

Trabajo Original

EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO ¿CUAL ES LA ASOCIACIÓN ENTRE INSULINO RESISTENCIA, MENARCA, CICLO MENSTRUAL, ÍNDICE DE MASA CORPORAL, HIPERANDROGENISMO Y BULIMIA NERVIOSA?

Dres. de la Parra I, Cesaratto L, Flamini K, Salort F, Testa R.

*Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Ginecología
Buenos Aires. Argentina*

INTRODUCCIÓN

La poliquistosis de ovario (SOP), es una de las más comunes y heterogéneas endocrinopatías, todavía de etiología poco conocida que afecta entre el 5-10% de las pacientes en edad fértil⁽¹⁾.

Los primeros trabajos que mencionan parte de estos trastornos son del año 1921; Achar y Thiers publican por primera vez la descripción de una mujer diabética asociada a hiperandrogenismo y anormalidad en el metabolismo de la glucosa, confirmándose en 1976 con Kahn y col. que describen el síndrome de insulinoresistencia con acantosis nigricans.

A partir de 1980, se halla en algunas de las pacientes con poliquistosis ovárica una asociación con Insulina resistencia (IR), en grado similar al que ocurre en personas con diabetes tipo 2. A partir de estos hallazgos se especula el rol fisiopatológico de la IR en el SOP.

La insulino resistencia es el estado en el cual la concentración dada de insulina produce menor efecto que el esperado biológicamente, o sería el requerimiento de 200 unidades de Insulina (I) o más por día, para obtener un control glucémico previniendo la cetosis.

La IR, es comúnmente hallada en la población con una incidencia entre el 10-15% cuando se realizan estudios dinámicos para evaluar insulina⁽²⁾. La prevalencia de la IR en mujeres con SPO varía, dependiendo de la sensibilidad y especificidad de los test empleados y de la heterogeneidad de la SPO.

Dunaif y col. en 1989⁽¹⁰⁾, refieren una asociación de SOP e IR independientemente de la obesidad.

Es bien conocido que la asociación de hiperandrogenismo, anormalidades clínicas e intolerancia a la glucosa en estas pacientes, puede

desencadenar IR y a posteriori una diabetes mellitas tipo 2⁽³⁻⁴⁾, considerándose actualmente a la intolerancia a la glucosa el factor de mayor riesgo para la diabetes.

Actualmente es aceptado que la IR y la disfunción β pancreática, con incremento del riesgo de diabetes mellitas tipo 2, presentan comúnmente comorbilidad en SPO⁽⁵⁻⁶⁾.

La IR se caracteriza por un incremento de la concentración de insulina, habiendo sido demostrado un efecto estimulador sobre los andrógenos ováricos y adrenales, tanto in vitro como in vivo⁽⁷⁾.

Hay trabajos que evidencian que los niveles de I pueden afectar en diferentes formas, y que la hiperinsulinemia puede contribuir con el hiperandrogenismo y la anovulación⁽⁸⁾. Puede ser también parte de una multifacética enfermedad metabólica, con niveles de triglicéridos elevados y bajo incremento del colesterol LDL, pero con ascenso del colesterol total y HDL.

La insulina tendría un efecto sinérgico sobre la LH, estimulando la producción de andrógenos ováricos, pero a su vez tendría un efecto directo sobre los receptores insulínicos del ovario y una acción complementaria sobre el IFG1 intraovárico (factor de crecimiento insulínico).

Existen dos formas de IR. La **tipo A**: es la consecuencia de una mutación puntual en la secuencia de ADN que codifica la subunidad α y β del receptor de insulina⁽⁹⁾. La **tipo B** es causada por la presencia de anticuerpos antireceptor de insulina. Ambas están asociados con la hiperinsulinemia de diferentes causas.

La IR se encuentra en todas las razas, si bien es más frecuente en la raza blanca; se halla más en varones en la edad media y en las mujeres en la menopausia.

Isoflavonas

TANVIMIL

Climaterio

TANVIMIL ISOFLAVONAS

Isoflavonas de Soja 40 mg - Vitamina E 15 mg
Lecitina de Soja - *Comprimidos*.

Fitoestrógeno nutricional con acción multifuncional.

Lubricación genital

TANVIMIL GEL

Isoflavonas de Soja y Vitamina E.

Perfecta lubricación e hidratación.

Venta bajo receta.

Hidratación facial

TANVIMIL ISOFLAVONAS CREM

Para la piel y sus receptores estrogénicos.

Hidratante, reafirmante y antioxidante.

NUEVO

Protección del sistema óseo

TANVIMIL ISOFLAVONAS CALCIO D3

Citrato de Calcio, Vitamina D3 e Isoflavonas de Soja - *Comprimidos*.

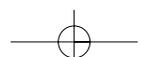
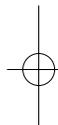
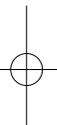
La elección adecuada en la postmenopausia.

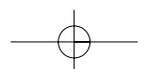
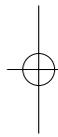
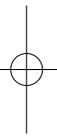
Agradecemos a todos los que visitaron nuestro stand y deseamos compartir con ustedes la **Mención Especial** en **"Premios a MEJORES STANDS"** en la **16ª Exposición Nacional de Farmacia y Productos Afines - Expofarmacia 2006**

*En la atención integral
de la mujer,
Laboratorios Raymos.*



más salud
www.raymos.com

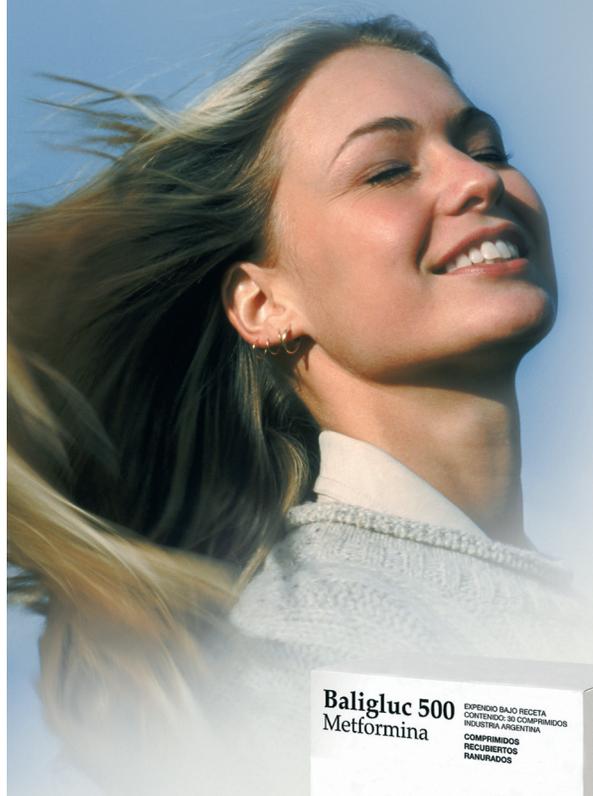




BALIGLUC

METFORMINA 500 • 850 mg

En el SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO



- *Resuelve la Insulinorresistencia*
- *Mejora el peso corporal*
- *Resuelve las manifestaciones clínicas y bioquímicas del hiperandrogenismo*
- *Aumenta la tasa de ovulación y reduce los abortos espontáneos*
- *No produce hipoglucemia*



BALIGLUC 500

METFORMINA 500 mg



BALIGLUC AP

METFORMINA 850 mg

FORMULA:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Metformina ClH 500 mg.

