

## Actualizaciones

### Síndrome metabólico en las distintas etapas de la vida

#### *Metabolic syndrome at different stages of life*

Dra. Marisa Geller<sup>1</sup>, Dra. Susana Leiderman<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médica ginecóloga, Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Directora Médica de Procrearte filial Nordelta, Red de medicina reproductiva y molecular, Miembro Fundador del Grupo Arkhën, grupo de docencia, asistencia e investigación en Medicina. mgeller@arnet.com.ar

<sup>2</sup> Médica endocrinóloga, Codirectora de la Carrera de Especialista en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva de la Universidad Favaloro, Miembro Fundador del Grupo Arkhën, grupo de docencia, asistencia e investigación en Medicina.

#### Resumen

El síndrome metabólico (SM) tiene una alta frecuencia que incluso continúa en ascenso y se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes 2 (DM2). El SM se desencadena por múltiples factores de riesgo, los más importantes son la obesidad abdominal y la insulinoresistencia (IR). Otras condiciones asociadas incluyen el sedentarismo, la edad, el hiperandrogenismo, la posmenopausia y la predisposición genética o étnica.

El SM en edad fértil se relaciona mayormente con el síndrome de ovario poliquístico (SOP) ya que es una entidad que se asocia con alteraciones metabólicas como la dislipidemia, la obesidad y la IR. Esta última juega un rol muy importante en la iniciación y la perpetuación de las manifestaciones patológicas del SM.

En la menopausia hay un aumento en el riesgo de ECV, y la enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en ese grupo etario. Se estima que la mitad de los eventos cardiovasculares se deben al SM. El riesgo de padecer una ECV aumenta con la edad y con la menopausia, probablemente por los cambios metabólicos que ocurren en la transición de la premenopausia a la posmenopausia. En muchas mujeres, varios de los componentes del SM (adiposidad abdominal, IR y dislipidemia) aparecen con el déficit estrogénico.

El SM resulta de la asociación entre varios factores alterados tanto en el metabolismo lipídico como en la inflamación y la coagulación, todos ellos en un complejo interjuego con las hormonas sexuales.

#### Abstract

*The prevalence of the metabolic syndrome (MetS) is increasing and is associated with increased risk of developing cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (T2D). The MetS has many risk factors and the most important ones are abdominal obesity and insulin resistance (IR). Other related components include sedentarism, age, hyperandrogenism,*

*postmenopause and the influence of genetics, race and ethnicity.*

*The MetS in young women is related to polycystic ovarian syndrome (PCOS) that is associated with metabolic disorders such as dyslipidemia, obesity and IR. The latter plays a very important role in the development of the pathological components of the MetS.*

*CVD risk increases after the menopause and is the primary cause of death in women of this age. Half of the cardiovascular events are due to MetS. The risk of having a CVD increases with age and with menopause, probably because of the metabolic changes that occur as women transition from premenopause to postmenopause. In many women features of the MetS (abdominal adiposity, IR and dyslipidemia) emerge with estrogen deficiency.*

*The MetS is the integral of various factors of lipid metabolism, inflammation and coagulation, all in a complex interplay with sex hormones.*

#### Introducción

El síndrome metabólico (SM) es una de las entidades de las que más se habla y se publica hoy en día. Esto se debe principalmente a su alta frecuencia que incluso continúa en ascenso y a su vez, por su clara asociación con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1).

Si bien se comenzó a mencionar más al SM desde que se consensaron algunas definiciones, ya en 1923 Kylin encontró una asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota. Estos componentes coexisten más frecuentemente de lo que se esperaría por el azar. El primero en entender el rol de la obesidad visceral en el SM fue Vague, quien en 1947 publicó sobre la diferenciación sexual como factor determinante de las formas de obesidad (androide y ginoide). Recién en los años noventa, Despres estableció la asociación entre la obesidad visceral y la insulinoresistencia (IR). En 1988, Reaven acuñó el término síndrome X para describir la interrelación

