

Mitos y realidades sobre la obesidad en el síndrome de ovario poliquístico

Myths and realities about obesity in polycystic ovary syndrome

Gilda Monteagudo Peña^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Bertha Rodríguez Pendás¹ <https://orcid.org/0000-0002-8666-6297>

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

Manuel Gómez Alzugaray¹ <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

Aimee Álvarez Álvarez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4751-7835>

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

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

* Autor para la correspondencia: gilda.monteagudo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La asociación entre la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico es importante porque amplifica los trastornos metabólicos, reproductivos, psicológicos o de la calidad de vida. Sin embargo, es común que se sobrevalore o se emplee como criterio diagnóstico, lo que denota una definición no clara de esta relación.

Objetivo: Analizar lo que, en opinión de los autores, pudieran ser “mitos” sobre la obesidad en el síndrome de ovario poliquístico y su coherencia con la evidencia disponible.

Métodos: Se realizó una revisión del estado del arte en este tema. Se localizaron 230 artículos en las bases PubMed, Medline, Scielo y Google Académico, y se contrastó con los criterios propios.

Conclusiones: Algunas creencias generalizadas sobre la obesidad en el síndrome de ovario poliquístico, aunque tienen cierto grado de certidumbre, se malinterpretan o magnifican, por lo que pueden considerarse “mitos”. Entender que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico pueden no tener obesidad y, aún así, tener adiposidad abdominal y los efectos

que de ella derivan, no niega la evidencia indiscutible de que la obesidad, si está presente, agrava el síndrome. Polemizar sobre el tema pretende contribuir a que se diagnostique el síndrome no solo en mujeres con obesidad y que se considere factor de riesgo para la obesidad. Debe entenderse que la obesidad asociada al síndrome puede revertirse y que se pueden incorporar estilos de vida saludable y un control del peso corporal como pilares del tratamiento en todas las mujeres que padezcan este.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; obesidad; adiposidad central; riesgo metabólico; riesgo reproductivo.

ABSTRACT

Introduction: The association between obesity and polycystic ovary syndrome is important because it amplifies metabolic, reproductive, psychological, or quality of life disorders. However, it is commonly overestimated or used as a diagnostic criterion, which denotes an unclear definition of this relationship.

Objective: To analyze what, in the authors' opinion, could be "myths" about obesity in polycystic ovary syndrome and their consistency with the available evidence.

Methods: A state-of-the-art review on this subject was performed and contrasted with own criteria.

Conclusions: Some widespread beliefs about obesity in polycystic ovary syndrome, although they have some degree of certainty, are misinterpreted or magnified, so they can be considered "myths". Understanding that the patients may not suffer from obesity and still have abdominal adiposity and the effects that derive from it, does not deny the indisputable evidence that, if present, it aggravates the syndrome. Discussing the subject intends to contribute to diagnose the syndrome not only in women with obesity. The aim is to consider it as a risk factor for obesity and to prevent it, to understand that obesity can be reversed, and to incorporate counseling on healthy lifestyles and body weight control as pillars of treatment in all women with the syndrome, with or without obesity.

Keywords: polycystic ovary syndrome; obesity; central adiposity; metabolic risk; reproductive risk.

Recibido: 28/05/2021

Aprobado: 12/01/2022

Introducción

La asociación entre el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y la obesidad resulta de especial atención. Es un tema que, como en muchos otros relativos al SOP, existen acuerdos y discrepancias. Se acepta que estas mujeres tienden a tener aumento del tejido adiposo, en especial abdominal, lo que parece ser un rasgo intrínseco e independiente del peso corporal y puede agravarse por el hiperandrogenismo (HA) o la resistencia a la insulina (RI).^(1,2) Asimismo, se reconoce que el exceso de peso juega un rol relevante en la amplificación fisiopatogénica de los trastornos metabólicos y reproductivos del síndrome,⁽³⁾ el deterioro de la calidad de vida,⁽⁴⁾ y la génesis de alteraciones psicológicas,⁽⁵⁾ o que la obesidad puede causar una forma secundaria del SOP.^(6,7) Por ello, existe acuerdo en considerar que la prevalencia y gravedad fenotípica del SOP es mayor en mujeres con sobrepeso corporal.^(4,6)

Sin embargo, tal vez por ello o porque la primera referencia al síndrome sea la descrita por Stein y Levanthal,⁽⁸⁾ que incluía amenorrea, hirsutismo, infertilidad, ovarios agrandados, “quistes” foliculares y obesidad, es común que se sobrevalore la obesidad como una característica del SOP o se le emplee como criterio de uso frecuente para el diagnóstico del síndrome, lo cual denota que no existe una definición clara sobre esta relación. Este artículo tuvo por objetivo analizar lo que, en opinión de los autores, pudieran ser “mitos” sobre la obesidad en el SOP y verificar su coherencia con la evidencia disponible.

Métodos

Se buscó información en las bases PubMed, Medline, Scielo y Google Académico. Se emplearon como motores de búsqueda los términos “obesidad y síndrome de ovario poliquístico”, “prevalencia obesidad y síndrome de ovario poliquístico”, “fisiopatología obesidad y síndrome de ovario poliquístico”, en español e inglés. Se obtuvieron 230

artículos, de los que se seleccionaron los que se consideraron más adecuados para realizar una revisión del estado del arte en este tema y se contrastó con los criterios propios.

¿Cómo se estructura la relación entre obesidad y el SOP?

La relación entre SOP y obesidad, como otras condiciones asociadas al síndrome, tiene una base etiopatogénica heterogénea. Depende del efecto conjunto de factores genéticos y ambientales que provocan alteraciones sistémicas y locales intrínsecas o mediadas por otros trastornos concurrentes. Si es un factor causal o un agravante, se ha debatido ampliamente. La relación es compleja y muchas veces con causalidad reversa, por lo que su discernimiento resulta difícil.⁽⁹⁾

La sospecha de una contribución genética en el origen de la obesidad asociada al SOP se basó en primera instancia en las diferencias geográficas y raciales en su prevalencia y se confirmó en estudios que demuestran patrones variables en la expresión de varios genes.⁽¹⁰⁾ Estudios del genoma completo señalan asociación con el SOP de varios locus de susceptibilidad identificados para obesidad (genes que intervienen en la regulación neuronal central, especialmente del hipotálamo, o en la biología de los adipocitos)⁽¹¹⁾ con divergencias entre poblaciones.⁽¹²⁾

Asimismo, en mujeres con SOP se han descrito varios polimorfismos de nucleótido único (SNP) de genes relacionados con la obesidad. Ha sido muy estudiado el gen FTO (asociado a la masa de tejido adiposo) y el MC4R (que codifica el receptor de melanocortina 4, asociado al control neuroendocrino de la ingesta alimentaria).^(13,14) Algunos estudios indican relación de estos con el SOP,^(15,16) pero en otros no se pudo probar asociación.⁽¹⁷⁾ Unos señalan relación con los niveles de andrógenos y otros no.^(18,19) Algunos autores postulan que contribuyen a un índice de masa corporal (IMC) elevado pero no parecen desempeñar un papel importante en el SOP *per se*.⁽²⁰⁾ No obstante, en estudios que señalan asociación, se ha confirmado que los SNP en FTO, especialmente la variante rs9939609, se presentan tanto en mujeres con obesidad⁽¹⁵⁾ como de peso normal.⁽¹⁶⁾