PRESENTACION:

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Metformina ClH 850 mg.

PRESENTACION:

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.



Baliarda

Una vida con salud
www.baliarda.com.ar

utrogestan*

PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA

200mg

*Induce cambios
secretorios
para un endometrio
receptivo^(1,2)*



Referencias:

- (1) Hum Reprod, 1990, Vol. 5.
- (2) Fertil Steril, 1998, Vol. 49.
- (3) Contracept Fertil Sex, 1991, 19.
- (4) Fitzpatrick L. Fertility & Sterility 1999, v72.3.

Información resumida para prescribir

Utrogestan*: Progesterona Natural Micronizada.

Composición: Progesterona micronizada 100 mg y 200 mg. Acción Terapéutica: Antiestrógeno, ligeramente antiandrogénico, antialdosterona, gestágeno. Indicaciones: Por vía oral: alteraciones del ciclo, mastalgia cíclica, asociada a síndrome de tensión premenstrual, climaterio y amenaza de parto prematuro.

Cuando se administra por vía oral produce un efecto fisiológico tranquilizante. Por vía vaginal: amenaza de aborto, aborto recurrente, suplementación lútea en tratamiento de esterilidad y prueba de desafío de la progesterona. Posología: La posología puede variar de 200 a 300 mg. de progesterona por día (es decir 2 a 3 cápsulas), repartidas en 2 tomas, 1 por la mañana y otra por la noche al acostarse. En las insuficiencias lúteas (síndrome premenstrual, mastopatías benignas, irregularidades menstruales, premenopausia), el tratamiento se aplicará durante 10 días por ciclo. En el tratamiento de la esterilidad por insuficiencia lútea, en tratamiento se ajustará a la curva térmica, con una administración media de 3 cápsulas por día, vía vaginal, desde el día 17 del ciclo hasta que sobrevenga eventualmente la regla. Para la amenaza de aborto o prevención de abortos a repetición por insuficiencia lútea probada, tratar con 3 cápsulas por día, repartidas en 3 aplicaciones vaginales. Presentaciones: Envase conteniendo 30 cápsulas de 100 mg. Envase

*Tratamiento de la infertilidad
por déficit de fase lútea*

*Facilita el éxito de la
fertilización asistida^(2,3)*

*Mayor rapidez en la obtención de
los niveles séricos adecuados⁽⁴⁾*

*Única cápsula micronizada aprobada
para uso vaginal u oral*



Comercializado y distribuido por Pfizer S.R.L.

Para mayor información, dirigirse al departamento médico de Pfizer, Tel.: 4788 - 7000
Virrey Loreto 2477 (C1426DXS) • Buenos Aires • www.pfizer.com.ar



* Marca Registrada de Searle Argentina S.R.L.

En el caso del SOP la IR tipo A ocurre en mujeres jóvenes.

En las mujeres delgadas, el SOP se asocia en algunos casos con IR. La causa de esta resistencia no se conoce, si bien en algunas mujeres con el SOP los antecedentes familiares indican un riesgo hereditario⁽¹¹⁾.

A su vez la obesidad causa una forma adquirida de IR. Aproximadamente el 75% de las pacientes obesas con SOP son IR e hiperinsulínicas, demostrando un incremento en la incidencia de diabetes, hipertensión, dislipemia y aterosclerosis⁽¹²⁾.

La obesidad es el mayor factor contribuyente de la disminución de la actividad del receptor de I. Está descrito un aumento de la secreción hepática de glucosa en pacientes obesas con SOP. Este efecto sinérgico negativo de la obesidad es un factor importante de la intolerancia a la glucosa⁽¹²⁻¹³⁾.

En la década del '90 aparecen las primeras publicaciones en las que se asocian los trastornos de la conducta alimentaria (Bulimia Nerviosa) con poliquistosis de ovario o hiperinsulinemia e insulino resistencia. Este trastorno se inicia al final de la adolescencia y se caracteriza por atracones frecuentes asociado a conductas purgativas. La repetición de los atracones seguido por la purga en forma cíclica jugaría un rol sobre los niveles de glucosa e insulina. Luego del episodio purgativo post atracón se encontró un importante descenso de I y de glucemia. La hipoglucemia, luego de la purga puede ser responsable de la continuación del círculo atracón-purga⁽¹⁴⁾. Esta respuesta insulínica favorecería el desarrollo de SOP.

Por lo tanto una exagerada respuesta a la insulina puede ser consecuencia de un ovario hiperandrogénico y SOP⁽¹⁵⁾.

OBJETIVO

- Evaluar en una población de pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico la incidencia de IR.
- Correlacionar la IR con el Índice de masa corporal y su asociación con obesidad.
- La participación de la IR con la presencia de alteraciones menstruales y síntomas de hiperandrogenismo.
- Evaluar la incidencia de Bulimia Nerviosa en esta población de pacientes con SOP, y si esta patología se relaciona con la elevación de Insulina y síntomas purgativos (por ejemplo presencia de vómitos, uso de laxantes, etc.).

MATERIAL Y MÉTODO

En el Servicio de Ginecología de Hospital Italiano de Buenos Aires (Sección Adolescencia y

Endocrinología Ginecológica) se evaluaron 157 adolescentes y mujeres jóvenes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, cuya edad media fue de 22.85 ± 4.42 (rango 14-32 años).

El criterio de inclusión fue el Consenso de Síndrome de Ovario Poliquístico (Róterdam 2003⁽¹⁶⁾):

1. Oligo o anovulación
2. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo
3. Ecografía de ovarios poliquísticos: presencia de 12 o más folículos en cada ovario con medidas entre 2-9 mm de diámetro, con incremento del volumen mayor de 10ml.

Para el diagnóstico se consideró la presencia de 2 o más criterios.

Se excluyeron otras etiologías, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, aumento de andrógenos por etiología tumoral, hiperprolactinemia, etc.

Para los criterios de inclusión en el caso de los pacientes con **Bulimia Nerviosa (BN)** se consideró el DSM IV (1994) de la Asociación Americana de Psiquiatría⁽¹⁷⁾:

A. Presencia de atracones recurrentes. Un atracón se caracteriza por:

1) Ingesta de alimento en un corto espacio de tiempo (por ejemplo en un período de 2 horas) en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período de tiempo similar y en las mismas circunstancias.

2) Sensación de pérdida de control sobre la ingesta del alimento (por ejemplo sensación de no poder parar de comer o no poder controlar el tipo o la cantidad de comida que se está ingiriendo).

B. Conductas compensatorias inapropiadas, de manera repetida, con el fin de no ganar peso, como son: provocación del vómito; uso excesivo de laxantes, diuréticos, enemas u otros fármacos; ayuno y ejercicio excesivo.

C. Los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas tienen lugar, como promedio, al menos dos veces por semana durante un período de 3 meses.

D. La autoevaluación está exageradamente influida por el peso y la silueta corporal.

E. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de la anorexia nerviosa.

Especificar tipo:

Tipo purgativo: durante el episodio de

bulimia nerviosa, el individuo se provoca regularmente el vómito o usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso.

Tipo no purgativo: durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo emplea otras conductas compensatorias inapropiadas como el ayuno o el ejercicio intenso, pero no recurre regularmente a provocarse el vómito ni usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso.