entre la IR, la hipertensión arterial, la DM2 y la ECV, conocida como “cuarteto de la muerte” (2). Actualmente contamos con más de una definición, lo que genera una gran controversia (ver Tabla I). La primera fue la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998, que puso énfasis en la IR, la tolerancia alterada a la glucosa o la DM que tenían que estar presentes para hacer diagnóstico (3). En 2001 surge la definición del NCEP: *ATPIII (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)* que difiere de la de la OMS en que no exige la presencia de IR para hacer diagnóstico (4). El objetivo primario fue la identificación de individuos con alto riesgo de padecer una ECV más allá de los factores de riesgo cardíacos. En 2006, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) define al SM haciendo hincapié en la obesidad central y propone límites de corte para la circunferencia de cintura propios de cada etnia (5). En el 2009, en el afán de unificar las diferentes clasificaciones, se reúnen la IDF y la *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)* y se ponen de acuerdo en una nueva definición en la cual la obesidad abdominal no debe ser un prerrequisito para el diagnóstico del SM, sino uno de los cinco criterios, y que el diagnóstico debe realizarse con la presencia de 3 de 5 de los factores de riesgo (aumento de la circunferencia de cintura, de los triglicéridos, de la glucosa, de la presión arterial y la disminución de la HDL) (6). A pesar de esta última definición, la mayoría de los trabajos de investigación siguen utilizando la clasificación del ATPIII para definir el SM.

En la actualidad no se sabe si el SM tiene una sola causa pero pareciera ser que se desencadena por múltiples factores de riesgo. Los más importantes son la obesidad abdominal y la IR. Otras condiciones asociadas incluyen el sedentarismo, la edad, el hiperandrogenismo, la posmenopausia y la predisposición genética o étnica (7).

Se estima que en los Estados Unidos y Europa la prevalencia del SM es del 23-24% y va aumentando con la edad. Los estudios prospectivos muestran que el

SM confiere un aumento del doble en el riesgo de ECV y de cinco veces de padecer DM2.

### Síndrome metabólico en edad reproductiva

El SM en edad fértil se relaciona mayormente con el síndrome de ovario poliquístico (SOP) ya que es una entidad que se asocia con alteraciones metabólicas como la dislipidemia, la obesidad y la IR. Esta última juega un rol muy importante en la iniciación y la perpetuación de las manifestaciones patológicas del SM. La IR está mediada por la estimulación de la lipólisis y la expresión alterada de la lipoproteína lipasa y la lipasa hepática. Se estima que aproximadamente el 70% de las mujeres con SOP presenta IR y en ellas la hiperinsulinemia sería la responsable del aumento de la LH hipofisaria y de los andrógenos ováricos, lo cual hace evidente que las mujeres con SOP puedan tener componentes del SM (8).

Así como existe una gran controversia en cuanto a la definición del SM y por ende hay varias clasificaciones, en el SOP pasa lo mismo. Actualmente siguen vigentes tres maneras de hacer diagnóstico (ver Tabla II). Desde que Stein y Leventhal describieron en 1935 a siete mujeres con amenorrea, hirsutismo, obesidad y ovarios grandes nacarados, se ha intentado caracterizar esta patología (9). En 1990 se realizó un encuentro de expertos de donde surge la primera definición del NIH con dos criterios necesarios para hacer diagnóstico: el hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y la oligoovulación (10). En 2003, en Rotterdam, con el aval de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ASRM/ESHRE) se vuelven a reunir e incorporan a la ecografía transvaginal con ovarios de aspecto poliquístico como criterio y se establece que se requieren dos de los tres para hacer diagnóstico (11). Esta segunda clasificación es más abarcativa ya que incorpora más pacientes, incluso mujeres sin hiperandrogenismo. Es por eso que se forma la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP (AES-SOP) que establece como diagnóstico la

OMS, 1998	NCEP: ATPIII, 2001	IDF, 2006
<b>TAG o DM y/o IR más 2 de los siguientes:</b>	<b>3 de los siguientes:</b>	<b>Obesidad central (circunferencia de cintura &gt;80 cm)* más 2 de los siguientes:</b>
HTA $\geq$ 160/90 mmHg	HTA $\geq$ 130/85 mmHg	HTA $\geq$ 130/85 mmHg o HTA tratada
TG $\geq$ 150 mg% y/o HDLc <39 mg%	HDLc <50 mg/dl	HDLc <50 mg/dl
Microalbuminuria	TG $\geq$ 150 mg%	TG $\geq$ 150 mg%
Obesidad central (relación c/c >0,85) y/o IMC >30 kg/m <sup>2</sup>	Circunferencia de cintura >88 cm	
	Glucemia >110 mg/dl	Glucemia >100 mg/dl o diabetes tratada

**Tabla I. Definición del síndrome metabólico en mujeres. \*Valores según etnia.** TAG: tolerancia alterada a la glucosa; TG: triglicéridos; HTA: hipertensión arterial. IMC: índice de masa corporal.

presencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico más la disfunción ovárica (oligoanovulación y/o la ecografía transvaginal con ovarios de aspecto poliquístico). En todos los casos se arriba al diagnóstico una vez descartadas las otras causas de hiperandrogenismo (tumores secretores de andrógenos, hiperplasia suprarrenal congénita, etc.) (12).