Además, en el tejido adiposo de mujeres con SOP se ha demostrado disregulación de genes implicados en la inflamación, el metabolismo lipídico y las vías de señalización Wnt (que regulan la transcripción génica en respuesta a señales externas y la comunicación paracrina

o autocrina) que se cree contribuyan a la adipogénesis, RI y anomalías metabólicas.⁽²¹⁾ También se describe SNP de genes vinculados a la producción de adiponectina, resistina u otras adipocinas⁽²²⁾ y cambios en el patrón de metilación de varios genes que condicionan obesidad.⁽²³⁾

Por otra parte, existen factores ambientales promotores tanto de obesidad como de SOP: el entorno prenatal adverso (por crecimiento intrauterino deficiente o excesivo,⁽²⁴⁾ SOP materno⁽²⁵⁾ o HA intrauterino⁽²⁶⁾), cambio a la dieta occidental en personas de origen aborígen,⁽²⁷⁾ medicamentos que causan hiperinsulinemia,⁽²⁸⁾ dieta rica en grasas y azúcares,⁽²⁹⁾ exposición a disruptores endocrinos,⁽³⁰⁾ disbiosis de la microbiota intestinal,⁽³¹⁾ anomalías de hormonas gastrointestinales⁽³²⁾ y estrés.⁽³³⁾

Sobre el vínculo entre los trastornos constitutivos del SOP y la obesidad sobresale en primer lugar que tienen una relación bidireccional. La RI y el HA promueven el desarrollo de obesidad,⁽³⁴⁾ sobre todo visceral abdominal, y la obesidad puede empeorar el HA, la anovulación y la RI.⁽³⁵⁾ Esta interacción genera un círculo vicioso que desempeña un papel relevante en el agravamiento progresivo de unos u otros y determina en gran medida la expresión fenotípica final del SOP y su evolución en el tiempo.⁽⁶⁾

El HA favorece la obesidad por sus efectos en la lipólisis y adipogénesis que condicionan acumulación de grasa, obesidad central y RI.^(1,36) Induce la diferenciación de los preadipocitos y el depósito de lípidos que llevan a hipertrofia adipocitaria, expansión de la masa grasa y disfunción del tejido adiposo en la señalización de la insulina y el metabolismo lipídico con incremento de la liberación de ácidos grasos y la producción de adipocinas.⁽³⁷⁾ Esto predomina en el tejido adiposo visceral porque expresa más receptores de andrógenos.⁽³⁴⁾

La RI condiciona obesidad global por las acciones mitogénicas de la insulina que estimulan la lipogénesis y el aumento del tejido adiposo⁽³⁸⁾ o a través del incremento de andrógenos, inflamación local de bajo grado y adipocinas adipogénicas.⁽³⁹⁾ La adiposidad visceral está fuertemente asociada con la presencia de RI, HA y factores genéticos.^(6,9)

En mujeres con SOP, la obesidad agrava el HA y la anovulación por la vía de la RI e hiperinsulinemia (que estimulan la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal, alteran la foliculogénesis y agravan la disfunción neuroendocrina)^(1,40) y por el incremento en la síntesis local de andrógenos^(65,69) o de adipocinas con acción neuroendocrina.⁽³⁹⁾ Además, la

obesidad y RI inhiben la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales, que determina más disponibilidad de andrógenos libres, con mayor actividad biológica.^(1,37) La producción anormal de hormonas gastrointestinales como la grelina (que induce el apetito y sobrepeso corporal e inhibe la reproducción) o la obestatina (que actúa como su antagonista fisiológico) se involucran en la patogenia de la obesidad del SOP. En mujeres con SOP y obesidad se ha observado aumento de grelina^(32,41) y disminución de obestatina⁽³³⁾ en comparación con aquellas sin obesidad o controles. La grelina se ha correlacionado con mayor IMC, índice cintura/cadera (ICC), colesterol total, proteína C reactiva, insulina sérica e índice de resistencia a la insulina del modelo homeostático (HOMA-IR).⁽⁴²⁾

El estímulo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por estrés se argumenta como otro posible factor patogénico a partir de estudios que reportan aumento significativo de coceptina en pacientes con SOP y obesidad, comparadas con delgadas o sin SOP. La coceptina se asocia en sentido positivo con el IMC, ICC, colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL), presión arterial, índice de hirsutismo, testosterona total, proteína C reactiva y HOMA-IR.⁽³³⁾

Diferencias entre los fenotipos de SOP delgado y obeso

Existen estudios que indican que la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas y reproductivas en mujeres con SOP y obesidad no es consecuencia exclusiva del exceso de tejido adiposo.⁽⁴³⁾ Se han demostrado diferencias en la expresión de genes en pacientes con SOP delgadas o con obesidad, así como en algunas vías fisiopatogénicas.^(44,45) Se pudiera pensar que poseen rasgos que los distinguen y condicionan una etiopatogenia y una expresión clínica diferencial.

Un metaanálisis reciente⁽⁴⁴⁾ reporta que, aunque existen inconsistencias en los estudios genéticos se revelan diferencias que sugieren que los contribuyentes genéticos y la etiopatogenia parecen ser diferentes. En ambos fenotipos el ovario y el endometrio son órganos diana importantes. Los genes vinculados a trastornos reproductivos o endocrinos son similares y la mayoría están disregulados a la inhibición pero existen disonancias en vías que causan cambios en la proliferación y supervivencia celular, la traducción de la

señal nuclear-mitocondrial y la red de enfermedades mapeadas para genes disregulados, que es más densa en el SOP obeso, con una puntuación de comorbilidad más alta.

La RI en mujeres delgadas parece no obedecer al mecanismo clásico de fallo en la señal post receptor temprana, sino a cambios en otras vías metabólicas. *Hansen* y otros⁽⁴⁵⁾ en un estudio les realizaron un clamp euglucémico al músculo esquelético de mujeres delgadas con SOP y demostraron reducción de la desfosforilación estimulada por insulina de la serina en posición 293 de la piruvato deshidrogenasa (PDH), la expresión de la proteína $\alpha 2$ de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y la fosforilación basal de residuos de treonina en posición 172 de dicha enzima. A partir de ello, postulan que la RI del SOP delgado no depende de cambios en la cascada inicial de señalización insulínica, sino de los niveles de adiponectina (que modulan la sensibilidad a la insulina a través de AMPK) o la regulación anormal de la PDH (que reduce la flexibilidad metabólica).

Asimismo, se han demostrado diferencias en las transcripciones mitocondriales del músculo esquelético. En mujeres con obesidad la regulación es inhibitoria y condiciona menor síntesis de ATP y menor sensibilidad a la insulina.⁽⁴⁶⁾ En el SOP delgado, por el contrario, están sobrepresadas y provocan las alteraciones en la homeostasis celular por aumento de especies reactivas de oxígeno.⁽⁴⁷⁾

Las alteraciones de adipocinas y la expresión clínica también son diferentes. La disminución de adiponectina, incremento de leptina o resistina y expresión del gen de la leptina son más notorios si existe obesidad.⁽⁴⁸⁾ Igualmente, en estas es mayor la frecuencia de anovulación, oligomenorrea y aumento de andrógenos. Sin embargo, no es mayor el acné o hirsutismo.⁽⁴⁹⁾

¿Existe un SOP secundario a obesidad?