Se interrogó sobre esta patología, cuando en el transcurso de la historia clínica se sospechaba de la misma, por ejemplo fluctuaciones permanentes de peso.

Para evaluar **Insulino Resistencia (IR)**, se determinó el índice de HOMA (Homeostasis Mode Passment) (Bonnora y col. 2000), considerándose IR cuando éste era mayor de 2 en el test de tolerancia oral a la glucosa/Insulina en valores basales.

$$\text{HOMA: } \frac{\text{Glucemia} \times \text{Insulina}}{18} = 22.5$$

(Glucemia: mg/dl. Insulina: microU/ml)

En todos los casos se realizó interrogatorio con evaluación clínica, endocrina y ecografía pelviana o transvaginal para confirmar diagnóstico.

En el interrogatorio se investigó, edad, edad de menarca, tipo menstrual en el momento de la consulta, considerándose ciclos regulares aquellos que se presentaban entre 25-35 días, irregulares (poli u oligomenorrea) cuando estas eran menos de 25 y entre 35-90 días, y amenorrea la ausencia de menstruación mayor de 90 días.

Se determinó peso-talla y el índice de masa corporal (IMC). Éste fue obtenido a través de la relación de: Peso/Talla^2

Peso (Kg)	Considerándose	Adelgazamiento	IMC	Kg/m ²
Talla (m ²)	OMS 2004	Normal	18.5 -	19.99
		Sobrepeso	20 -	23.99
		Sobrepeso con	24 -	26.99
		comorbilidad	27 -	29.99
		Obesidad I	30 -	34.9
		Obesidad II	35 -	39.9
		Obesidad Mórbida	>40	

Se evaluó como síntoma clínico de Hiperandrogenismo, la presencia de acné (cara-espalda), seborrea, alopecia, y en la exploración clínica del hirsutismo seguimos los patrones de Ferriman y Gallway⁽¹⁸⁾, considerando hirsutismo cuando la puntuación está igual o por encima de 8. Consideramos al hirsutismo como el primer marcador clínico indicador del exceso de andrógenos.

Con la presencia de uno o más de estos síntomas se consideró hiperandrogenismo.

Controlamos la ***Acantosis Nigricans*** (hiperpigmentación en cuello, axila y pliegues) como síntoma de la presencia de insulino resistencia, siendo más notorio en la piel oscura (la I estimula la hiperpigmentación de la piel).

En todas se realizó *ecografía pelviana o transvaginal*, de acuerdo a si la paciente había iniciado o no relaciones sexuales.

Estas ecografías fueron realizadas, en la fase folicular del ciclo entre el 2do a 5to día de un ciclo espontáneo o inducido con progesterona.

El *estado estrogénico* fue determinado por la presencia de menstruaciones espontáneas o la respuesta positiva al test de progesterona.

Los *estudios hormonales* se realizaron en fase folicular (2do-5to día del ciclo), con método de radioinmunoensayo en el laboratorio del Hospital. Se dosaron (a las 8hs en ayuno) FSH-LH, Prolactina (Prol), (RIA del laboratorio), Testosterona (To), delta 4 androstenediona (A), Sulfato de dehidroandrosterona (SDHA) usando en este caso (RIA inmunotest), TSH (RIA MEIA Abbot) y 17 hidroxiprogesterona.

En este trabajo no se analizaron los resultados obtenidos en el laboratorio (gonadotropinas, TSH, prolactina y andrógenos).

Test de tolerancia oral a la glucosa/insulina

Las pacientes fueron sometidas a una sobrecarga oral a la glucosa con 75g. de glucolin, luego de un ayuno nocturno mayor de 8hs. A las 8hs del día, se dosaron las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina basal, 30', 60', y 120'.

La insulina fue evaluada con método de radioinmunoensayo, desarrollado con separación de polietilglicol y control de anticuerpos, siendo el valor de referencia basal (normopeso) hasta 20µU/ml, y la glucemia con método cinético auto-analyzer (glucosa oxidasa) valor de referencia 70-100mg/dl.

La *intolerancia a la glucosa* es la presencia de una glucemia basal de 100-126mg/dl y a los 120 minutos post ingesta de 75g de glucosa de 140/199 mg/dl (Consenso de la Asociación de Diabetes Americana (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)). *Diabetes* igual o mayor de 126mg/dl basal y a los 120' igual o mayor de 200mg/dl⁽¹⁹⁾.

Procesamiento y análisis estadístico

Los datos fueron volcados en una base de datos (tipo Excel) y luego analizados empleando un microprocesador AMRAD 750 Mh2 y el paquete estadístico: Estadística 5 de Statsoft Inc. 1997.

Se determinaron las estadísticas descriptivas adecuadas para cada variable según escala de medición y distribución; cuando fue necesario se realizaron los siguientes cálculos:

- 1) Estimación de intervalos de confianza del 95%
- 2) De Odds ratio, razón de monomios o de productos cruzados
- 3) Chi cuadrado
- 4) Fisher
- 5) T-Test de Student

El nivel de significación establecido fue de: 0.05⁽²⁰⁻²¹⁾.

RESULTADOS

Evaluación de la insulino resistencia

Se realizó el test de tolerancia a la glucosa basal, 30', 60'y 120', dosándose curva de glucemia e insulina.

Para evaluar IR, se consideró el **Índice de HOMA** igual o mayor de 2, siendo el valor medio en el grupo de IR de 5.17 ± 6.15 con un rango de (2.16-51.5); en el no IR el valor medio fue de 1.56 ± 0.95 rango (0.76-2) $p < 0.0001$. t 5.847.

De las 157 pacientes evaluadas con PCO se halló en 104 IR (66.3%) y en 53 (33.7%) las curvas de glucemia/insulina eran normales.

Tabla 1: Valores de glucemia en el TTOG/Insulina

Glucemia	Si (IR)			No (IR)			p
	nº	X	DS	nº	X	DS	
Basal (61-118)	104	85.09	9.89	53	80.43	8.49	t 2.92 p: 0.004
30' (91-253)	66	139.38	38.10	26	127.34	34.35	t 1.40 p: 0.165 NS
60' (65-209)	65	128.44	35.29	27	109.55	31.73	t 2.40 p: 0.018
120' (59-200)	69	92.54	28.30	29	85.51	21.26	t 1.20 p: 0.23 NS

Evaluando la tabla 1 y la figura 1, se puede observar que la sospecha de IR no sería aconsejable con un solo valor de glucemia/insulina, siendo más importante la curva de glucemia junto con la curva de insulina. No se realizó curva completa de test de tolerancia a la glucosa/insulina en todas las pacientes.

En 15/104 pacientes con IR se hallaron curvas anómalas con intolerancia a la glucosa.

Se puede observar que los valores de glucemia fueron superiores en todos los tiempos en las portadoras de IR, hallándose una diferencia significativa en los valores basales y 60'.