Según las estadísticas de los Estados Unidos, el 40% de las mujeres con SOP presenta SM y el riesgo de padecerlo es 11 veces mayor comparado con la población general. Esta prevalencia está íntimamente relacionada con el índice de masa corporal (IMC) que también viene en aumento en los países desarrollados y que está presente en el 50-70% de las pacientes con SOP. De hecho, un alto porcentaje de mujeres con SOP tiene una circunferencia de cintura mayor a 80 cm y una mayor cantidad de tejido adiposo visceral comparado con el tejido adiposo subcutáneo. La cantidad de tejido adiposo visceral tiene una relación directamente proporcional con la IR. A su vez, las mujeres con SOP no obesas presentan más adiposidad abdominal que las mujeres sanas, lo que se asocia con un mayor perfil inflamatorio. Por otro lado, se sabe que las mujeres obesas con SOP tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar DM2 comparadas con mujeres del mismo peso y edad.

Los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales como la inflamación, el estrés oxidativo, las alteraciones en la coagulación con la subsiguiente disfunción endotelial y miocárdica y el impacto a nivel arterial están aumentados en estas mujeres. También suelen presentar una alteración a nivel de la tolerancia a la glucosa, el perfil lipídico, la presión arterial y un aumento en la masa del ventrículo izquierdo con una eventual disfunción diastólica. Incluso las mujeres con SOP menores de 45 años presentan aterosclerosis coronaria subclínica en mayor medida que la población general evidenciada por la presencia de calcio en dichas arterias.

El SOP es una enfermedad crónica con manifestaciones psicológicas y reproductivas que suele evidenciarse desde la pubertad (8). La adolescencia es una etapa donde es difícil definir tanto al SOP como a la IR. Esto se debe a que podría haber un sobrediagnóstico principalmente si utilizamos la definición del consenso

de Rotterdam. La presencia de ovarios de aspecto poliquístico por ecografía es muy frecuente a esa edad ya que podría ser una característica de una buena reserva ovárica. Por otro lado, es común que presenten alteraciones en el ciclo en esa etapa de la vida. Es por eso que muchos proponen ser más estrictos a la hora de hacer el diagnóstico y sólo hacerlo ante la presencia de los tres criterios diagnósticos (hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, alteraciones del ciclo y ecografía con ovarios de aspecto poliquístico) o incluso esperar hasta después de los 18 años para hablar de SOP (13). En cuanto a la dificultad de hablar de IR a esa edad se debe a que existe una IR fisiológica en la pubertad (14). Una vez aclarado esto, cabe destacar que en aquellas adolescentes en que se logra hacer el diagnóstico de ambas entidades, el perfil lipídico está claramente alterado y está íntimamente relacionado con un mayor IMC. De hecho, algunos grupos creen que la obesidad es el factor determinante de la alteración metabólica más que el SOP per se (15).

Un trabajo que comparó la prevalencia del SM según la definición que se tenga en cuenta, mostró una mayor frecuencia si se utilizaba la definición del IDF comparada con la del ATPIII. Lo interesante de ese artículo fue que el SM fue más común en las mujeres adultas que en las adolescentes según los criterios del ATPIII pero si se consideraba el diagnóstico por IDF la frecuencia era igual en ambos grupos etarios. Por lo tanto, en las adolescentes, si uno quiere pesquisar las pacientes en riesgo, debería utilizar los criterios del IDF, sobre todo teniendo en cuenta que la adolescencia es una etapa donde se generan hábitos de vida. De hecho, en este trabajo, el 90% de los casos de SM se observó en mujeres menores de treinta años. La dislipidemia fue más frecuente que la alteración en la glucemia, lo que plantea la necesidad de hacer un lipidograma en las jóvenes con SOP y factores de riesgo asociados (1).

