

Complicaciones crónicas del síndrome de ovarios poliquísticos. Revisión.

Elsy Velásquez.

Unidad de Endocrinología. Facultad de Medicina. Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela. Correo electrónico: elsym@yahoo.com.

Palabras clave: Síndrome de ovarios poliquísticos, anormalidades metabólicas

Resumen. Además de las alteraciones neuroendocrinas, las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) tienen resistencia a la insulina y disfunción de las células β , lo cual se acompaña de un aumento en la frecuencia de otros componentes del síndrome metabólico como la intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, dislipidemia y un mayor riesgo para desarrollar disfunción endotelial, alteraciones hemostáticas, hipertensión y enfermedad cardiovascular. La obesidad, presente en una alta frecuencia, es un factor importante para el desarrollo de las alteraciones metabólicas y cardiovasculares. La identificación de las anormalidades metabólicas relacionadas al SOPQ y el tratamiento de la resistencia a la insulina, ya sea con un control adecuado de peso, ejercicio y/o agentes farmacológicos, puede ser útil para mejorar las alteraciones endocrino-metabólicas del SOPQ y así, reducir también el riesgo de DM-2 y enfermedad cardiovascular en estas pacientes.

Chronic complications of the polycystic ovary syndrome. A review.
Invest Clín 2002; 43(3): 205-213.

Key words: Polycystic ovary syndrome, metabolic abnormalities.

Abstract. In addition to neuroendocrine abnormalities, women with polycystic ovary syndrome have insulin resistance and β -cell dysfunction associated with a high frequency of metabolic syndrome components, such as glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus (DM-2), dyslipidemia and a higher risk for endothelial dysfunction, haemostatic abnormalities, hypertension and cardiovascular disease. Obesity, a common finding in this disorder, plays an important role in the development of metabolic and cardiovascular disorders. Early identification of patients and prompt initiation of insulin sensitizing therapy by pharmacological agents or changes in life style such diet and exercise might improve the metabolic and endocrine abnormalities and reduce the risk of DM-2 and cardiovascular disease in these patients.

Recibido: 09-01-2002. Aceptado: 03-06-2002.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOPQ) es una endocrinopatía frecuente que afecta el 4 a 11% de las mujeres en edad reproductiva (1). El SOPQ es considerado como una condición heterogénea caracterizada por anovulación crónica e hiperandrogenemia, obesidad y anormalidades morfológicas de los ovarios (2). La resistencia a la insulina es un hallazgo común en el SOPQ y juega un papel importante en la patogénesis del mismo (3). Asociada a la resistencia a la insulina, se han descrito otras anormalidades metabólicas como diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), obesidad de predominio visceral, dislipidemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular (4, 5). A pesar de que la resistencia a la insulina afecta tanto a mujeres obesas como no obesas (3, 6, 7), la obesidad, presente en el 50% de las mujeres con SOPQ, tiene un efecto aditivo o sinérgico sobre la resistencia a la insulina y las manifestaciones clínicas metabólicas de este síndrome (8).

Es bien conocido que la resistencia a la insulina se asocia a una serie de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, DM-2, obesidad, hipertensión y problemas vasculares. Este conjunto de factores constituye el síndrome X o síndrome metabólico (9, 10). En las mujeres con SOPQ, la resistencia a la insulina también se expresa clínicamente con los componentes del síndrome metabólico por lo que se ha sugerido que el SOPQ puede ser también considerado como otro componente del "Síndrome X" (11).

La presente revisión enfocará el impacto metabólico crónico de la resistencia a la insulina asociada al SOPQ.

Trastornos de la acción y secreción de la insulina

En los últimos 20 años se ha demostrado claramente que el SOPQ tiene conse-

cuencias metabólicas relacionadas a la resistencia a la insulina y esta alteración juega un papel importante en la patogénesis de las anormalidades reproductivas de este trastorno. La activación del receptor de la insulina estimula la fosforilación de los residuos tirosina de los sustratos intracelulares del receptor de la insulina (*IRS-1*, *IRS-2*) para iniciar la transducción de la señal, la cual implica la activación de diferentes vías de señalización en cascada que incluyen la vía del fosfoinositol-3 quinasa (*PI-3K*) y la vía de la quinasa de proteína activada por mitógeno (*MAPK*). Se ha sugerido que la vía de la *MAPK* está involucrada en la regulación del crecimiento celular mientras que la vía de la *PI-3K* está involucrada en el metabolismo celular (12). Posterior a la unión de la insulina con su receptor también ocurre la fosforilación de residuos serina y treonina con la consiguiente disminución de la actividad de la tirosina quinasa del receptor, lo cual puede representar un mecanismo regulatorio de retroalimentación (12). La resistencia a la insulina también se ha relacionado a un aumento en la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (*TNF α*), el cual favorece la fosforilación de los residuos serina.

