



**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y
ENFERMEDADES METABÓLICAS
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS**

**ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**

*Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Endocrinología y Enfermedades Metabólicas*

Martha Elena Lozada Díaz
Marina del Valle Núñez Silva

Caracas, diciembre 2018

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 10-12-2018

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA,
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Nosotros: MARTHA ELENA LOZADA DÍAZ Y MARINA DEL VALLE NÚÑEZ SILVA, autores del trabajo ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Presentado para optar: título de Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

Autorizamos a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

X	Si autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firmas autores

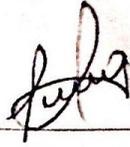
Martha Lozada D.
C.I. N° 18.060.387
e-mail: dramartinalozada@gmail.com

Marina Núñez
C.I. N° 16.486.487
e-mail: marritanunez5@gmail.com

En Caracas, a los 10 días del mes de diciembre de 2018

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Dra. Liliana Fung

Tutora



Dra. Liliana Fung

Directora del Postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas



Dra. Alfonsina Carrasco

Coordinadora del Postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

DEDICATORIA

A Dios, por habernos permitido llegar hasta este punto y habernos dado salud para lograr nuestros objetivos.

A nuestros padres, por ser la base fundamental en todo lo que somos, nuestra educación, tanto académica, como de vida, por su incondicional apoyo.

A nuestros hermanos y amigos, por su cariño y colaboración.

A nuestros profesores de postgrado, gracias por ser nuestras guías.

A nuestra tutora, la Dra. Fung, por sus ideas, comentarios y correcciones. Por impulsarnos a ser cada día mejores.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	2-3
INTRODUCCIÓN	4
MÉTODOS	30
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN	42
REFERENCIAS	47
ANEXOS	63

ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Martha Elena Lozada Díaz, C.I: 18.060.303 Sexo: Femenino, E-mail: dramartinalozada@gmail.com. Teléfono: 0424-4020406. Dirección: Av. Calle Sanz, Miranda.

Curso de Especialización en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

Marina del Valle Núñez Silva, C.I: 16.486.487 Sexo: Femenino, E-mail: marinitanunez5@gmail.com. Teléfono: 0414-3882138. Dirección: Av. Baralt, Caracas. Curso de Especialización en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

Tutor: Liliana Fung, CI: 12.321.951. Sexo: Femenino. E-mail: lilianafungv@gmail.com.

Teléfono: 0414-3181457. Dirección: Av. Los Ilustres, Ciudad Universitaria, Hospital Universitario de Caracas, los Chaguaramos, Caracas. Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

RESUMEN

La Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática, y debido a que comparte mecanismos fisiopatológicos con el Síndrome de ovario poliquístico (SOP), presenta una alta prevalencia en esta entidad. **Objetivo:** Identificar la prevalencia de EHGNA en las pacientes con SOP de la consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica del Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas **Materiales y métodos:** Muestra: 60 pacientes con diagnóstico de SOP, sin tratamiento farmacológico, período de Julio 2016 – Febrero 2017, a las cuales se les realizó examen físico, funcionalismo hepático, perfil lipídico, glucemia en ayunas y 120 min, insulina basal y ultrasonido abdominal. **Resultados:** La prevalencia de EHGNA en SOP, fue de 53,33%, predominando el grupo etáreo de 21 a 35 (75%). En pacientes con SOP y EHGNA, se evidenció con mayor frecuencia: alteración de los valores séricos de Aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y Gamma glutamil transpeptidasa, el fenotipo 4 de SOP (56,67%), el nivel de severidad leve de EHGNA (33,33%), mayor proporción en este fenotipo, el normopeso, sobrepeso, circunferencia de cintura alterada (70%), la glucemia basal se presentó alterada, en 6 pacientes, niveles de HDL y Triglicéridos alterados, 36,67% y 35%, respectivamente, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los componentes del Síndrome metabólico (SM) y el HOMA-IR se presentó alterado (75%), existiendo asociación estadísticamente significativa. **Conclusiones:** La EHGNA y el SM son entidades frecuentes en pacientes con SOP, por lo que debe realizarse diagnóstico adecuado y tratamiento oportuno, para disminuir el riesgo metabólico y cardiovascular.

PALABRAS CLAVES: Enfermedad hepática grasa no alcohólica, Síndrome de ovario poliquístico, Resistencia a la insulina, Síndrome Metabólico.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of liver disease, and since it shares common physiopathological mechanisms with the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), there's a high prevalence of NAFLD within PCOS.

Objectives: To identify the prevalence of NAFLD in patients with PCOS that attended the Endocrinology and Gynecology Endocrinological consult at the Outpatient Teaching Clinic of the University Hospital of Caracas. **Materials and Methods:** A sample of 60 patients with PCOS diagnosis, without pharmacological treatment, was recollected during July 2016-Februrary 2017. A complete medical exam, liver tests, lipid profile, fasting and 120 min postprandial glucemia and abdominal ultrasound, were performed. **Results:** NAFLD prevalence in PCOS was 53,3%, with predominance in the 21-35yo age group (75%). In patients with PCOS and NAFLD, there was a higher prevalence of altered serum levels of Aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transpeptidase, 56,67% had PCOS phenotype 4, 33,33% mild severity NAFLD, more proportion of normal weight and overweight, and altered waist circumference (70%). Six (6) patients showed impaired fasting glucemia, and 36,6% and 35% presented elevated HDL-c and Triglycerides, respectively. No statistical significant association was found among components of the Metabolic Syndrome (MS). HOMA-IR was impaired in 75%, with a statistical significant association. **Conclusions:** NAFLD and MS are frequent in patients with PCOS, which makes it necessary to make an adequate diagnosis and prompt treatment, in order to lower metabolic and cardiovascular risk.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es una entidad clinicopatológica que abarca un espectro variable que va desde la simple esteatosis no alcohólica a esteatohepatitis (EHNA), que puede progresar a cirrosis, insuficiencia hepática, y en algunos casos, a carcinoma hepatocelular, siendo actualmente reconocido como la principal causa de cirrosis criptogénica⁽¹⁾.