Figura 1: Síndrome de ovario poliquístico. Curva de Glucemia

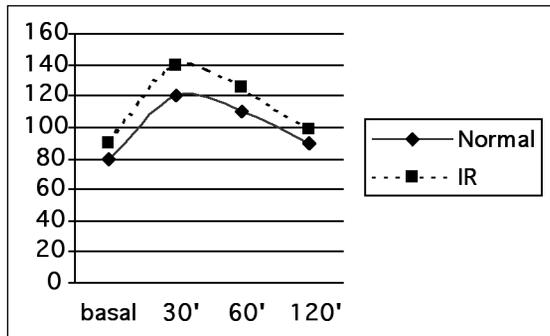
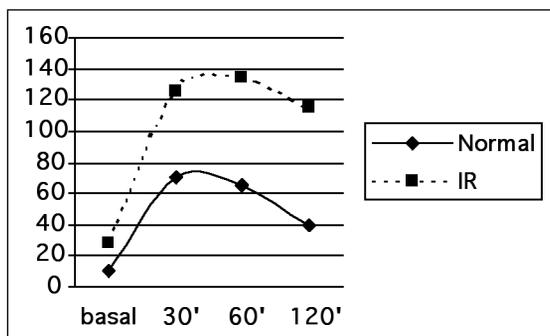


Tabla 2: Valores de Insulina en el TTOG/INSULINA

Insulina	Si (IR)			No (IR)			p
	nº	X	DS	nº	X	DS	
Basal (4-130)	104	22.09	17.55	53	8.1	5.04	t 7.54 p< 0.0001
30' (22.3-300)	65	125.04	76.15	26	69.22	45.58	t 4.29 p 0.0001
60' (25-300)	64	134.47	85.5	27	60.99	35.09	t 5.8 p< 0.0001
120' (6.3-300)	68	90.77	91.11	29	38.22	38.22	t 3.44 p<0.001

Figura II: Curva de Insulina



En la tabla 2-Fig. 2, se puede observar que los resultados de la curva de insulina fueron altamente significativas para evaluar IR, tanto para los valores basales, 30', 60' y 120'.

De las 157 pacientes evaluadas con SOP, 26 casos (16.56%) presentaron curva de intolerancia a la glucosa y en 8 casos se diagnóstico diabetes mellitus tipo II (5.09%) (no están discriminadas según índice de masa corporal).

Edad

Evaluando la edad media de cada grupo, no se halló diferencia significativa entre ambos.

La edad media en el grupo insulino resistencia fue 22.22 ± 4.11 años y en las no IR: 23.49

± 4.73 . t 1.736. p 0.085. NS. Por lo tanto la edad, no sería en este grupo un factor que influenciaría en la presencia de IR.

Menarca

La edad media de la menarca de toda la población fue de 12.54 ± 1.36 años. Si evaluamos la edad media de la menarca (IR) esta fue de 12.59 ± 1.21 años y las que no presentaban IR 12.79 ± 1.51 . t:-2.69. p:0.008.

Al evaluar la menarca, se observa diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, pero a pesar de esta diferencia no tendría relevancia clínica.

Ciclo Menstrual en el momento de la consulta**Tabla III:** Ciclo Menstrual en SPO y su Relación con IR

		Amenorrea		Irregular		Regular		Total	
		n°	%	n°	%	n°	%	n°	%
Insulino Resistencia	SI	18	17.30	62	59.6	24	23.10	104	100
	NO	8	15.10	37	69.8	8	15.10	53	100
	Total	26	16.60	99	63.1	32	20.4	157	100

p: 0.411(NS)

Evaluando los resultados de la tabla 3 se puede observar que no existiría relación entre la presencia de alteraciones menstruales e insulino resistencia. P0.411 (NS).

Se puede observar, que la característica del ciclo menstrual de las pacientes con SPO fue la siguiente:

Amenorrea: 26 (16.60%)

Ciclos irregulares: 99 (63.1%)

Ciclos regulares: 32 (20.4%).

Por lo tanto, la incidencia de disfunciones menstruales en estas pacientes con SPO se presentaría en 125/157 de ellas (79.61%).

Al comparar estos resultados con un grupo control de 2152 adolescentes de colegio secundario⁽²²⁾, podemos observar que en este grupo solamente 463 (21.06%) presentaban trastornos menstruales. Las alteraciones menstruales se presentaron: amenorrea: control 100 (4.43% vs PCO 16.6%); ciclos irregulares control: (353 16.63% vs PCO 99 63.1%). p 0.0001.

Al analizar la tabla 4, observamos que los valores medios de insulina basal no se elevaban en las pacientes con irregularidades menstruales y amenorrea, comparando con las que presentaban ciclos regulares. Por lo tanto no se observó diferencia significativa p: 0.057 (los valores de insulina oscilaron entre 17.22 ± 17.76 y 17.98 ± 12.82).

Tabla IV: Valores de Insulina basal según ritmo menstrual

Ritmo Menstrual	X	SD	n°
Normal	17.98	12.82	32
Irregular-Amenorrea	17.22	17.76	125
Total	17.37	16.00	157

p: 0.057

INDICE DE MASA CORPORAL

El IMC osciló en estas pacientes entre 18-39.5; se halló que 78/157 (49.6%) presentaban sobrepeso, obesidad I, Obesidad II. En las pacientes que presentaban insulino resistencia el valor de IMC fue superior, $26.98 \pm 7.04 \text{ kg/m}^2$ vs las no IR en que el valor medio de IMC fue de $22.45 \pm 1.06 \text{ kg/m}^2$. t 4.335 p< 0.0001.

Si a estas pacientes las agrupamos según el IMC (adelgazadas o desnutridas, normales, sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida), podemos observar que las adelgazadas tienen mayor tendencia a presentar insulina normal, pero igualmente un 11.5% presenta IR. En la población de normales prevalece mas la no IR 49.1% vs 26.9% IR. (Tabla V)

Tabla V: Insulino resistencia según IMC

Insulino Resistencia	n°	Adelgazadas Desnutridas < 19.9		Normal 20-23.9		Sobrepeso 24-29.9		Obesidad I 30-34.9		Obesidad II 35-40	
		n°	%°	n°	%°	n°	%°	n°	%°	n°	%°
No	53 (33.80)	13	24.5	26	49.1	6	11.3	6	11.3	2	3.8
Si	104 (66.20)	12	11.5	28	26.9	19	18.3	22	21.2	23	22.1
TOTAL	157	25	15,9	54	34,4	25	15,9	28	17,8	25	15,9

p: 0.0001

También se puede observar que en las pacientes con sobrepeso, obesidad I y obesidad II, se halla una diferencia altamente significativa en la incidencia de IR con respecto al grupo normal o adelgazado p 0.0001.

Luego de un análisis con regresión logística se estableció que el riesgo (Odds) de pacientes insulino resistencia es el mismo para adelgazadas y normales. (Tabla VI)

El sobrepeso y la obesidad I lo aumentan entre 3 y 4 veces, es decir que alguien con sobrepe-

so u obesidad I, tiene entre tres y cuatro veces más posibilidades de tener IR que el grupo normal.

Finalmente el riesgo para la obesidad II se incrementó en 12 veces respecto al normal.

En la tabla VII, figura 3 se evalúa la diferencia entre porcentajes de IR: según categoría por IMC, estas fueron estadísticamente significativas. p 0.001. Se puede observar la gran diferencia que existe en el porcentaje de IR a partir del IMC > de 24, pues éste pasa del 51.9% al 92% en la prevalencia de IR con obesidad II.