Esta hipótesis, defendida por *Pasquali* y otros^(6,7) se sustenta en que: a) las mujeres con obesidad pueden presentar varias características del SOP (anovulación, RI, aumento de andrógenos), b) la obesidad, sobre todo si está presente en la adolescencia, favorece el desarrollo de SOP en mujeres susceptibles y c) la pérdida de peso puede corregir las características fenotípicas necesarias para el diagnóstico del SOP. Por ello, es razonablemente aceptable que la obesidad pueda ser responsable del desarrollo del SOP.

En nuestra opinión, afirmar o negar esta posibilidad presupone una disyuntiva difícil. Existe cada vez más evidencia que apunta a que la alteración primaria del SOP es ovárica y para que se expresen otros factores se requiere que existan anomalías intrínsecas ováricas y/o de gonadotropinas.⁽⁵⁸⁾ En consecuencia, sin predisposición previa la obesidad puede determinar un fenotipo similar al del síndrome, no un SOP. Por otra parte, el diagnóstico es por exclusión, se deben descartar todas las condiciones que puedan explicarlo. Por consiguiente, si es secundario a la obesidad sería una comorbilidad de ella, no un trastorno con identidad propia.

Sin embargo, varias razones justifican aceptar que la obesidad conduce al SOP. Entre ellas, el hecho de que por las complejas interrelaciones y condicionamientos mutuos entre obesidad y SOP, no pocas veces es difícil determinar qué es primario y qué es secundario. También es válido el argumento de que esta postura induce un enfoque de atención más centrado en la prevención, lo cual es muy importante en estas pacientes y tiene una implicación práctica beneficiosa.

En nuestra opinión, aunque admitir que exista un SOP secundario a la obesidad puede ser, en cierta medida, inconsistente con los criterios consensados para diagnosticar el síndrome y contribuye al sobrediagnóstico del SOP o a magnificar la prevalencia de obesidad en estas mujeres. Por las razones expuestas, y desde el enfoque actual que preconiza reconocer al SOP como síndrome, no enfermedad, y la heterogeneidad de origen y expresión como su característica más distintiva, es admisible que existan formas no típicas del SOP secundarias a obesidad.

Alteraciones estructurales y funcionales del tejido adiposo en el SOP

Existe una aceptación generalizada al hecho de que las mujeres con SOP tienen incremento del tejido adiposo, sobre todo abdominal, independiente del peso corporal.^(6,9) Esta convicción se basa en múltiples estudios que reportan aumento de la circunferencia de la cintura (CC) en mujeres con SOP, tanto con obesidad como delgadas, en relación con mujeres de igual edad e IMC sin SOP.^(1,2) Sin embargo, existen desacuerdos sobre el origen de la adiposidad abdominal. En general se atribuye al tejido adiposo visceral, pero algunos autores creen que es subcutánea por estudios que midieron el tejido adiposo visceral con

resonancia magnética o tomografía axial computarizada y no hallaron diferencias entre mujeres con y sin SOP, incluso en aquellas con ICC aumentado.⁽⁵⁰⁾

Por otra parte, se señala que el tejido adiposo abdominal tiene una morfología y una función aberrantes que determinan depósito preferencial de grasa abdominal hasta en ausencia de obesidad manifiesta.^(6,50) En cultivos de células madre de tejido adiposo subcutáneo abdominal de mujeres con SOP se ha demostrado mayor diferenciación a preadipocitos y más contenido de lípidos en adipocitos recién formados.⁽⁵¹⁾ Estudios histológicos reportan aumento de adipocitos abdominales en mujeres con y sin obesidad.⁽⁵⁰⁾ En las primeras son grandes⁽⁵¹⁾ y en las segundas se observa gran cantidad de pequeños adipocitos subcutáneos.⁽⁵²⁾ Se describe, además, depósito de grasa ectópica en músculo, hígado, corazón y páncreas que genera lipotoxicidad y agrava la RI y el HA.⁽⁵¹⁾

Concerniente a las alteraciones funcionales del tejido adiposo, se han reportado cambios en la lipólisis estimulada por catecolaminas y las concentraciones circulantes de diversas adipocinas: adiponectina, leptina, resistina, visfatina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o interleucina-6 (IL-6), entre otras.⁽⁵³⁾ Por otra parte, los adipocitos hipertróficos son más propensos al estrés oxidativo, inflamación de bajo grado, apoptosis, fibrosis y liberación de ácidos grasos.⁽⁵⁵⁾ Estas alteraciones parecen tener un rol relevante en la patogenia de la obesidad, RI, trastornos metabólicos, reproductivos y el riesgo aterogénico.^(6,39)

Los hallazgos sobre alteraciones en la lipólisis son divergentes. En adipocitos viscerales se reporta aumento de la lipólisis inducida por catecolaminas, que se atribuye a una modificación en la señal posreceptor temprana, al parecer por un defecto primario del SOP.⁽⁵⁶⁾ Esto pudiera explicar el papel del tejido adiposo visceral en la sensibilidad a la insulina, tanto periférica como hepática, así como en el círculo vicioso entre RI y obesidad en el SOP. En adipocitos subcutáneos, por el contrario, se señala resistencia lipolítica a catecolaminas que conduce a acumulación de lípidos y aumento de su tamaño,^(50,51) lo cual es mayor en el tejido adiposo abdominal⁽⁶⁾ y se cree que es mediada por andrógenos.⁽⁵⁰⁾

En cuanto a alteraciones de adipocinas y su relación causa-efecto con la obesidad en el SOP, por la inconstancia en los hallazgos y la complejidad de las relaciones, la vía patogénica no está consistentemente esclarecida.⁽⁵⁷⁾ Se postula que pudiera ser intrínseca al SOP^(32,50) o subsidiaria a la obesidad, adiposidad visceral, hiperandrogenemia y/o hiperinsulinemia.⁽⁵⁰⁾

La disminución de adiponectina, adipocina antiinflamatoria por excelencia, se relaciona con obesidad, RI y trastornos metabólicos.⁽⁵⁸⁾ Es de las alteraciones que ha ido ganando más importancia en los últimos tiempos en relación con varias vías fisiopatogénicas que vinculan la obesidad al SOP. Aunque los resultados no son uniformes, un metaanálisis reciente concluyó que los niveles de adiponectina son significativamente más bajos en mujeres con SOP que en controles, independiente de la obesidad.⁽⁵⁴⁾ Diversos estudios informan que esta disminución se manifiesta más en presencia de obesidad,⁽⁵⁹⁾ pero existen discrepancias en cuanto a su relación con el IMC y la RI.⁽⁶⁰⁾ Para explicarlas, se postula que los niveles de adiponectina parecen depender principalmente de la cantidad de tejido adiposo, sobre todo abdominal y que la sensibilidad a la insulina tendría un papel determinante solo en condiciones de RI grave.⁽⁶¹⁾

