variables cardiometabólicas en el síndrome de ovario poliquístico. Rev Cubana Endocrinol. 2021 [acceso: 04/07/2021];32(1). Disponible en: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/271>
18. Barber TM, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol. 2021;00:1-11. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14421>
19. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. Hum Reprod. 2016;31(11):2619-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew243>
20. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, *et al.* Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. Hum Reprod. 2013;28(3):777-84. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/des463>

21. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38:1165-74. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.38.9.1165>
22. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;82:661-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.01.041>
23. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*. 2005;83:1454-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.070>
24. Butler AE, Abouseif A, Dargham SR, Sathyapalan T, Atkin SL. Metabolic comparison of polycystic ovarian syndrome and control women in Middle Eastern and UK Caucasian populations. *Scientific Reports*. 2020;10:18895. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75109-2>
25. Maffazioli GD, Lopes CP, Heinrich Oliveira V, Lobo RA, Hayashida SA, Soares JM, *et al*. Prevalence of metabolic disturbances among women with polycystic ovary syndrome in different regions of Brazil. *Int J Gynecol Obst*. 2020;151(3):383-91. DOI: <http://doi.org/10.1002/jigo.13374>
26. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, *et al*. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E628-637. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3908>
27. Zawadki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds). *Polycystic ovary syndrome*. Blackwell Scientific Publications. 1992:377-84. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32915-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32915-2)
28. Bil E, Dilbaz B, Cirik DA, Ozelci R, Ozkaya E, Dilbaz S. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J Obst Gynaecol Res*. 2016;42:837-43. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.12985>
29. Livadas S, Macut D, Bothou C, Kulickowska Plaksej J, Vryonidou A, Bjekic Macut J, *et al*. Insulin resistance, androgens, and lipids are gradually improved in an age-dependent manner in lean women with polycystic ovary syndrome: insights from a large Caucasian cohort. *Hormones (Athens)*. 2020;19(4):531-39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00211-z>

30. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertility Sterility*. 2011;95(3):1073-079. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.027>
31. Valkenburg O, Steegers Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, *et al*. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:470-76. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1756>
32. Glintborg D, Hass RK, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Morbidity and medicine prescriptions in a nationwide Danish population of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;5:627-38. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-1108>
33. Meun C, Gunning MN, Louwers YV, Peters H, Roos Hesselink J, van Lennep JR, *et al*. The cardiovascular risk profile of middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2020;92:150-58. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14117>
34. Toosy S, Sodi R, Pappachan JM. Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach. *J Diabetes Metab Disord*. 2018;17:277-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0371-5>
35. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod*. 2003;18:2289-93. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deg440>
36. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:162-68. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1834>
37. 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. 04/07/2021];15(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000200003
38. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618-37. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms030>
39. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Jensen JE, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23:2113-121. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/den211>

40. Cosar E, Üçok K, Akgün L, Koken G, Sahin FK, Arioz DT. Body fat composition and distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24:428-32. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590802234253>
41. Barber TM, Golding SJ, Alvey C. Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterises women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;93(3):999-1004. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2117>
42. Lewis RD. Complement activation in polycystic ovary syndrome occurs in the postprandial and fasted state and is influenced by obesity and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(1):74-84. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14322>
43. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, *et al*. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2011;17:741-60. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr025>
44. Mu L, Li R, Lai Y, Zhao Y, Qiao J. Adipose insulin resistance is associated with cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:541-48. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0949-2>
45. Zhang Z, Hong Y, Chen M, Tan N, Liu S, Nie X, Zhou W. Serum metabolomics reveals metabolic profiling for women with hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Metabolomics*. 2020;16:20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11306-020-1642-y>
46. Marchesan LB, Spritzer PM. ACC/AHA 2017 definition of high blood pressure: implications for women with polycystic ovary syndrome. *Fertility Sterility*. 2019;111(3):579-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.034>
47. Cascella T, Palomba S, Tauchmanová L, Manguso F, Di Biase S, Labella D, *et al*. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4395-400. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0399>
48. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Human Reproduction*. 2001;3:556-60. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/16.3.556>
49. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol*. 2000;5:595-600. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01000.x>

50. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347-363. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq001>
51. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:141-5. DOI: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02058>
52. Ezeh U, Ida Chen YD, Azziz R. Racial and ethnic differences in the metabolic response of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2020;93(2):163-72. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14193>
53. Kazemi M, Kim JY, Parry SA, Azziz R, Lujan ME. Disparities in cardio metabolic risk between Black and White women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *AJOG.* 2021;224(5):428-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.019>
54. Rubin KH, Glibtorg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3848-57. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01354>
55. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction.* 2001; 9:1995-998. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1995>
56. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347-63. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq001>
57. Sabán M. Metabolismo de los hidratos de carbono en el síndrome de ovario poliquístico. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2012 [acceso: 04/07/2021];49(2). Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v49n2/v49n2a05.pdf>
58. Boudreaux MY, Talbott EO, Kip KE, Brooks MM, Witchel SF. Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: results of an 8-year follow-up. *Current Diabetes Reports.* 2006;1:77-83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-006-0056-1>

59. Ollila ME, West S, Keinanen Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, *et al.* Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2017;2:423-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew329>
60. Kakoly NS, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE. The impact of obesity on the incidence of type 2 diabetes among women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2019;42(4):560-67. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18-1738>
61. Salley KE, Wickham EP, Cheang KL, 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>
62. Macut D, Bjekic Macut J, Livadas S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2018;24(38):4593-7. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190117100751>
63. Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, Daousi C, Irwin A, Aziz N, *et al.* Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3709-16. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1382>
64. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1741-7. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2774>
65. Ayonrinde OT, Adams LA, Doherty DA, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH, *et al.* Adverse metabolic phenotype of adolescent girls with non-alcoholic fatty liver disease plus polycystic ovary syndrome compared with other girls and boys. *J Gastroent Hepat.* 2016;31:980-87. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.13241>
66. Cree Green M, Bergman BC, Coe GV, Newnes L, Baumgartner AD, Bacon S, *et al.* Hepatic steatosis is common in adolescents with obesity and PCOS and relates to de novo lipogenesis but not insulin resistance. *Obesity.* 2016;24:2399-406. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.21651>
67. Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel

hepato-ovarian axis? *Endocrine*. 2016;51:211-21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0640-8>

68. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0680-5>

69. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, *et al*. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(23):33715-21. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9553>

70. Zhou Y, Wang X, Jiang Y, Ma H, Chen L, Lai C, *et al*. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of stroke and all-cause mortality: insights from a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(12):904-10. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1347779>

71. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(4):495-500. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr001>

72. Carmina E, Lobo RA. Is There Really Increased Cardiovascular Morbidity in Women with Polycystic Ovary Syndrome? *J Women's Health*. 2018;27(11):1385-8. DOI: <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7162>

73. Oncul M, Uzun H. Polycystic ovary syndrome and endothelial dysfunction: A potential role for soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1. *Reprod Biol*. 2020;20(3):396-401. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.04.006>

74. Tripathy P, Sahu A, Sahu M, Nagy A. Ultrasonographic evaluation of intra-abdominal fat distribution and study of its influence on subclinical atherosclerosis in women with polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2017;217:18-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.011>

75. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2562-68. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030334>

76. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzik DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5454-61. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032237>

77. Chang AY, Ayers C, Minhajuddin A, Jain T, Nurenberg P, de Lemos JA, *et al.* Polycystic ovarian syndrome and subclinical atherosclerosis among women of reproductive age in the Dallas heart study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(1):89-96. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03907.x>
78. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1929-35. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1045>
79. Dokras A. Cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Steroids*. 2013;8:773-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.04.009>
80. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):112-26. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr046>
81. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;3:911-9. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3886>
82. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2015;8:96351-8. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19180>
83. Schmidt J, Landin Wilhelmsen K, Brännström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2011;96:3794-803. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1677>
84. Iftikhar S, Collazo Clavell ML, Roger VL, St Sauver J, Brown RD, Cha S, *et al.* Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med*. 2012 [acceso: 04/07/2021];70(2):74-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582228/pdf/nihms434045.pdf>
85. Anderson SA, Barry JA, Hardiman PJ. Risk of coronary heart disease and risk of stroke in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;2:486-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.079>
86. Wekker V, van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, *et al.* Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and

meta-analysis. Humn Reprod Update. 2020;26(6):942-60. DOI:

<https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa029>

87. Heida KY, Bots ML, de Groot CJ, van Dunné FM, Hammoud NM, Hoek A, *et al.* Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: A Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(17):1863-79. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487316659573>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.