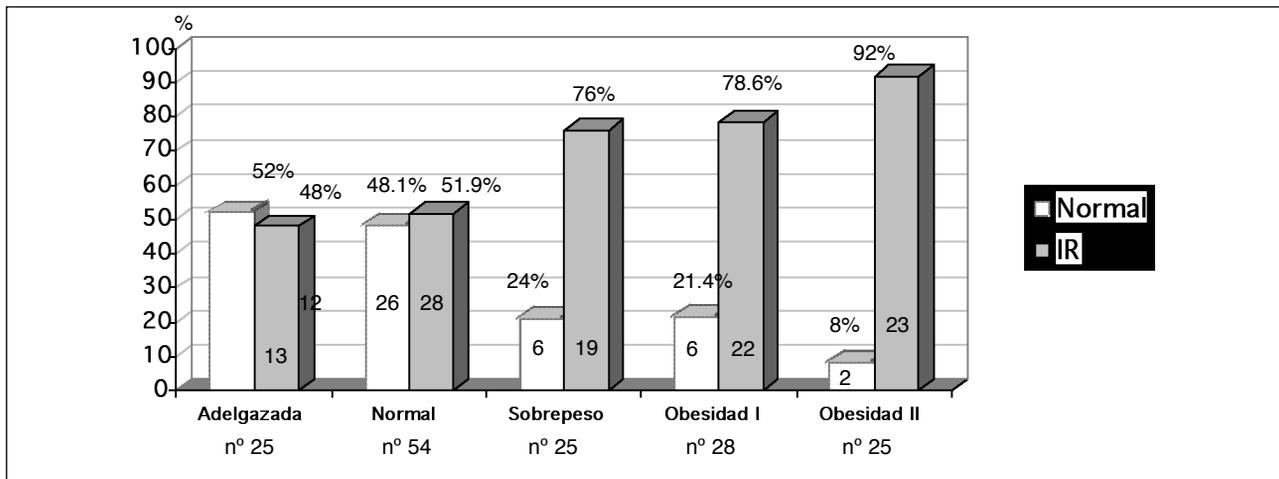
Tabla VI: 95.0% CI ODDS

	B	SIG	ODDS RATIO	lower	upper
Adelgazamiento Desnutrición	---	0.003	---	---	---
Normal	0.154	0.75	1.167	0.452	3.014
Sobrepeso	1.233	0.045	3.431	1.026	11.476
Obesidad I	1.379	0.024	3.972	1.201	13.136
Obesidad II	2.522	0.024	12.457	2.406	64.488
Constante	-0.08	0.842	0.923		

Tabla VII: Categoría IMC vs Insulino Resistencia

	NO IR		SI IR		TOTAL	
	n°	%	n°	%	n°	%
Adelgazamiento Desnutrición	13	52	12	48	25	100
Normal	26	48.1	28	51.9	54	100
Sobrepeso	6	24	19	76	25	100
Obesidad I	6	21.4	22	78.60	28	100
Obesidad II	2	8.0	23	92.0	25	100
Constante	53	33.80	104	66.20	157	100

Figura 3: Prevalencia de IR y no IR según el IMC



Las diferencias promedio de insulina basal entre pacientes de distintas categorías fueron estadísticamente muy significativas. Se puede observar que los valores medios de insulina fueron $10.23 \pm$

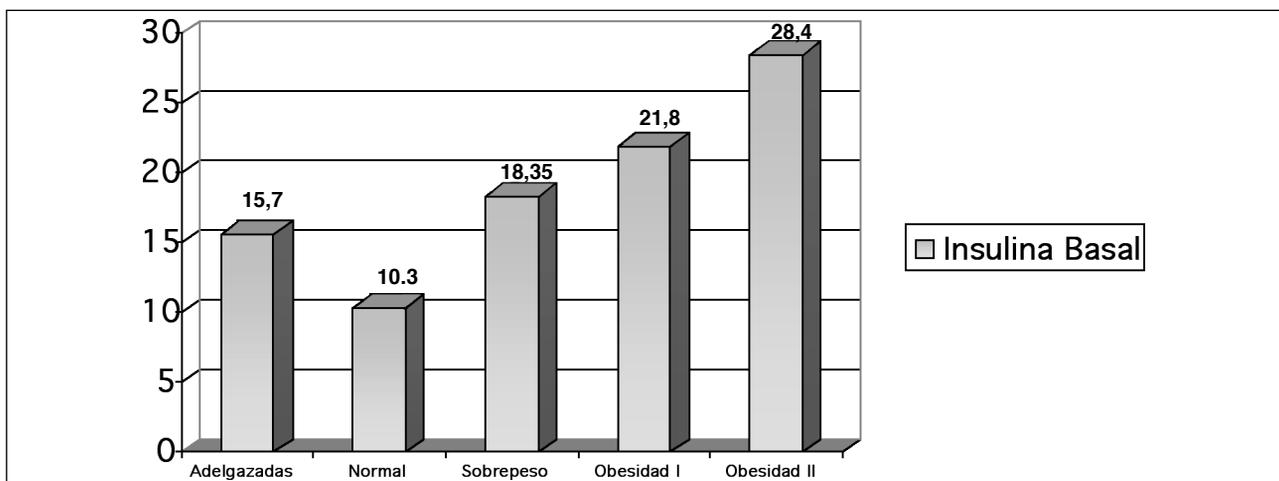
5.4 en IMC normal a 18.35 ± 10.79 sobrepeso, 21.87 ± 12.06 en obesidad I y 28.44 en obesidad II. Tabla VIII. Figura 4.

Tabla VIII: Evaluación de los valores medios de Insulina Según IMC

IMC	INSULINA		nº
	X	SD	
ADELGAZADAS	15.7	16.5	25
NORMAL	10.23	5.4	54
SOBREPESO	18.35	10.79	25
OBESIDAD I	21.87	12.06	28
OBESIDAD II	28.44	27.83	25
TOTAL	17.37	16.002	157

p 0.0000

Figura 4: Valores medios de insulina según IMC



HIPERANDROGENISMO

El hiperandrogenismo se halló en 119 pacientes (76.3%). El hirsutismo se determinó en forma cuantitativo mediante la escala de Ferriman y Gallway. La media del puntaje de los pacientes con hirsutismo fue de 8.25 rango (0-20); 73 pacientes (46.19%) presentaban este síntoma.

Acné: en cara y espalda (43.3%).

Caída de cabello: 25 (15.92%)

Seborrea: 68 (43.3%)

Acantosis nigricans: 91/103 portadoras de IR (88.34%).

No se halló diferencia estadísticamente significativa en la relación de los pacientes portadoras de IR asociado con hiperandrogenismo tabla 9 (p 0.22) NS.

HIPERANDROGENISMO vs. INDICE DE MASA CORPORAL

Analizando la tabla X se puede observar que el IMC no influye en la presencia o no de hipe-

randrogenismo, pues se presentó tanto en las adelgazadas como en las obesas II, p 0,836 (NS)

BULIMIA E INSULINO RESISTENCIA

De las 157 pacientes con SOP, se halló en 40 (25.50%) asociación con bulimia nerviosa; de estas 32 presentaron IR (80%) y en 8 (20%) la insulina fue normal.

También se halló que el 30.8% de las pacientes con IR presentaban bulimia nerviosa, por lo que se observa una relación significativa entre IR y BN p:0.035. Tabla XI.