La leptina se considera otro factor potencial que vincula la obesidad al SOP, por su función fisiológica en la regulación del equilibrio energético, ingesta alimentaria, cantidad de tejido adiposo, secreción de gonadotropinas y control de la ovulación.⁽⁶²⁾ En mujeres con SOP se ha reportado hiperleptinemia,^(32,50,63) pero los resultados sobre su posible origen no son homogéneos. Algunos han demostrado relación con el IMC^(64,65) lo que lleva a postular que pudiera depender del exceso de insulina y/o testosterona. No se ha demostrado asociación con esta última⁽⁶⁶⁾ y sí con el SOP, lo que hace suponer que pudiera ser un rasgo intrínseco al síndrome.⁽³²⁾

La resistina, otra citoquina asociada con obesidad, RI y estado proinflamatorio, biomarcador del síndrome metabólico⁽⁶⁷⁾ también se ha asociado al SOP. Se ha demostrado una sobreexpresión del gen de la resistina en adipocitos de mujeres con SOP,⁽⁶⁸⁾ pero la mayoría de los estudios no informan diferencias significativas en sus niveles séricos en relación con controles,^(48,68) aunque existen algunos que reportan aumento.^(32,54) De igual modo, unos demuestran relación entre resistina, IMC y RI⁽⁴¹⁾ y otros no.^(32,48) Se ha propuesto que su papel probablemente sea más como un factor local.⁽⁵⁹⁾

La visfatina también se ha reportado aumentada en mujeres con SOP en comparación con controles, tanto en delgadas⁽⁵⁴⁾ como en obesas,⁽⁶⁹⁾ lo que hace pensar en que sea un trastorno específico del síndrome. Esta citocina estimula la maduración de los precursores de las células β pancreáticas y la fosforilación de tirosina en el receptor de la insulina, con lo que reduce la RI, incrementa la utilización de glucosa y suprime la liberación de glucosa

hepática. Además participa en la formación de adipocitos y se relaciona con la obesidad.⁽⁷⁰⁾ En el tejido adiposo subcutáneo y visceral de mujeres con SOP se ha comprobado aumento de la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la visfatina y la proteína precursora de visfatina, así como correlación positiva con el IMC e ICC,⁽⁷¹⁾ pero su relación negativa con la RI se ha demostrado solo en delgadas.⁽⁵⁴⁾ Para explicar esta discrepancia se postulan varias hipótesis: a) que la obesidad antagoniza los efectos positivos de la visfatina en el metabolismo glucídico y por ello no se expresan; b) que el aumento de visfatina esté destinado a prevenir la RI o c) que se deba a incapacidad de la insulina para inhibir la producción de visfatina ante una RI previa.⁽⁷²⁾

El TNF- α , citoquina producida por los macrófagos que infiltran el tejido adiposo en estado proinflamatorio, también parece intervenir en el vínculo entre obesidad y SOP. Inhibe la conversión de células adiposas jóvenes inmaduras en maduras, con lo que interfiere en la regulación de la cantidad de tejido adiposo y bloquea la señal del receptor de insulina en los tejidos periféricos, lo que condiciona RI.⁽⁷³⁾ En mujeres con SOP, aunque los resultados no son homogéneos, se han reportado niveles significativamente más altos de TNF- α en comparación con controles, que se relaciona con mayor IMC.^(74,75,76) Las diferencias son más constantes en las de peso normal, por lo que se ha propuesto que el aumento parece depender de la obesidad y no del SOP.⁽⁷⁷⁾

Obesidad, RI y alteraciones metabólicas en mujeres con SOP

La obesidad se considera el predictor clínico más importante del aumento de riesgo metabólico en mujeres con SOP, sobre todo si se acompaña de RI.^(9,32) Se reconoce ampliamente que el círculo vicioso entre obesidad y RI ejerce un efecto sinérgico aditivo sobre las alteraciones reproductivas y metabólicas, y que en mujeres con SOP y obesidad, sobre todo visceral, el cuadro clínico es más grave.⁽²⁾ La obesidad puede preceder al síndrome y la disminución del peso revierte muchas de sus alteraciones,⁽⁷⁸⁾ lo que le confiere mayor importancia al entendimiento de su relación con el SOP.

Se ha confirmado que el exceso de peso es un factor de riesgo independiente para alteraciones metabólicas en mujeres con SOP.⁽⁷⁹⁾ La RI, aunque está presente hasta en un 75 % de las mujeres delgadas, es más frecuente en las que tienen obesidad (hasta 95 %).⁽⁸⁰⁾ En mujeres con SOP y obesidad la reducción de la sensibilidad a la insulina es el doble con

respecto a las delgadas, lo que sugiere que es un factor adicional para la RI.⁽⁸¹⁾ Por ello, en mujeres con SOP y obesidad, la acantosis nigricans, el síndrome metabólico y sus componentes (disglucemia, dislipidemia, hipertensión arterial) son más prevalentes.^(4,6,82)

Elboghady y otros⁽³³⁾ estudiaron 54 mujeres con SOP y 20 controles sanas y hallaron niveles significativamente mayores de testosterona, triglicéridos, proteína C reactiva y HOMA-IR y considerablemente menores de colesterol unido a proteínas de alta densidad (cHDL), en las pacientes con SOP y obesidad. En un metaanálisis reciente, *Lim* y otros⁽⁸²⁾ reportaron mayor prevalencia de síndrome metabólico en mujeres con SOP con sobrepeso u obesidad (OR 1,88 vs. 1,45). El síndrome metabólico se asoció con la CC, IMC y HOMA-IR, pero no con disfunción reproductiva (SHBG, testosterona o fenotipos del SOP).

Sin embargo, estas alteraciones no son exclusivas de las mujeres con SOP y sobrepeso corporal. En mujeres sin obesidad también se ha descrito aumento del tejido adiposo abdominal, RI e incremento del riesgo metabólico o cardiovascular. *Dumesic* y otros⁽⁸³⁾ estudiaron diez mujeres de peso normal con SOP y 18 controles pareadas por edad e IMC. Hallaron que tienen mayor RI adiposa que sus controles y expresión alterada del gen ASC (que regula la lipogénesis), lo cual se relacionó con el HA y la RI en ayunas. *Cree-Green* y otros⁽⁵⁵⁾ en adolescentes con diagnóstico reciente de SOP y pesonormal reportaron menor sensibilidad a la insulina y disfunción mitocondrial en células de músculo esquelético, hiperinsulinemia posprandial relativa, disminución del aclaramiento de glucosa y aumento de grasa hepática, en comparación con controles.