Existe una clara asociación entre la hiperandrogenemia y el mayor deterioro metabólico. El grupo de mujeres con SOP con el fenotipo clásico que cumple los criterios del NIH y por ende presenta hiperandrogenismo tiene parámetros de glucosa y del perfil lipídico más alterado. Incluso suelen presentar presión arterial más

<b>NIH, 1990</b>	<b>Rotterdam, 2003</b>	<b>AES, 2006</b>
<b>2 criterios diagnósticos:</b>	<b>2 de 3 criterios diagnósticos:</b>	<b>2 criterios diagnósticos:</b>
Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
Oligoanovulación	Oligoanovulación	Oligoanovulación y/u ovarios de aspecto poliquístico
	Ovarios de aspecto poliquístico	

**Tabla II.** Criterios diagnósticos de SOP (siempre descartando las otras causas de hiperandrogenismo).

elevada. En los trabajos donde dividen a las pacientes SOP según los criterios diagnósticos que presentan y de esta manera las separan en fenotipos, muestran que el grupo no hiperandrogénico tiene un perfil lipídico más favorable (16). Es por eso que en términos de riesgo cardiovascular y metabólico, no todas las mujeres con SOP deben considerarse iguales (17).

El exceso de andrógenos predispone a la adiposidad central en las mujeres con SOP. Se establece así un círculo vicioso mediante el cual el aumento de andrógenos determina una mayor adiposidad abdominal y esta grasa visceral mediada por la hiperinsulinemia favorece el incremento de los andrógenos, lo que explica la patogenia de esta entidad (18).

Más allá de que la prevalencia del SM en el SOP va a depender del criterio utilizado para hacer el diagnóstico tanto del SM como del SOP, está claro que el SM es mucho más frecuente en el SOP que en la población general y mucho más aún si utilizamos la clasificación clásica del NIH (19).

La hipercoagulabilidad en la obesidad abdominal se debe al aumento de la síntesis de factores activadores de la coagulación como el factor activador VII e inhibidores de la fibrinólisis como el PAI1. Las alteraciones hemostáticas podrían deberse a la síntesis en el tejido adiposo de las citoquinas que median la inflamación y la IR como la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). El PAI1, una glicoproteína que influye sobre la función vascular inhibiendo la fibrinólisis, es un marcador de riesgo cardiovascular y se encuentra aumentado en las mujeres con SOP. A su vez, tiene una correlación positiva con los niveles de andrógenos y de insulina.

Es interesante destacar que en la mayoría de los trabajos la hiperglucemia no fue un parámetro muy frecuentemente encontrado a la hora de hacer el diagnóstico de SM en este grupo etario (20). Sin embargo, podríamos considerar al SM como un buen predictor de riesgo ya que las mujeres que presentaron SM tuvieron, varios años después, una mayor prevalencia de diabetes gestacional, una progresión más rápida de la TAG a la DM y más DM2. Así, se ha documentado una prevalencia del 31,3% para TAG y del 7,5% para DM2 en mujeres SOP comparado con el 14% para TAG y el 0% para DM2 en mujeres sanas de la misma edad y con el mismo IMC (8). Sería importante reconocer a este grupo de mujeres en riesgo antes de que la alteración en el metabolismo de la glucosa sea más evidente.

Tanto en la reunión de expertos de Rotterdam como en la de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP, se acordó la necesidad del *screening* metabólico en todas las mujeres con SOP obesas (21).

### Síndrome metabólico en la posmenopausia

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en mujeres en países desarrollados. Se estima que la mitad de los eventos cardiovasculares se deben al SM. El riesgo de padecer una ECV aumenta con la edad y con la menopausia, probablemente por los cambios metabólicos que ocurren en la transición de la premenopausia a la posmenopausia. En muchas mujeres, varios de los componentes del SM (adiposidad abdominal, IR y dislipidemia) aparecen con el déficit estrogénico (22).

La ganancia de peso es una característica distintiva de la menopausia. Los trabajos longitudinales en mujeres posmenopáusicas muestran un aumento sustancial en la circunferencia de cintura y en la masa grasa que comienza unos años antes de la fecha de última menstruación sin cambios prácticamente en la masa muscular esquelética. La disminución de la masa muscular podría también deberse a una disminución en la actividad física. Estos hallazgos correlacionan con el aumento monofásico de la FSH (23).