Por lo tanto el 25.50% de las PCO presentaron bulimia nerviosa, lo mismo que el 30.85 de las IR.

BULIMIA NERVIOSA vs. HIPERANDROGENISMO

No se halló en las pacientes bulímicas la asociación mayor o menor con hiperandrogenismo, comportándose como el resto de las pacientes con SOP. (tabla XII)

Tabla IX: Hiperandrogenismo vs Insulino resistencia

INSULINO RSISTENCIA	NO		SI		TOTAL	
	nº	%	nº	%	nº	%
NO	15	28.3	38	71.7	53	100
SI	22	21.4	81	78.6	103	100
TOTAL	37	23.7	119	76.3	156	100

Ns p 0.22

Tabla X: Hiperandrogenismo IMC

	NO		SI		TOTAL	
	nº	%	nº	%	nº	%
Adelgazadas	6	1 24	19	76	25	100
Normal	10	18.5	44	81.5	54	100
Sobrepeso	7	28.0	18	72.0	25	100
Obesidad I	8	28.6	20	71.4	28	100
Obesidad II	6	28	18	75	24	100
Total	37	23.70	119	76.3	156	100

p: 0.836

Tabla XI: Bulimia nerviosa vs. insulino resistencia

INSULINO RESISTENCIA	BULIMIA NERVIOSA				TOTAL	
	NO		SI			
	nº	%	nº	%	nº	%
NO	45	84.9	8	15.1	53	100
SI	72	69.2	32	30.8	104	100
TOTAL	117	74.5	40	25.50	157	100

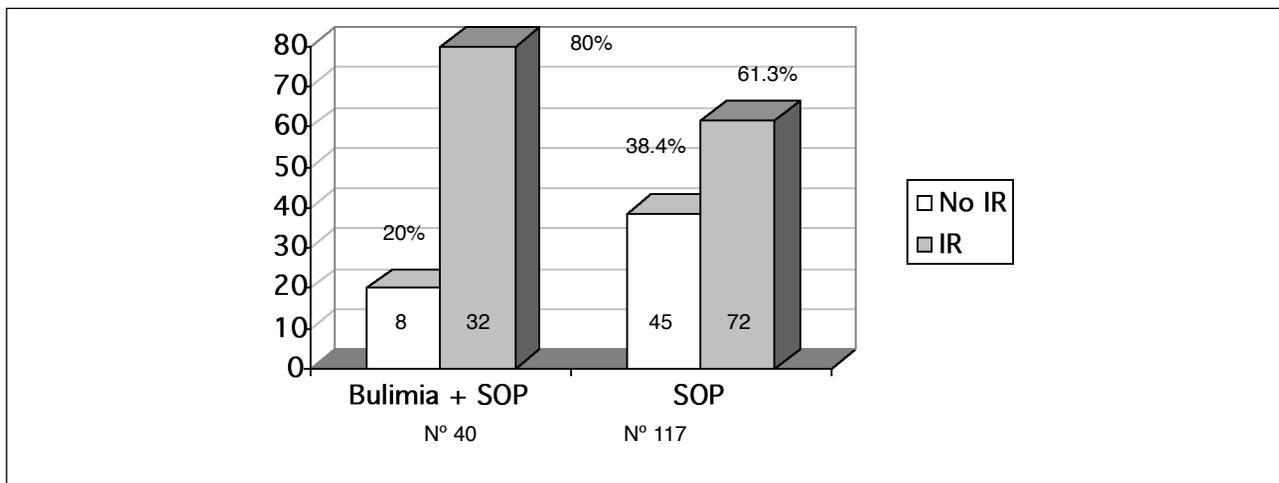
P 0.035

Tabla XII: Bulimia nerviosa vs. Hiperandrogenismo

BULIMIA NERVIOSA	NO		SI		TOTAL	
	n°	%	n°	%	n°	%
NO	26	22.4	90	77.6	116	100
SI	11	27.5	29	72.5	40	100
TOTAL	37	23.7	119	76.3	156	100

P 0.523 NS

Por lo tanto las diferencias no fueron estadísticamente no significativas.

Figura 5: PCO Insulino resistencia vs.bulimia nerviosa

p0.001

Analizando los resultados de la figura 5 se puede observar que la incidencia de IR es mayor en la población de bulimia y PCO 80%, que en el grupo de PCO sólo 61.5%, esto probablemente estaría relacionado con las conductas purgativas que presentan estas pacientes (vómitos, laxantes, acompañado de ayunos prolongados seguido de atracones), que harían que se elevase la insulina.

DISCUSIÓN

En este estudio, se desea analizar la repercusión clínica que tiene la IR en pacientes portadoras de SOP.

Hiperinsulinemia e Insulino Resistencia

Muchas de las complicaciones tardías del SOP estarían relacionadas con la resistencia a la

insulina. El primero que aporta esta observación es Burghen y col en 1980, siendo confirmado a posteriori por otros autores. Aunque la IR se asocia con obesidad, puede detectarse esta anomalía en distintos grupos étnicos que presentan SOP y tienen peso normal.

La IR en mujeres con SOP es un evento muy común (alrededor del 50%), presentándose más en obesas que en no obesas⁽¹⁰⁾.

Dunaif y col⁽¹⁶⁾, refieren la prevalencia de IR en mujeres con SOP que varía dependiendo de la sensibilidad y especificidad de los test empleados y de la heterogeneidad de la poliquistosis ovárica.

Diversos autores han demostrado la contribución que tiene la hiperinsulinemia en la hiperandrogenemia y la anovulación⁽¹²⁾, lo mismo que las mujeres con SPO presentan riesgo de desarrollar

intolerancia a la glucosa y, a posteriori, diabetes tipo 2.

Legro y col en 1999⁽⁶⁾, en un estudio halla intolerancia a la glucosa en el 31% de mujeres en edad reproductiva con PCO y un 7.5% de diabetes tipo II. En no obesas con PCO fue el 10.3% y 1.5% con diabetes, siendo esto 3 veces más que la población normal, similar en mujeres de diferentes razas.

En nuestra población de pacientes con poliquistosis ovárica, hallamos el 66.24% de asociación con IR, al evaluar con el test de tolerancia a la glucosa/insulina, considerando el Índice de HOMA \geq de 2.

De las 157 pacientes con SPO, 26 casos (16.56%) presentaron curva de intolerancia a la glucosa, y en 8 se diagnosticó diabetes mellitus tipo II (5.09%) (estos datos no se relacionaron con la presencia o no de obesidad).

No todos los grupos recomiendan realizar como screening el TTOG, pero recientes estudios⁽²³⁾ han reconocido a la intolerancia oral a la glucosa como el mayor riesgo para desarrollar diabetes tipo II, pero el tratamiento oportuno con dieta, actividad física y metformina puede postergar esta patología⁽²⁴⁾.

Por lo tanto en adolescentes con bajo peso al nacer, antecedentes familiares de diabetes y obesidad, sería importante realizar diagnóstico precoz⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Menarca

Si comparamos la edad media de menarca de las pacientes con SOP $12.54 \pm 1.36a$. con la de un grupo control de adolescentes⁽²²⁾ de colegio secundario de Buenos Aires, encontramos que la edad media fue 12.16 ± 1.01 , podemos hallar una diferencia significativa, encontrando una edad de menarca más tardía en PCO. También reconfirmamos esta menarca tardía en PCO en un trabajo anterior de 2001⁽²⁷⁾ cuya edad media fue de 12.46 ± 1.46 .