Obesidad, desarrollo folicular, ovulación y éxito reproductivo en el SOP

Existe abundante información del impacto negativo independiente de la obesidad sobre los trastornos reproductivos del SOP. Se ha documentado que el exceso de peso corporal condiciona alteraciones en el control neuroendocrino de la función ovárica, el desarrollo folicular, los niveles de andrógenos circulantes, la calidad de los ovocitos, el logro de la ovulación, la fecundación, implantación, riesgo de aborto, diabetes gestacional y otras complicaciones gestacionales.⁽³⁸⁾ El pronóstico de fertilidad tiene relación inversa con el IMC y el éxito reproductivo es menor en mujeres con obesidad, independiente de la forma de concepción.⁽⁸⁴⁾ Estas alteraciones son más manifiestas si la obesidad es central^(9,32,35) o aparece en edades tempranas.⁽⁸⁵⁾

La obesidad puede producir disfunción neuroendocrina del eje hipotálamo-hipófisis-ovario por aumento en la síntesis de andrógenos y estrógenos en el tejido adiposo excesivo (que provoca retroalimentación negativa en la producción de gonadotropinas) o por la RI y alteraciones de adipoquinas, en especial la leptina y adiponectina (que agravan la disfunción neuroendocrina intrínseca).^(38,86) En el ovario, la obesidad amplifica las alteraciones propias del SOP a través de la hiperinsulinemia, la inflamación o el estrés oxidativo asociados al aumento de la adipogénesis sistémica y específica de tejido (que agravan los trastornos en la esteroidogénesis, la foliculogénesis, el HA y la disfunción ovulatoria).⁽⁸⁷⁾ El aumento de andrógenos circulantes provoca aumento de la grasa visceral, que acentúa la obesidad y la RI y exacerba el círculo vicioso.⁽⁸⁸⁾

El mecanismo fisiopatogénico para explicar cómo la inflamación crónica y el estrés oxidativo inducidos por la obesidad aportan a la disfunción ovárica del SOP, aunque no está claro, se relaciona a la disminución de adiponectina e incremento de IL-6, proteína C reactiva, TNF α o ácidos grasos libres en el líquido folicular.⁽⁸⁹⁾ Entre ellos, gana relevancia creciente la disminución de adiponectina. Se ha demostrado que las células de la granulosa expresan receptores para ésta, así como su efecto estimulador en la síntesis de estrógenos y progesterona inducida por el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-1, de ciclooxigenasa (COX)-2 y prostaglandina E; lo que sugiere que su disminución puede interferir el desarrollo folicular y la maduración ovocitaria.⁽⁹⁰⁾

La subfertilidad e infertilidad también se incrementan con la obesidad. En mujeres que se les realiza reproducción asistida existe amplia evidencia sobre su impacto negativo en: el tiempo de inducción de ovulación, dosis de gonadotropinas, éxito de la ovulación, número de folículos maduros u ovocitos recuperados, tasa de fertilización, implantación o embarazo y los procedimientos de recuperación de ovocitos y transferencia de embriones.^(85,91) También se han demostrado alteraciones en la calidad de los ovocitos y la receptividad endometrial⁽⁸⁵⁾ y subexpresión de genes que regulan el estrés meiótico y oxidativo, la glucólisis y apoptosis de los ovocitos, lo que afecta el desarrollo embrionario temprano,⁽⁹²⁾ incluso en ausencia de disfunción ovulatoria.⁽⁹³⁾ Es también mayor el riesgo de aborto, diabetes gestacional, hipertensión del embarazo y otros eventos gestacionales adversos.⁽⁸⁴⁾ No obstante, estas alteraciones, como las metabólicas, no se presentan solo en mujeres con obesidad. La anovulación, subfertilidad y fallo reproductivo son intrínsecos al SOP e

independientes del peso corporal.⁽⁹⁴⁾ En mujeres delgadas, la concurrencia de factores que condicionan un pronóstico reproductivo adverso como fenotipos muy hiperandrogénico, RI severa, marcada anomalía en las gonadotropinas y ciertas variantes genéticas⁽⁹⁵⁾ pueden determinar que el fallo reproductivo sea incluso más desfavorable que el provocado por obesidad.

¿Con qué frecuencia tienen obesidad las mujeres con el SOP?

La obesidad no es una característica universal en estas mujeres, en ocasiones ni siquiera mayoritaria y su prevalencia es muy variable. Se reconoce que, además de los factores genéticos mencionados, influyen la epidemia global de obesidad, factores culturales, los criterios empleados para el diagnóstico del SOP, la edad y la población en estudio.^(9,33,44) No obstante, se acepta que alrededor del 30-70 % de las mujeres con SOP tiene sobrepeso u obesidad.⁽⁹⁶⁾

La influencia del incremento mundial de obesidad⁽⁹⁷⁾ se reconoce en que antes la prevalencia de obesidad en las mujeres con SOP era alrededor del 50 % y ahora es mayor.⁽³⁵⁾ Las diferencias étnicas se demuestran en un metaanálisis de 35 estudios en que el riesgo de obesidad fue 10,79 en mujeres con SOP caucásicas y 2,31 en asiáticas,⁽¹⁾ y las culturales en estudios que señalan mayor prevalencia (alrededor del 80 %) y gravedad de la obesidad en los Estados Unidos,⁽⁹⁸⁾ donde predominan estilos de vida que favorecen un balance energético positivo. Las diferencias geográficas se sustentan en reportes regionales. En 295 mujeres chinas, *Liou* y otros⁽⁴⁹⁾ reportaron obesidad en el 39 %. Un estudio en Pakistán, de 440 mujeres con SOP en edad reproductiva atendidas en consultas de ginecología o endocrinología, reportó 80 % con obesidad.⁽⁴⁾ Nuestro grupo de trabajo, en 61 mujeres con SOP clásico y 46 con SOP clínico entre 18 y 40 años, encontró sobrepeso u obesidad en el 63,93 % y 63,04 %, respectivamente.⁽⁹⁹⁾

En cuanto a criterios diagnósticos, cuando se emplean los de NIH (*National Institute of Health*) la prevalencia de obesidad es mayor y relativamente estable en las diferentes poblaciones, mientras que con los de Rotterdam es más baja en mujeres con SOP ovulatorio.⁽⁹⁸⁾ Referente a la edad, se reconoce que es de los factores de riesgo más importantes para desarrollar obesidad en general.⁽⁹⁷⁾ En el SOP se adiciona que condiciona más RI y otras condiciones que favorecen el sobrepeso.^(4,6)

Concerniente a la población estudiada, se considera que la prevalencia de obesidad en el SOP suele estar sobreestimada en muestras seleccionadas de la práctica clínica, que son la mayoría de los estudios publicados. Se argumenta que, por la relación entre obesidad y SOP, es común que las mujeres con sobrepeso se deriven para buscar SOP o que la derivación dependa de la preocupación ante la conciencia del trastorno, lo que condiciona que la obesidad sea más prevalente.⁽⁶⁾ Un metaanálisis de 41 estudios, que incluyó 13 796 pacientes en edad reproductiva con diagnóstico de SOP según criterios de Rotterdam; confirmó IMC significativamente más alto en las poblaciones de derivación que en las no seleccionadas, lo que sugiere la presencia de sesgo de derivación.⁽¹⁰⁰⁾

Conclusiones

Con base en lo anteriormente comentado se puede decir que algunas creencias generalizadas sobre la frecuencia e importancia de la obesidad en mujeres con SOP, aunque tienen cierto grado de certidumbre, se malinterpretan o magnifican, por lo que pueden considerarse “mitos”. Sobresalen: que las mujeres con SOP son obesas, que la obesidad es intrínseca al SOP o que las alteraciones del tejido adiposo, RI, enfermedad metabólica o cardiovascular, mal pronóstico reproductivo y efectos gestacionales adversos son específicos del fenotipo obeso. La realidad que deriva de la evidencia que recopila esta revisión sugiere que:

- ✓ En las mujeres con SOP la frecuencia de obesidad es mayor que en mujeres sin SOP, pero entre ellas las que tienen obesidad pueden, incluso, no ser mayoría. Muchos estudios describen muestras hospitalarias, en que la obesidad está más representada, lo que favorece la creencia de que su frecuencia es mayor que la real. La obesidad no es necesaria ni suficiente para el diagnóstico del SOP. Si la pesquisa del síndrome se limita a las mujeres con obesidad se dejarán de diagnosticar y tratar muchas otras. En formas típicas del SOP la obesidad puede depender de factores genéticos y, por tanto, ser intrínseca, pero no siempre es así. Muchas veces es secundaria a factores ambientales, trastornos propios del síndrome o ser la causa del SOP. Este conocimiento permite

entender que no es inevitable y que puede revertirse o mejorar el SOP controlando el sobrepeso o los factores que lo determinan.