En el SOPQ la resistencia a la acción de la insulina es secundaria a un defecto en la señalización posterior a la unión del receptor caracterizado por: 1.- disminución en la actividad de la *PI-3K* asociada al *IRS-1* (13) que conlleva a una disminución del transportador de glucosa GLUT4 y como consecuencia, una disminución en la captación de glucosa inducida por la insulina (14); 2.- excesiva fosforilación de los residuos serina en el receptor de insulina (4). Contrario a la alteración en la señalización metabólica, la vía mitogénica de la insulina mediada por la *MAPK* permanece intacta (14). Algunas acciones de la insulina son mediadas por el *inositolfosfolipico* (*IPG*), el cual es conocido como un segundo men-

sajero con acción a nivel del ovario. Una deficiencia de *IPG-chiro-inositol* puede contribuir a la resistencia insulínica en el SOPQ. La mejoría en la tolerancia a la glucosa obtenida con la administración de chiro-inositol asociada a una disminución en la concentración de andrógenos y restablecimiento de la ovulación, apoya el concepto de que en el SOPQ existe una alteración en la conversión de mioinositol a *D-chiroinositol* contribuyendo con ello a la resistencia a la insulina (15).

En las mujeres con SOPQ también se ha observado un aumento en la concentración sérica de *TNF α* , lo cual puede también explicar la resistencia a la insulina en este síndrome (16).

Los sustratos del receptor de la insulina *IRS-1* y *-2* se expresan normalmente en el ovario humano. El *IRS-1* se expresa en los folículos y la magnitud de su expresión aumenta con el crecimiento folicular, indicando con ello que la insulina regula el crecimiento y función de las células granulosas. El *IRS-2* se expresa predominantemente en las células de la teca interna de los folículos antrales (17). En el SOPQ existe una expresión disminuida de los *IRS-1* en las células granulosas y un aumento de la expresión de los *IRS-2* no solo en las células de la teca sino también en todos los compartimientos de los folículos (17). La expresión alterada de los *IRSs* en un estado de insulino-resistencia puede explicar la detención del crecimiento folicular y el aumento en la producción de andrógenos. En estados de insulino-resistencia con deficiencia de los *IRS-1*, los *IRS-2* parecen reemplazar a los *IRS-1* como principal proteína sustrato para la misma señal metabólica y por tanto, se transforma en el principal mecanismo de insulino-resistencia en adipositos y fibras musculares (18).

Además de los defectos post-receptor en la acción de la insulina antes señalados, en el SOPQ existe también defectos en la

secreción de insulina, caracterizados por una disminución en la primera fase de secreción de la insulina con respuestas secretorias reducidas después de las comidas y una disminución en la capacidad de la célula beta para responder a las oscilaciones de la glucosa plasmática. Una historia familiar positiva para DM aumenta la probabilidad de tener una compensación inadecuada de la célula beta ante la resistencia a la insulina (19,20). Como evidencia de la heredabilidad de esta anormalidad secretoria, la disfunción de la célula beta también se ha observado en familiares de mujeres con SOPQ, lo cual es probablemente un factor significativo en la predisposición al desarrollo de diabetes en el SOPQ (21).

Diabetes

La asociación entre diabetes e hiperandrogenismo fue mostrada por primera vez por Achard y Thiers en 1921 con la descripción de "diabetes de la mujer barbuda" (22). En 1980 Burghen sugirió por primera vez la relación entre el hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, particularmente en mujeres obesas (23). Desde entonces, en los últimos 20 años, la relación entre SOPQ y resistencia a la insulina ha sido ampliamente estudiada. A pesar de que las alteraciones metabólicas pueden estar presentes precozmente en mujeres jóvenes y delgadas (24), diversos estudios han demostrado claramente que las mujeres con SOPQ tienen un mayor riesgo para desarrollar intolerancia a la glucosa y DM-2, el cual a su vez, está relacionado con el avance de la edad y desarrollo de obesidad (25-27). Estudios clínicos prospectivos en mujeres con SOPQ han demostrado una prevalencia de intolerancia a la glucosa de 31-35% y de 7,5-10% para DM-2, con una mayor tasa de conversión de intolerancia a la glucosa hacia DM-2 (27,28) y una mayor predisposición para desarrollar diabetes gestacional (29). La relación entre diabetes gestacional y SOPQ fue

recientemente demostrada por Kousta y col quienes encontraron una alta prevalencia de morfología ovárica poliquística en mujeres con historia de diabetes gestacional (30). En estudios recientes se ha observado que la apariencia morfológica de ovarios poliquísticos es más frecuente en mujeres con DM-2 comparado con la población general femenina (31, 32).