A pesar de la diferencia estadística no tendría valor de importancia clínica.

Ciclo menstrual

En el SPO, la anovulación en general es crónica y se presenta como oligomenorrea o amenorrea postmenarca; también pueden presentarse ciclos regulares y ser anovulatorios.

En otros casos, estos ciclos regulares pueden manifestarse con embarazos espontáneos.

En un estudio realizado en 103 pacientes adolescentes con SOP⁽²⁸⁾ (2004), se halló que 66 pacientes habían iniciado relaciones sexuales y se quedaron embarazadas en forma espontánea en 9

casos (13.6%). Estas pacientes presentaban ciclos regulares e irregulares, no influyendo la presencia o no de IR.

En nuestro material, hallamos que la presencia o no de IR no modificaría la prevalencia de alteraciones menstruales, pues no se observó en ambos grupos mayor o menor incidencia de las mismas.

Las alteraciones menstruales se presentaron en el 79.61% de las pacientes. Al analizar los valores medios de insulina basal y los diferentes tipos menstruales, se halló $p = 0.057$ NS (insulina: 17.98 ± 12.82 ciclos regulares, 17.22 ± 17.76 en irregulares y amenorrea).

Legro⁽³²⁾ sugiere que la anovulación crónica es probablemente el más heterogéneo fenotipo de la poliquistosis ovárica, los estudios que examinan la anovulación por sí pueden no ser representativos del fenotipo de PCO junto con la alteración metabólica o reproductiva.

Índice de Masa Corporal

El 40 al 50% de las mujeres con SOP presentan obesidad, siendo en general tipo androide con incremento de la relación cintura-cadera⁽²⁹⁾.

La obesidad empeora la IR e incrementa el riesgo de diabetes y patología cardiovascular.

Numerosos autores, han encontrado una alta prevalencia de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo II diagnosticada por el TTOG en mujeres obesas con PCO. Por lo tanto sería importante realizar un screening en mujeres con IMC mayor de 27kg/m^2 asociada a PCO⁽⁶⁾.

Está descrito un aumento de la secreción hepática de glucosa en pacientes obesas con SOP. Este efecto sinérgico negativo de la obesidad es un factor importante de la intolerancia a la glucosa⁽³⁻³⁰⁾. Por lo tanto aumentaría la producción hepática de glucosa con descenso del clearance, agregado a un agotamiento de las células beta pancreáticas⁽³⁻³⁰⁻³¹⁾.

La insulina se une a su receptor en la posición α que tiene el dominio de unión del receptor. Dicha unión genera una autofosforilación de las subunidades β (que tienen actividad tiroquinasa) determinando el inicio de la señal de traducción.

Está comprobado que la disminución de la autofosforilación del receptor de insulina, provocaría un factor intrínseco que podría ser una seroquinasa (defecto del postreceptor)⁽³⁻³⁰⁻³¹⁻³³⁾.

Al evaluar nuestra población, encontramos dentro de las adelgazadas-desnutridas, 12 pacientes (11.5%) que presentaban IR. La causa de esta resistencia no se conoce, si bien en algunas

mujeres con SOP los antecedentes familiares indican un rango hereditario⁽¹¹⁾; las pacientes obesas con SOP tienen más IR que las no obesas.

En esto se fundamenta la indicación del descenso de peso como tratamiento de la obesidad (3-30-31). Esta pérdida de peso, induciría a la modificación de los cambios metabólicos inducidos por la obesidad como cofactor del SOP.

En nuestro grupo de PCO que presentaban IR hallamos los valores medios de IMC ($26.98 \pm 7.0 \text{ kg/m}^2$) superiores a los de las que no tenían IR ($22.45 \pm 1.06 \text{ kg/m}^2$) $p < 0.001$.

El 49.1% de las pacientes con IMC normal no presentó IR.

En el análisis de regresión logística el riesgo Odds de pacientes con IR es el mismo para adelgazadas y normales. En el caso de sobrepeso y obesidad I, presentan tres a cuatro veces más posibilidades de tener IR que el grupo normal.

La obesidad II se incrementa en doce veces respecto al normal. El 92% de las pacientes que presentaban obesidad II tenía IR.

También se observa el incremento de IR a partir del IMC 24 kg/m^2 (IR: normal 51.9%, sobrepeso: 76%, obesidad I: 78.6%, obesidad II: 92%). También se halló un incremento de los valores de insulina plasmática según el IMC (Normal: 10.23, sobrepeso: 18.35, obesidad I: 21.87, obesidad II: 28.44 ± 27.83).

Hiperandrogenismo

El origen de los andrógenos en PCO es por vía suprarrenal y ovárica, siendo esta última la fuente más importante.

El hiperandrogenismo no es sinónimo de hirsutismo o acné, pues las mujeres de algunos grupos étnicos tienen niveles elevados de testosterona sin manifestaciones cutáneas significativas⁽²⁹⁾.

El hiperandrogenismo y la anovulación crónica siguen siendo los hallazgos clínicos más característicos de este síndrome, siendo el hirsutismo el primer marcador de exceso de andrógenos, pero habiendo variables importantes en la población normal.

Goodarzi y col. refieren⁽³⁵⁾ que la IR pudiera ser la causa del aumento de la hiperandrogenemia en muchas pacientes. Esto se comprobaría por la reducción de los andrógenos ováricos y adrenales con terapia con metformina.

En nuestra población el hirsutismo fue el síntoma más frecuente del hiperandrogenismo 46.19% cuando evaluamos la relación entre portadoras de IR y la mayor o menor presencia de hiperandrogenismo no hallamos diferencia signifi-

cativa $p < 0.22$. Tampoco se halló diferencia $p < 0.866$ entre las que presentaban hiperandrogenismo y mayor o menor IMC.

Poliquistosis de Ovario y Bulimia Nerviosa

La poliquistosis de ovario y la bulimia nerviosa son patologías frecuentes en la población con una prevalencia de alrededor del 5% y 21% respectivamente⁽³⁷⁾.

En algunos pacientes con BN no se halla insulinoresistencia, pero sí hiperinsulinemia. Los períodos intermitentes que presentan estas pacientes con ayuno-atracón-purga, potenciaría la respuesta de la insulina favoreciendo el desarrollo de PCO.

Gutt S. y col 2003⁽³⁸⁾, evaluando 20 pacientes con BN, hallaron en 13(65%) insulinas normales (Índice de HOMA: 1.39 ± 1.48) y en 7(35%) IR (Índice de HOMA: 3.06 ± 3.9).

La hiperinsulinemia como respuesta a la sobrecarga de glucosa, en un grupo de pacientes con BN, puede reflejar depleción nutricional en el ciclo (ayuno-atracón-purga), particularmente en vomitadoras. Sería un estado metabólico progresivo que concluye en enfermedad metabólica con agotamiento de la respuesta pancreática.

Se encontró un importante descenso de insulina y de glucemia luego del episodio purgativo post atracón. Por lo tanto una exagerada respuesta a la insulina puede ser desencadenante de un ovario hiperandrogénico y SOP⁽¹⁵⁾.

La alta prevalencia de irregularidades menstruales en mujeres con BN, estaría asociada a una alta prevalencia de SOP. Probablemente, la anormalidad en la alimentación y la IR durante la pubertad deriven en esta patología.