- ✓ La adiposidad central no se presenta solo en mujeres con SOP y obesidad. En delgadas se han descrito alteraciones antropométricas, cambios histológicos y polimorfismos de genes que condicionan mayor obesidad abdominal. Detectar adiposidad abdominal en mujeres sin sobrepeso alerta sobre la posibilidad de que desarrollen obesidad a futuro y da la oportunidad de prevención primaria.
- ✓ La morfología y función aberrantes del tejido adiposo en mujeres con SOP se presenta tanto en el fenotipo delgado como obeso, con rasgos definidos para cada uno. La obesidad suma anomalías que incrementan la frecuencia de estas alteraciones, pero no son exclusivas de ella.
- ✓ La RI, alteraciones metabólicas y la enfermedad aterosclerótica es mayor en mujeres con obesidad, pero no es una particularidad. La mayor prevalencia de estas comorbilidades en mujeres con SOP no es consecuencia exclusiva del exceso de tejido adiposo. En el fenotipo de SOP delgado existen vías específicas que conducen a estas alteraciones.
- ✓ La relevancia de la obesidad como factor de riesgo para el agravamiento de los trastornos reproductivos del SOP, morbilidad materno fetal y complicaciones del embarazo es indiscutible, como la importancia del control del peso corporal en la prevención de éstos. Sin embargo, no es el único factor con influencia negativa, el HA, las anomalías en las gonadotrofinas, la RI severa y ciertas variantes genéticas condicionan mal pronóstico reproductivo y gestacional, los que pueden estar presentes tanto en el fenotipo delgado como en el obeso.

Comentarios finales

Lo anteriormente dicho de ningún modo debe entenderse en detrimento a la importancia que la obesidad tiene como trastorno asociado al SOP, sino por el contrario. Entender que las mujeres con SOP pueden no tener obesidad y, aún así, tener aumento de la adiposidad abdominal y los efectos que de ello derivan, no niega la evidencia indiscutible de que la obesidad, si está presente, agrava la expresión metabólica y reproductiva del SOP, lo que le confiere relevancia cardinal en el manejo de estas mujeres.

Polemizar sobre el tema tiene la intención de contribuir a: a) propiciar una postura diagnóstica del SOP no solo en mujeres con obesidad, b) considerar al SOP como un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad y prevenirla en mujeres que acudan antes de que se manifieste, c) entender que si se presenta la obesidad sus efectos pueden revertirse y d) comprender la necesidad del asesoramiento sobre estilos de vida saludable y control del peso corporal como pilares del tratamiento en todas las mujeres con SOP, independiente de que tengan obesidad o no.

Referencias bibliográficas

1. 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>
2. Jena D, Choudhury AK, Mangaraj S, Singh M, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Study of Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat Thickness and Its Correlation with Cardiometabolic Risk Factors and Hormonal Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(3):321-7. DOI: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_646_17
3. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(2):95-109. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01053.x>
4. Sidra S, Tariq MH, Farrukh MJ, Mohsin M. Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223329. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223329>
5. Cesta CE, Mansson M, Palm C, Lichtenstein P, Iliadou AN, Landén M. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:196-203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.005>
6. Pasquali R. Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. *Front Horm Res*. 2018;49:114-30. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485995>

7. Pasquali R, Diamanti-Kandarakis E, Gambineri A: Management of endocrine disease: secondary polycystic ovary syndrome: theoretical and practical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):R157-69. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0374>
8. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935 [acceso: 27/12/2021];29:181-91. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937815306426>
9. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism.* 2019;92:108-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.002>
10. Dumesic DA, Hoyos LR, Chazenbalk GD, Naik R, Padmanabhan V, Abbott DH. Mechanisms of intergenerational transmission of polycystic ovary syndrome. *Reproduction.* 2020;159(1):R1-R13. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-19-0197>
11. Day F, Karaderi T, Jones M, Meun C, He C, Drong A, *et al.* Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genet.* 2018;14(12):e1007813. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007813>
12. Douma Z, Lautier C, Haydar S, Mahjoub T, Grigorescu F. Portability of GWAS results between ethnic populations: genetic markers for polycystic ovary syndrome (PCOS) in mediterranean area. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;15(3):364-71. DOI: <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.364>
13. Goodarzi MO, Malecki MT, Strauss JF. Meta-analysis of association of FTO genetic variation with PCOS must account for obesity. *Genomics.* 2020;112(3):2164-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.12.010>
14. Batarfi A, Filimban N, Bajouh O, Chaudhary A, Bakhshab S. MC4R variants rs12970134 and rs17782313 are associated with obese polycystic ovary syndrome patients in the Western region of Saudi Arabia. *BMC Med Genet.* 2019;20:144. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0876>
15. Li T, Wu K, You L, Xing X, Wang P, Cui L, *et al.* Common variant rs9939609 in gene FTO confers risk to polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2013;8(7):e66250. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066250>

16. Liu AL, Xie HJ, Xie HY, Liu J, Yin J, Hu JS, *et al.* Association between fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2017;18(1):89. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0452-1>
17. Ramos RB, Spritzer PM. FTO gene variants are not associated with polycystic ovary syndrome in women from Southern Brazil. *Gene.* 2015;560(1):25-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.01.012>
18. Branavan U, Wijesundera S, Chandrasekaran V, Arambepola C, Wijeyaratne C. In depth analysis of the association of FTO SNP (rs9939609) with the expression of classical phenotype of PCOS: A Sri Lankan study. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-020-0961-1>
19. Barber TM, Bennett AJ, Groves CJ, Sovio U, Ruokonen A, Martikainen H, *et al.* Association of variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia.* 2008;51(7):1153-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1028-6>
20. Liu Y, Chen Y. Fat Mass and Obesity Associated Gene Polymorphism and the Risk of Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2017 [acceso: 27/12/2021];46(1):4-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5401934/>
21. Chazenbalk G, Chen Y, Heneidi S, Lee J, Pall M, Chen Y, *et al.* Abnormal expression of genes involved in inflammation, lipid metabolism, and Wnt signaling in the adipose tissue of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E765-70. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2377>
22. Nambiar V, Vijesh V, Lakshmanan P, Sukumaran S, Suganthi R. Association of adiponectin and resistin gene polymorphisms in South Indian women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;200:82-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.02.031>
23. Concha CF, Sir PT, Recabarren SE, Pérez BF. Epigenética del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Chil.* 2017;145(7):907-15. DOI: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000700907>