Dislipidemia

Las anormalidades en el metabolismo de las lipoproteínas en el SOPQ configuran un patrón aterogénico caracterizado por un aumento en la concentración plasmática de triglicéridos, disminución del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y un aumento de la fracción pequeña, densa de la lipoproteína de baja densidad (LDL III, patrón β) (33,34). Además de las alteraciones lipídicas en ayunas, las mujeres con SOPQ tienen un incremento en la respuesta postprandial de triglicéridos, la cual se relaciona básicamente con el aumento del índice cintura:cadera (35). Aun cuando las anormalidades lipoproteicas se presentan tanto en obesas (36, 37) como en no obesas (38-40), la obesidad y la distribución androide de la grasa corporal parecen ser el factor más importante asociado con la concentración elevada de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos, mientras que las alteraciones de la HDL se relacionan básicamente con la presencia de SOPQ (41).

Alteraciones hemostáticas

La aterogénesis es acelerada por cambios en el equilibrio dinámico entre el activador del plasminógeno tisular (*tPA*) y el inhibidor del activador de plasminógeno-1 (*PAI-1*). Un aumento en la expresión de *PAI-1* y una disminución de *tPA* o ambos, pueden causar una disminución en la actividad fibrinolítica y un aumento en el riesgo de trombogénesis. Estudios clínicos en pacientes con SOPQ han demostrado un au-

mento en la concentración de *PAI-1* (42-44). Esta alteración hemostática se correlaciona con la insulina sérica y tiene un valor predictivo para infarto del miocardio y complicaciones trombo-embólicas.

Hipertensión arterial

Normalmente la presión arterial sigue un ritmo circadiano con valores más bajos en la noche. Registros de 24 horas de la presión arterial en mujeres jóvenes con SOPQ han demostrado ausencia del descenso nocturno de la presión arterial (19) con valores diurnos normales, aunque significativamente más altos que los controles (45). A pesar de la normalidad de la presión arterial, la administración de metformina a mujeres jóvenes con SOPQ determinó un descenso significativo de la presión arterial sistólica relacionado a la disminución de la concentración plasmática de insulina (46). Más recientemente, en nuestro laboratorio se observó una presión sistólica significativamente más alta en las mujeres obesas con SOPQ, relacionado a un aumento en la actividad simpática e hiperinsulinismo (47). La hipertensión arterial, hallazgo común en las mujeres con SOPQ, aumenta su frecuencia con el avance de la edad, principalmente en las mujeres obesas (38). La preeclampsia es también más frecuente en mujeres obesas con SOPQ comparado con embarazadas normales (12,9 vs 3,8% respectivamente) (29).

Enfermedad cardiovascular

Las mujeres con SOPQ desarrollan más frecuentemente enfermedad cardiovascular (48). En estas pacientes el riesgo para infarto del miocardio es 7 veces más alto que los controles (25) y estudios de cateterización coronaria muestran una mayor frecuencia y severidad de estenosis arterial y enfermedad cardíaca isquémica (49) y como indicador de arterioesclerosis subclínica también se ha demostrado un aumento en el espesor de

las coronarias (39, 40). A pesar de la mayor frecuencia de hipertensión y diabetes en mujeres con SOPQ, la mortalidad por estas causas y por enfermedad cardíaca isquémica no es mayor que la población general (50, 51).

La proteína C reactiva y otros marcadores de inflamación son predictores de enfermedad cardiovascular (52, 53) y más recientemente, también se han relacionado a la resistencia a la insulina (54, 55). Comparado con mujeres sanas con ciclos regulares sin hiperandrogenismo, las mujeres con SOPQ tienen concentraciones de proteína C reactiva significativamente más altas, constituyendo también un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y DM-2 en estas mujeres (56).

Disfunción endotelial

La resistencia a la insulina frecuentemente se asocia con disfunción endotelial. En las mujeres con SOPQ, relacionado con la resistencia a la insulina e hiperandrogenismo, se ha demostrado una respuesta vasodilatadora a la metacolina disminuida en un 50%, indicando con ello la existencia de disfunción endotelial en estas pacientes (57).