En el grupo de PCO evaluado, se halló en 40 pacientes (25.50%) asociación con BN, hallándose en 32/40 80% IR $p < 0.001$.

Con respecto al hiperandrogenismo, no se halló diferencia significativa con las pacientes que presentaban PCO solamente.

Estos antecedentes serían importantes para poder diagnosticar esta patología en aquellas pacientes que presentan PCO, o consultan por esterilidad asociada a irregularidades menstruales.

Es importante interrogar exhaustivamente, la posibilidad de una asociación con trastornos de la conducta alimentaria, principalmente en aquellas con antecedentes de fluctuaciones permanentes de peso.

La I tiene un efecto estimulador sobre el apetito, pudiendo tener implicaciones en la perpetuación de la bulimia. Durante el atracón se con-

sume gran cantidad de alimentos con altas calorías, ingiriéndose estas comidas rápidamente y produciendo un estímulo a la secreción de I.

Esta respuesta es potenciada por el prolongado intervalo de ayuno seguido por atracón y purga (Russell 1989) (Kirike 1990).

Algunas mujeres con BN no tienen IR, pero si hiperinsulinemia crónica. Los atracones y purgas intermitentes potencian la respuesta insulínica y puede desarrollar PCO en muchas mujeres jóvenes⁽⁴¹⁾.

Por lo tanto las fluctuaciones de los carbohidratos asociadas a los trastornos de la alimentación pueden jugar un rol en la fisiopatología de la poliquistosis ovárica.

CONCLUSIONES

No todas las pacientes con SOP presentan IR, pero es importante evaluarla en forma sistemática.

La IR debe sospecharse en toda mujer con antecedentes hereditarios de diabetes, bajo peso al nacer, obesidad, SOP, etc.

En el caso de obesidad, asociada a PCO con IMC superior a 24kg/m² se tendría probabilidades de presentar entre 3-4 veces más IR que las pacientes con IMC normal.

En el caso de obesidad II ésta puede llegar a 12 veces la posibilidad de presentar IR. En nuestra población de PCO, el 92% que tenían obesidad II se asoció a IR.

Las pacientes con bulimia nerviosa e IMC normal o aumentada, también debe evaluarse la curva de glucemia/insulina pues el círculo de ayuno-atracón-purga junto con la anormalidad en la alimentación (atracones a base de hidratos de carbono y grasa), puede desencadenar esta patología asociada en numerosos casos a SPO.

El diagnóstico precoz de IR con su posterior tratamiento (dieta, actividad física, moduladores de insulina), debería ser la principal medida estratégica. Esto haría posible que disminuya el riesgo a corto y largo plazo de presentar diabetes mellitus tipo II, infarto de miocardio, etc, igual que otras enfermedades oncológicas como el cáncer de mama, endometrio y ovario.

Se debe evaluar a la adolescente más allá de la consulta, velando por su presente y futura calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected

- black and white woman of the Southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82
2. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997;30:1166-73
3. Dunaif A. Insulino resistencia y síndrome de ovario poliquístico, mecanismo e implicancias de su patogénesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800
4. Utiger RD. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:637-58
5. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6
6. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type II diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome a prospective controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9
7. Rosenfield RC. Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulations of adrenal steroideogenesis and that hiperinsulinemia maybe involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:878-80
8. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of dho-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314-20
9. Cheatham B, Kahan CR. Insulin and the insulin signaling. *Network Endocrine Reviews* 1995;16:117-42
10. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74
11. Plehwe WE, Maitland JE, Williams PF, Shearman RP, Turtle JR. Familial hyperinsulinemia complicated by extreme insulin resistance during pregnancy: a probable postreceptor defect. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:68-77
12. Dunaif A. Insulinresistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implemantions for pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1997;18(6):774-800
13. Shiagless J. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Clinical Diabetes* 2003;21(4):154-61
14. Johnson WG, Jarrell MP, Chupurdia KM, Williamson DA. Repeated binge/burge cycles in bulimia nervosa: rol of glucose and insulin. *Int J Eat Disord* 1994;15(4):331-41

15. McCluskey, Evans C, Lacey JH, Pearce JM, Jacobs H. Polycystic ovary syndrome and bulimia. *Fertil Steril* 1991;55:287-91
16. Consenso de síndrome de ovario poliquístico. Róterdam, octubre 2003. *Fertil Steril* 2004;81:19-25
17. DSM IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Am Psychiatric Ass Barcelona: Massot. 1995
18. Ferriman, Gallway JD. Clinical assessment body hair growth in woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7
19. Engelman M. Diabetes diagnostic criteria and impaired glycemia status: involving evidence base. *Clinical Diabetes* 2004;22(2):69-70
20. Siegel S. Estadística no paramétrica. México. Ed. Trippas 1972 (2da. edición)
21. Dawson Saunders B y col. Bioestadística Médica. México. Ed. Manual Moderno. 1993.
22. de la Parra I; Anigli B; Vazquez T. Análisis de la prevalencia de trastornos menstruales en una población de adolescentes. *Rta Soc. Ginecología y Obstetricia de Bs. As.* 1995;74,916:223-37
23. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversión from normoglycemia to impaired glucose tolerance or non insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 2001;16:1995-8
24. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformina. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
25. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-32
26. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-408
27. de la Parra I; Flamini K, Vazquez T, Tasta R. Análisis crítico sobre el diagnóstico clínico y bioquímico en pacientes adolescentes y jóvenes con síndrome de ovario poliquístico. *Obstetricia y Ginecología Latinoamericana* 2001;59:184-204
28. de la Parra I; Ceseratto L; Flamini K, Moses N, Gogorza S; Testa R. Sexualidad y elección de método anticonceptivo en pacientes con síndrome de ovario poliquístico vs grupo control. *Abstrac: III Jornadas Argentinas de Anticoncepción* 20-21 agosto 2004. Bs As
29. Lobo RA, Carmine E. La importancia del diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico. *Annals of Internal Medicine* 2000;32(12):989-93
30. Sherpless J. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. *Clinical Diabetes* 2003;21(4):154-61
31. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-17
32. Legro R. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocrine Reviews* 2003;24:302-12
33. Azziz R. Editorial. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and molecular defects of insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4088-93
34. Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Fertil Steril* 1982;38:406-9
35. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:255-8
36. la Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformina in adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:985-9
37. Jahanfar S, Eden JA, Nguyent TV. Bulimia nervosa and polycystic syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1995;9:113-7
38. Gutt S, de la Parra I, Moses N, Yuma M. Insulina resistencia en bulimia nerviosa. Actualización en nutrición 4 N°XII/2000. (reedición 4N°2 2003)
39. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologist. Consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:933-9
40. Rusell J, Hooper M, Hont G. Insulin response in bulimia nervosa a marker of nutritional depletion. *Int J Eat Disord* 1996;20(3):307-13
41. Raphael FJ, Rodin DA, Peattie A, Bano G, Kent A, Nussey SS, Lacey JH. Ovarian morphology and insulin sensitivity in women with bulimia nervosa. *Clin Endocrinol* 1995;43:451-5
42. Mitchell JE y col. A retrospective study of pregnancy in bulimia nervosa. *Int J Eat Disorder* 1999;10:209-19