24. Mumm H, Kamper-Jørgensen M, Nybo Andersen AM, Glintborg D, Andersen M. Birth weight and polycystic ovary syndrome in adult life: a register-based study on 523,757 Danish women born 1973-1991. *Fertil Steril.* 2013;99(3):777-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.004>
25. Kempegowda P, Melson E, Manolopoulos K, Arlt W, O'Reilly M. Implicating androgen excess in propagating metabolic disease in polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820934319. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018820934319>
26. Risal S, Pei Y, Lu H, Manti M, Fornes R, Pui HP, *et al.* Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019;25(12):1894-1904. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0666-1>
27. Boyle JA, Cunningham J, Norman RJ, Dunbar T, O'Dea K. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome in Indigenous Australian women. *Intern Med J.* 2015;45(12):1247-54. DOI: <https://doi.org/10.1111/imj.12910>
28. Hu X, Wang J, Dong W, Fang Q, Hu L, Liu C. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011;97(1-2):73-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.07.006>
29. Carbone L, Davis B, Fei S, White A, Nevenon K, Takahashi D, *et al.* Synergistic Effects of Hyperandrogenemia and Obesogenic Western-style Diet on Transcription and DNA Methylation in Visceral Adipose Tissue of Nonhuman Primates. *Sci Rep.* 2019;9:19232. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55291-8>
30. Volk K, Pogrebna V, Roberts J, Zachry J, Blythe S, Toporikova N. High-Fat, High-Sugar Diet Disrupts the Preovulatory Hormone Surge and Induces Cystic Ovaries in Cycling Female Rats. *J Endocr Soc.* 2017;1:1488-505. DOI: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00305>
31. Saad M, Santos A, Prada P. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiol.* 2016;31:283-93. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2015>
32. Baldani D, Skrgatic L, Kasum M, Zlopasa G, Oguic S, Herman M. Altered leptin, adiponectin, resistin and ghrelin secretion may represent an intrinsic polycystic ovary

- syndrome abnormality. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35:401-5. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1534096>
33. Elboghady A, Abd A, Mohamed E, Saeed A. Copeptin and Obestatin Levels in Polycystic Ovary Women and their Relation to Obesity, Insulin Metabolism and Cardiovascular Diseases. *AIMJ.* 2020;1(4):44-9. DOI: <https://doi.org/10.21608/aimj.2020.27820.1197>
34. O'Reilly MW, Kempegowda P, Walsh M, Taylor AE, Manolopoulos KN, Allwood JW, *et al.* AKR1C3-Mediated Adipose Androgen Generation Drives Lipotoxicity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3327-39. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00947>
35. Anik Ilhan G, Yildizhan B, Pekin T. The impact of lipid accumulation product (LAP) and visceral adiposity index (VAI) on clinical, hormonal and metabolic parameters in lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):233-6. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1519794>
36. Kempegowda P, Melson E, Manolopoulos K, Arlt W, O'Reilly M. Implicating androgen excess in propagating metabolic disease in polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820934319. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018820934319>
37. Schiffer L, Arlt W, O'Reilly M. Understanding the Role of Androgen Action in Female Adipose Tissue. *Front Horm Res.* 2019;53:33-49. DOI: <https://doi.org/10.1159/000494901>
38. Zeng X, Xie Y, Liu Y, Long S, Mo Z. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020;502:214-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>
39. Dimitriadis G, Kyrou I, Randeva H. Polycystic Ovary Syndrome as a Proinflammatory State: The Role of Adipokines. *Curr Pharm Des.* 2016;22:5535-46. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612822666160726103133>
40. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update.* 2016;22:709-24. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw027>

41. Baldani DP, Skrgatic L, Kasum M, Zlopasa G, Kralik Oguic S, Herman M. Altered leptin, adiponectin, resistin and ghrelin secretion may represent an intrinsic polycystic ovary syndrome abnormality. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(5):401-5. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1534096>
42. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Hulstrøm V, Flyvbjerg A, *et al.* Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(2):337-45. DOI: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02207>
43. Barber T, Hanson P, Weickert M, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019;13:1179558119874042. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179558119874042>
44. Idicula S, Gawde U, Bhaye S, Pokar K, Bader G. Meta-analysis of gene expression profiles of lean and obese PCOS to identify differentially regulated pathways and risk of comorbidities. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:1735-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.06.023>
45. Hansen S, Svendsen P, Jeppesen J, Hoeg L, Andersen N, Kristensen J, *et al.* Molecular mechanisms in skeletal muscle underlying insulin resistance in women who are lean with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1841-54. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01771>
46. Tran L, Langlais PR, Hoffman N, Roust L, Katsanos CS. Mitochondrial ATP synthase β -subunit production rate and ATP synthase specific activity are reduced in skeletal muscle of humans with obesity. *Exp Physiol.* 2019;104(1):126-35. DOI: <https://doi.org/10.1113/EP087278>
47. Handy DE, Loscalzo J. Redox regulation of mitochondrial function. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(11):1323-67. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4123>
48. Lin K, Sun X, Wang X, Wang H, Chen X. Circulating Adipokine Levels in Nonobese Women With Polycystic Ovary Syndrome and in Nonobese Control Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:537809. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.537809>

49. Liou TH, Yang JH, Hsieh CH, Lee CY, Hsu CS, Hsu MI. Clinical and biochemical presentations of polycystic ovary syndrome among obese and nonobese women. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1960-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.003>
50. Manneras L, Leonhardt H, Kullberg J, Jennische E, Odén A, Holm G, *et al*. Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:304-11. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1290>
51. Fisch SC, Nikou AF, Wright EA, Phan JD, Leung KL, Grogan TR, *et al*. Precocious subcutaneous abdominal stem cell development to adipocytes in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1367-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.042>
52. Dumesic D, Akopians A, Madrigal V, Ramirez E, Margolis D, Sarma MK, *et al*. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:4178-88. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2586>
53. Brennan KM, Kroener LL, Chazenbalk GD, Dumesic DA. Polycystic Ovary Syndrome: Impact of Lipotoxicity on Metabolic and Reproductive Health. *Obstet Gynecol Surv*. 2019;74(4):223-31. DOI: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000661>
54. Lin K, Sun X, Wang X, Wang H, Chen X. Circulating Adipokine Levels in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome and in Nonobese Control Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2021;11:537809. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.537809>
55. Cree-Green M, Newcomer BR, Coe G, Newnes L, Baumgartner A, Brown MS, *et al*. Peripheral insulin resistance in obese girls with hyperandrogenism is related to oxidative phosphorylation and elevated serum free fatty acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(9):E726-33. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00619.2014>
56. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e3. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1462399408000598>
57. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Bidhendi Yarandi R, Noroozadeh M, Hedayati M, Azizi F. The association between polycystic ovary syndrome, obesity, and the