Además de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares relacionadas a la resistencia a la insulina, la apnea del sueño es actualmente considerada como otro componente del síndrome de resistencia a la insulina. En mujeres con SOPQ se ha observado una mayor frecuencia de trastornos respiratorios del sueño relacionado con la resistencia a la insulina (58).

Implicaciones terapéuticas

Los anticonceptivos orales, progestágenos, antiandrógenos y los agentes inductores de ovulación constituyen el tratamiento estándar del SOPQ. Si se considera que la obesidad y la resistencia a la insulina son los principales factores responsables de las

complicaciones crónicas del síndrome de ovarios poliquísticos, el objetivo terapéutico debería dirigirse hacia la disminución de la resistencia a la insulina. Cambios en el estilo de vida como el ejercicio y la pérdida de peso pueden mejorar significativamente la sensibilidad a la insulina y las alteraciones metabólicas asociadas a este síndrome (8, 59, 60). Las drogas insulino-sensibilizantes han mostrado su utilidad ya sea como monoterapia o en combinación con tratamiento estándar. Aunque diversos estudios han demostrado que el tratamiento con metformina mejora la función ovárica y el metabolismo de la glucosa (44, 46, 61-67), en otros estudios no se ha demostrado algún efecto beneficioso (68, 69). Las tiazolidindionas (TZD) mejoran la resistencia a la insulina y disminuyen la concentración plasmática de insulina. La terapia con troglitazona tiene efectos endocrino-metabólicos beneficiosos, sin embargo, el uso de este agente fue discontinuado debido a hepatotoxicidad (70). Otras TZD como la rosiglitazona y pioglitazona también podrían ser utilizadas por su efecto sensibilizante de insulina.

El tratamiento crónico de la resistencia insulínica puede ser útil, no solo para mejorar las alteraciones endocrino-metabólicas de este síndrome, sino también para reducir el riesgo de DM-2 y enfermedad cardiovascular en estas pacientes. Por tanto, es necesario que las anormalidades metabólicas relacionadas al SOPQ sean identificadas precozmente para así promover medidas terapéuticas dirigidas a disminuir la resistencia a la insulina, ya sea a través de tratamiento farmacológico y/o modificaciones en el estilo de vida como dieta y ejercicio.

REFERENCIAS

1. Knochauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azzis R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a Prospective

- Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3078-3082.
2. **Franks S.** Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989; 31:87-120.
 3. **Dunaif A, Segal KR, Futterweit Q, Dobransky A.** Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
 4. **Dunaif A.** Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin acting associated with an increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus.: *Am J Med* 1995; 16(suppl):33S-39S.
 5. **Wild RA.** Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Sem Repro Endocrinol* 1997; 15:105-110.
 6. **Dunaif A.** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18:774-800.
 7. **Toprack S, Yonem A, Cakir B, Guler S, Azal O, Corakei A.** Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001; 55:65-70.
 8. **Hoeger K.** Obesity and weight loss in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:85-97,vi-vii.
 9. **DeFronzo RA, Ferrannini E.** Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:171-194.
 10. **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease. *Banting lecture 1988. Diabetes* 1988;37:1595-1607.
 11. **Nestler JE.** Assessment of insulin resistance. *Sci Med* 1994; 1:58-67.
 12. **Saltiel AR.** Diverse signaling pathways in the cellular actions of insulin. *Am J Physiol* 1996; 270:E375-385.
 13. **Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E.** Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E392-399.
 14. **Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A.** Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT 4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1993; 264(2 27-2): E197-E202.
 15. **Nestler JE, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ.** Role of inositol phosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(S5):1295-1298.
 16. **González F, Thusu K, Abdel-Rahman E, Prabhala A, Toman M, Dandona P.** Elevated levels of tumor necrosis factor alpha in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48:437-441.
 17. **Wu X, Sallinen K, Anttila L, Mäkinen M, Luo C, Pollanen P, Erkkola R.** Expression of insulin-receptor substrate-1 and -2 in ovaries from women with insulin resistance and from controls. *Fertil Steril* 2000; 74:564-572.
 18. **Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, Feener EP, Hein KDL, Igarashi M.** Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest* 1999; 104:447-457.
 19. **Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K.** Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and -cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:66-71.
 20. **Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karri-son T, Rosenfield RL, Polonsky KS.** Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96:520-527.
 21. **Cilla S, Cox NJ, Ehrmann DA.** Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2027-2031.
 22. **Achard MC, Thiers MJ.** Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolitique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Mat Med* 1921; 86:5185.
 23. **Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE.** Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113-116.
 24. **Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S.** Early abnormalities in adolescent