La acumulación de grasa abdominal es un factor de riesgo independiente para la ECV. El depósito de esta grasa androide se asocia con un mayor riesgo de DM, hipertrigliceridemia, partículas de LDL de baja densidad, hipertensión y ECV. Los estrógenos promueven la acumulación de grasa glúteo-femoral por lo que en la menopausia se produce un desvío hacia la zona central visceral. En la transición a la menopausia hay un aumento de la circunferencia de cintura y de la grasa abdominal; este último es el factor más determinante en el SM (24).

No está del todo claro si la transición a la menopausia aumenta el riesgo cardiovascular en todas las mujeres o sólo en las que presentan SM. Los factores de riesgo para ECV suelen aparecer en la posmenopausia, pero varios componentes del SM pueden estar presentes desde antes.

El depósito de masa grasa, sobre todo a nivel central, es responsable del aumento de ciertas adipocitoquinas (IL-6, TNF $\alpha$ ) que están implicadas en la IR y en el riesgo de la ECV. En las mujeres posmenopáusicas con SM se encontró un aumento en la leptina y en la resistina y una disminución en la adiponectina. Los mayores niveles de grasa abdominal se relacionan con mayor insulinemia, niveles más altos de ácidos grasos libres y menores concentraciones de adiponectina. A su vez, se observa una mayor secreción de apolipoproteína B con mayores niveles de LDL y menores de HDL. De modo tal que el perfil lipídico de la posmenopausia se asocia con un aumento en las concentraciones de colesterol total, LDL y TG y menores niveles de HDL comparado con las mujeres premenopáusicas con similar IMC.

La enfermedad aterosclerótica ocurre en la mujer diez años después comparado con el momento de aparición en el hombre. A su vez, las mujeres no suelen presentar un infarto agudo de miocardio hasta después de los sesenta años. Pareciera ser que la presencia de los estrógenos protegería a las mujeres de la posibilidad de padecer un evento cardíaco comparadas con los hombres de la misma edad ya que a los setenta años la incidencia de ECV es igual para ambos sexos (25).

La aterosclerosis se relaciona con la inflamación crónica por lo que los niveles de proteína C reactiva (PCR) ultrasensible reflejan el medio inflamatorio y correlacionan con el riesgo de ECV. En un grupo de mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con el antecedente de SOP se midieron los valores de PCR y se observó que en ambos grupos estaban aumentados comparados con un grupo control (26).

Es difícil establecer si el mayor riesgo de ECV se debe al paso del tiempo o al hipoestrogenismo. De todas maneras, los trabajos que comparan distintos parámetros de aterosclerosis en mujeres de la misma edad muestran que el grosor de la íntima media de la carótida fue mayor en las mujeres posmenopáusicas. La calcificación aórtica también fue mayor en las mujeres posmenopáusicas y la extensión de la calcificación se correlacionó con la cantidad de años desde la última menstruación.

El déficit estrogénico también afecta la distribución grasa, la acción de la insulina, las paredes arteriales y la fibrinólisis, todos ellos factores de riesgo para la ECV. Estas características contribuyen a un aumento en la prevalencia del SM en la posmenopausia, lo que lleva a un mayor riesgo cardiovascular.

Si bien los niveles de testosterona no se modifican o incluso disminuyen durante la menopausia, los bajos niveles de estrógenos producen un estado de hiperandrogenismo relativo. Se observó que los mayores niveles de andrógenos se encuentran en las mujeres con mayor depósito de grasa abdominal y que correlacionan con la IR y las lipoproteínas aterogénicas (27). Además, en un trabajo que evalúa el efecto del antecedente de hiperandrogenismo y de la oligomenorrea para establecer el riesgo de SM en la menopausia, se observó que el exceso de andrógenos fue el único determinante del mayor riesgo metabólico (28). Puurunen y cols. publicaron un estudio sobre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con el antecedente de SOP donde muestran que ambos grupos presentaban mayor secreción de andrógenos y menores niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) comparados con un grupo control y a su vez, presentaron mayor compromiso metabólico incluso cuando se discriminó según el IMC (26). Varios trabajos muestran que el índice de andrógenos li-

bres y la testosterona total correlacionan positivamente con la circunferencia de cintura y con la hiperinsulinemia, independientemente de la edad, del IMC y de los años transcurridos desde la menopausia (25).