- serum concentration of adipokines. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(8):859-66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0650-x>.
58. Benrick A, Chancelón B, Micallef P, Wu Y, Hadi L, Shelton JM, *et al.* Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(34):E7187-E96. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1708854114>
59. Obirikorang C, Owiredu WKBA, Adu-Afram S, Acheampong E, Asamoah EA, Antwi-Boasiakoh EK, *et al.* Assessing the variability and predictability of adipokines (adiponectin, leptin, resistin and their ratios) in non-obese and obese women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):513. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4546-z>
60. Li S, Huang X, Zhong H, Peng Q, Chen S, Xie Y, *et al.* Low circulating adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: an updated meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(5):3961-73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1595-0>
61. Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, *et al.* Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes.* 2004;53(3):585-90. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.585>
62. Flier JS, Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? *Cell Metab.* 2017;26(1):24-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.013>
63. Ozgokce C, Elci E, Yildizhan R. C-Reactive Protein, Fibrinogen, Leptin, and Adiponectin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Obstet Gynaecol India.* 2020;70(6):490-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13224-020-01331-7>
64. Zheng SH, Du DF, Li XL. Leptin Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Reprod Sci.* 2017;24(5):656-70. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719116670265>
65. Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, Evans RW, McHugh-Pemu K. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;78(3):479-86. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03303-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03303-4)
66. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Barontini M. Disruption of the synchronous secretion of leptin, LH, and ovarian androgens in nonobese

- adolescents with the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3772-8. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7775>
67. Abdalla MMI. Salivary resistin level and its association with insulin resistance in obese individuals. *World J Diabetes.* 2021;15;12(9):1507-17. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i9.1507>
68. Seow KM, Juan CC, Wu LY, Hsu YP, Yang WM, Tsai YL, Hwang JL, Ho LT. Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *Hum Reprod.* 2004;19(1):48-53. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh010>
69. Sun Y, Wu Z, Wei L, Liu C, Zhu S, Tang S. High-visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome: evidence from a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(10):808-14. DOI: 10.3109/09513590.2015.1056140
70. Moustafa S, Al-Hakeim H. The impact of serum visfatin, and resistin levels on insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *ZJMS.* 30Apr.2020 [acceso: 27/12/2021];24(1):80-8. Disponible en: <https://zjms.hmu.edu.krd/index.php/zjms/article/view/713>
71. Abdul-Maksoud RS, Zidan HE, Saleh HS, Amer SA. Visfatin and SREBP-1c mRNA Expressions and Serum Levels Among Egyptian Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2020;24(7):409-19. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0192>
72. Olszanecka M, Madej P, Zdun D, Bożentowicz M, Sikora J, Chudek J, *et al.* Are plasma levels of visfatin and retinol-binding protein 4 (RBP4) associated with body mass, metabolic and hormonal disturbances in women with polycystic ovary syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2012;162:55-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.01.026>
73. Garza-Garza MA, Delgadillo-Guzmán D. Involvement of TNF-alpha in the polycystic ovary syndrome. *Ginecol Obstet Mex.* 2020 [acceso: 27/12/2021];88(06):385-93. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=93563>
74. Gao L, Gu Y, Yin X. High Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0164021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164021>

75. Escobare H, Luquez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011;95:1048-58.e1-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.036>
76. Puder J, Varga S, Nusbaumer C, Zulewski H, Bilz S, Müller B, Keller U. Women with polycystic ovary syndrome are sensitive to the TNF-alpha-lowering effect of glucose-induced hyperinsulinaemia. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:883-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01734.x>.
77. Cardoso N, Ribeiro V, Dutra S, Ferriani R, Gastaldi A, Araújo J, *et al*. Polycystic ovary syndrome associated with increased adiposity interferes with serum levels of TNF-alpha and IL-6 differently from leptin and adiponectin. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64:4-10. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000197>
78. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD007506. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub4>
79. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev*. 2017;30(1):97-105. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954422416000287>
80. 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-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod*. 2013;28(3):777-84. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/des463>
81. Mayer SB, Evans WS, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome and insulin: our understanding in the past, present and future. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(2):137-49. DOI: <https://doi.org/10.2217/whe.14.73>
82. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, *et al*. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20(2):339-52. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12762>
83. Dumesic DA, Phan JD, Leung KL, Grogan TR, Ding X, Li X, *et al*. Adipose Insulin Resistance in Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2171-83. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02086>

84. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4):498-506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.014>
85. Koivuaho E, Laru J, Ojaniemi M, Puukka K, Kettunen J, Tapanainen J, *et al.* Age at adiposity rebound in childhood is associated with PCOS diagnosis and obesity in adulthood-longitudinal analysis of BMI data from birth to age 46 in cases of PCOS. *Int J Obes.* 2019;43:1370-79. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0318-z>
86. Cheng XB, Wen JP, Yang J, Yang Y, Ning G, Li XY. GnRH secretion is inhibited by adiponectin through activation of AMP-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase. *Endocrine.* 2011;39(1):6-12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9375-8>
87. Brower MA, Hai Y, Jones MR, Guo X, Chen YI, Rotter JI, *et al.* Bidirectional Mendelian randomization to explore the causal relationships between body mass index and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2019;34(1):127-36. DOI: 10.1093/humrep/dey343
88. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>.
89. Gonzalez MB, Lane M, Knight EJ, Robker RL. Inflammatory markers in human follicular fluid correlate with lipid levels and Body Mass Index. *J Reprod Immunol.* 2018;130:25-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.08.005>.
90. Chabrolle C, Tosca L, Ramé C, Lecomte P, Royère D, Dupont J. Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Fertil Steril.* 2009;92(6):1988-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.008>.
91. Silvestrim RL, Bos-Mikich A, Roos ML, Frantz N. The Effects of Overweight and Obesity on Assisted Reproduction Technology Outcomes. *JBRA.* 2019;23(3):281-6. DOI: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190005>
92. Wang H, Cheng Q, Li X, Hu F, Han L, Zhang H, *et al.* Loss of TIGAR Induces Oxidative Stress and Meiotic Defects in Oocytes from Obese Mice. *Mol Cell Proteomics.* 2018;17(7):1354-64. DOI: <https://doi.org/10.1074/mcp.RA118.000620>.

93. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis A, Hatch EE. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod.* 2010;25(1):253-64. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep360>.
94. Bahri M, Joham A, Boyle J, Piltonen T, Silagy M, Arora C, *et al.* Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev.* 2019;20:659-74. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12829>.
95. Ozegowska K, Korman M, Szmyt A, Pawelczyk L. Heterogeneity of Endocrinologic and Metabolic Parameters in Reproductive Age Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Women Concerning the Severity of Hyperandrogenemia-A New Insight on Syndrome Pathogenesis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:9291. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17249291>
96. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med.* 2012;30(6):496-506. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328878>.
97. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019 Mar;92:6-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
98. Carmina E, Napoli N, Longo R, Rini G, Lobo R. 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>
99. Montegudo Peña G, González Suárez R, Gómez Alzugaray M, Ovies Carballo G, Menocal Alayón A, Rodríguez Martínez K, *et al.* Resistencia a la insulina en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Cub Endocrinol.* 2020 [acceso: 27/12/2021];30(2):e179. Disponible en: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/179>
100. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond M, *et al.* Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016; 106:1510-20.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.