- girls with polycystic ovarian disease. *J Pediatr* 2001; 138:38-44.
25. **Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA.** Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57:505-513.
 26. **Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A.** Characterization of groups of Hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hiperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:499-507.
 27. **Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A.** Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-169.
 28. **Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J.** Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141-146.
 29. **Gjonnes H.** The course and outcome of pregnancy after ovarian electrocautery in women with polycystic ovarian syndrome: the influence of body weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:714-719.
 30. **Kousta E, Cela E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, White DM, Wilson H, Robinson S, Johnston DG, Mccarthy MI, Franks S.** The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:501-507.
 31. **Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE.** Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1050-1052.
 32. **Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS.** The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:81-86.
 33. **Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N.** Lipids and lipoproteins subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54:447-453.
 34. **Dejager S, Pichard C, Giral P, Brukert E, Federspiel MC, Beucler I, Turpin G.** Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol* 2001 (Oxf) 2001; 54:455-462.
 35. **Velázquez EM, Bellabarba SG, Mendoza SG, Sanchez L.** Postprandial triglyceride response in patients with polycystic ovary syndrome: relationship with waist-to-hip ratio. *Fertil Steril* 2000; 74:1159-1163.
 36. **Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carrut K, Renney G.** Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:946-951.
 37. **Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H.** Serum lipoprotein profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometrics, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:463-471.
 38. **Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS.** Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37:119-125.
 39. **Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK JR.** Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from case control study. *Am J Obstet Gynaecol* 1996; 174:1224-1229.
 40. **Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remberg KE, Kuller LH.** Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2000; 20:2414-2421.
 41. **Rajkhowa M, Neary RH, Knmptala P, Game FL, Jones PW, Obrai MSL.** Altered composition of high density lipoproteins in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3389-3394.
 42. **Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, Wesr JH, Prentice AG.** The plasminogen activator system in women with

- polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69:236-241.
43. **Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS.** Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator-(PAI-1) in lean women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:623-629.
 44. **Velázquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CG.** Metformin therapy is associated with decrease plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein (a), and immunoreactive insulin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997; 46:454-457.
 45. **De Faire U, Lindvall K, Nilsson B.** Noninvasive ambulatory 24h blood pressures and basal blood pressure predict the development of sustained hypertension from a borderline state. *Am J Hypertens* 1993; 6:149-155.
 46. **Velázquez EM, Mendoza SG, Hamer T, Sosa F, Glueck CG.** Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hiperinsulinemia, insulin resistance, hiperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43:647-654.
 47. **Velázquez EM, Arata-De Bellabarba G, Villarreal V, Molina Z.** Relación entre los niveles plasmáticos de insulina, leptina y actividad simpática en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. *Memorias del VIII Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo, Caracas, Venezuela.* p 75.
 48. **Mather KJ, Kwan F, Corenblum B.** Hiperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73:150-156.
 49. **Birdsall MA, Farquar CM, White HD.** Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126:32-35.
 50. **Pierpoint T, McKeigue PM, Issacs AJ, Wild SJ, Jacobs HS.** Mortality in women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:581-586.
 51. **Wild S, Pierpoint T, McKeigue PM, Jacobs H.** Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:595-600.
 52. **Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH.** Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98:731-733.
 53. **Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N.** C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-843.
 54. **Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW.** C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999; 19:972-978.
 55. **Festa A, D'agostino RJ, Howard G, Mykkanen L, Tracy Rp, Haffner S.** Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-47.
 56. **Kelly CCJ, Lyall H, Petrie Jr, Gould GW, Connell MC, Sattar N.** Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2453-2455.
 57. **Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD.** Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103:1410-1415.
 58. **Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A.** Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:517-520.
 59. **Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ.** Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women

- with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36:105-111.
60. **Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ.** Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10:2705-2712.
 61. **Nestler JE, Jakubowicz DJ.** Decreases in ovarian cytochrome p450c17 activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617-623.
 62. **Velazquez EM, Acosta A, Mendoza SG.** Menstrual ciclicy after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90:392-395.
 63. **Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK.** Metformin therapy improves menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69:691-696.
 64. **Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L.** The effects of metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48:511-519.
 65. **Seale FG, Robinson RD, Neal GS.** Association of metformin and pregnancy in the polycystic ovary syndrome. A report of three cases. *J Reprod Med* 2000; 45:507-510.
 66. **Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS.** Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl Estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3161-3168.
 67. **Moggetti P, Castello R, Negri C, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Mugge M.** metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139-146.
 68. **Acbay O, Bundogdu S.** Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome?. *Fertil Steril* 1996; 65:946-949.
 69. **Ehrmann DA, Cavaghan M, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS.** Effects of metformin on insulin secretion, insulin action and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 83:524-530.
 70. **Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitecomb R.** The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3299-3306.