Diversos investigadores (Lukanova, Freeman, Olson) hallaron una relación entre los niveles elevados de los estrógenos y los componentes del SM en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. Este hallazgo se explicaría por la conversión periférica de andrógenos a estrógenos, volviendo a jerarquizar el rol de los andrógenos en la génesis del SM (25).

### Recomendaciones

Realizar una historia clínica completa incluyendo:

- Antecedentes familiares de DM, ECV y ACV.
- Antecedentes personales: peso al nacer, edad de la pubarca, edad de la menarca y de la menopausia, antecedentes obstétricos.
- Examen físico: talla, peso, IMC, presión arterial, circunferencia de cintura, signos clínicos de hiperandrogenismo y de hiperinsulinemia.

Estudios de laboratorio:

- Perfil lipídico, glucemia, insulinemia, HOMA, QUICKI y eventualmente, TTOG.

### Conclusiones

Dada la alta frecuencia del SM y el aumento en el IMC en la población, es importante que todos los médicos de cualquier especialidad estemos atentos a todos los componentes de esta entidad para poder pesquisar los factores de riesgo. De esta manera, podremos detectar las poblaciones en riesgo e intentar disminuir la morbimortalidad atacando el problema e instaurando medidas preventivas y eventualmente realizando el tratamiento indicado.

Según la definición que utilicemos tanto para clasificar al SM como para diagnosticar al SOP, será la prevalencia que tendrán ambos en nuestra población. Independientemente de ello, es fundamental recordar que hay una asociación muy frecuente entre ambas patologías. Es por eso que siempre lo debemos tener presente.

En cuanto a la menopausia, sabemos que es una etapa donde hay un aumento en el riesgo de ECV y no tenemos que olvidarnos que la enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en ese grupo etario. Esto lleva a que el SM tenga una gran importancia a la hora de hablar de prevención y de reducción de la mortalidad en las mujeres.

El SM resulta de la asociación entre varios factores alterados tanto en el metabolismo lipídico como en la inflamación y la coagulación, todos ellos en un complejo interjuego con las hormonas sexuales. Es nuestra

función como agentes de salud pesquisar factores de riesgo para intentar modificar estos parámetros con cambios en los hábitos de vida.

### Referencias

1. Bhattacharya SM. Prevalence of Metabolic Syndrome in women with polycystic ovary syndrome, using two proposed definitions. *Gynecological Endocrinology*. 2010;26(7):516-520.
2. Cornier MA, Dabelea D. The metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2008;29(7): 777-822.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-1062.
6. Alberti K, Eckel R. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
7. Grundy S, Cleeman J. Diagnosis and management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/ National Heart, Lung, and blood institute Scientific statement. Executive summary. *Circulation*. 2005;112:e285-e290.
8. Teede H, Deeks A. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine*. 2010;8:(41):1-10.
9. Stein KF, Leventhal ML. Amenorrhea with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
10. Zawadzki JA, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992, pp. 377-84.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored consensus workshop Group 2004 revised consensus on diagnostic criteria and long term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;81:19-25.
12. Position Statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *JCEM*. 2006;91(11):4237-4245.
13. Fauser B, Tarlatzis B. Consensus on women's aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97:28-38.
14. Vrbikova J, Zamrazilova H. Metabolic syndrome in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2011;27(10):820-822.
15. Rossi B, Sukalich, et al. Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4780-4786.
16. Shroff R, Craig H. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on Rotterdam criteria. *Fertil Steril*. 2007;88:1389-95.
17. Jovanovic V, Carmina E, Lobo R. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. *Fertil Steril*. 2010;94:826-32.
18. Escobar-Morreale H, San Millan J. Focus on polycystic ovary syndrome. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2007;18(7):266-273.
19. Carmina E, Napoli N. Metabolic Syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence Metabolic Syndrome of criteria for the diagnosis of PCOS. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154:141-145.
20. Espinos-Gomez J, Rodriguez-Espinosa J. Metabolic Syndrome in Mediterranean women with polycystic ovary syndrome: when and how to predict its onset. *Gynecological Endocrinology*. 2012;28(4):264-268.
21. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop Group March 2-3 2007, Thessaloniki Greece. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(3):505-522.
22. Carr M. The emergence of the metabolic Syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2404-2411.
23. Torrén J, Sutton-Tyrrell K. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16(2):257-264.