La EHGNA es a menudo benigna y reversible, y conlleva un 1% -2% de riesgo de desarrollo de cirrosis, por su parte la esteatohepatitis no alcohólica se asocia a un 30% de riesgo de fibrosis progresiva, que puede evolucionar a cirrosis o carcinoma hepatocelular⁽¹⁾.

Representa la causa más común de enfermedad hepática crónica en todo el mundo y está frecuentemente asociada con los componentes del síndrome metabólico (SM), alteraciones hemostáticas, y aumento del riesgo cardiovascular⁽²⁾.

Anteriormente, se consideraba que la EHGNA era simplemente la manifestación hepática del SM, sin embargo, ahora se hace evidente que esta entidad es también un determinante patogénico del mismo⁽³⁾.

Además, la EHGNA está asociada con varias enfermedades, entre las cuales se encuentran la obesidad, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, Resistencia a la Insulina (RI), dislipidemia y Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)^(4,5).

También resulta importante considerar otros factores de susceptibilidad para el desarrollo de EHGNA como edad avanzada, sexo masculino y el origen étnico hispano⁽⁶⁾.

Por su parte el SOP representa la endocrinopatía más frecuente en mujeres⁽⁷⁾. Su prevalencia se estima alrededor del 6-10% según Instituto Nacional de Higiene (NIH) o de hasta 15% según criterios de Rotterdam^(8,9,10). Fue descrito por primera vez en 1935 por Stein y Leventhal clínicamente se caracteriza por hiperandrogenismo, anovulación crónica e infertilidad⁽¹¹⁾.

Típicamente, el SOP es primariamente identificado a temprana edad reproductiva, y se caracteriza por alteraciones reproductivas y metabólicas: ovarios poliquísticos, anovulación e hiperandrogenismo, RI, hiperinsulinemia, disfunción de la célula β -pancreática e hiperlipidemia ^(2,12). Es la causa más común de infertilidad ovárica y es una condición poligénica familiar, ligada genéticamente tanto la DM tipo 2 como al SM y anormalidades hemostáticas ^(2, 7,12).

Diversos estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo de EHGNA, tumores hepáticos y enfermedades cardiometabólicas en mujeres jóvenes con SOP ⁽³⁾.

Planteamiento y delimitación del problema:

La EHGNA es una condición que ha alcanzado proporciones epidémicas y es la causa más común de enfermedad hepática crónica en muchas partes del mundo ^(4,13).

La EHGNA es la causa más frecuente a nivel global de alteraciones crónicas en las pruebas de función hepática en individuos asintomáticos. Afecta al 20-30% de la población general en varios países, principalmente a mujeres y, aunque ha sido reportado en personas en la segunda década de la vida, la mayor parte de los casos ocurren en personas entre la cuarta y quinta década de la vida ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Se asocia con diversos factores de riesgos cardiovascular, y se presume que dicha enfermedad se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas: enfermedades del hígado, cáncer y enfermedades cardiovasculares. El riesgo de muerte sería mayor en los pacientes con EHGNA y niveles aumentados de enzimas hepáticas ^(2, 4,13)

La mortalidad en pacientes con EHGNA es significativa, siendo las mujeres jóvenes y en edad reproductiva un grupo poblacional de alto riesgo, como fue demostrado en los registros epidemiológicos de dos estudios de cohortes, donde se evidenció que la EHGNA es una enfermedad de alta prevalencia citándose en el 76%, con una mortalidad global de 2,6 veces más en comparación con la población general, y un incremento de mortalidad relacionada a enfermedades hepáticas de 9,32 veces más con respecto a los controles con una $p < 0,0001$ ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

De igual forma, Adams et al y Fracanzani et al ⁽¹⁸⁾, demostraron un incremento del riesgo de muerte en pacientes con EHGNA en un seguimiento a largo plazo.

Se ha propuesto una clara correlación entre EHGNA y RI. Esta asociación puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de esta entidad. Por lo tanto, al considerar a la RI como una característica del SM, la EHGNA puede ser considerada como componente hepático de este síndrome ^(1,4,19).

Otra enfermedad que tiene importante asociación con SM, es el SOP ⁽⁴⁾. Estas pacientes cursan con frecuencia con dislipidemia, DM tipo 2 y obesidad, lo que indica la asociación de esta enfermedad con este síndrome ⁽⁴⁾. Por lo que, el SOP puede ser establecida como la manifestación ovárica del SM ⁽³⁾.

El SOP representa la patología endocrina más común en mujeres jóvenes, cuya fisiopatología aún no está bien dilucidada. En la actualidad la prevalencia del SOP puede llegar hasta un 20% en países desarrollados ^(1,7).

El SOP tiene expresión fenotípica variable, propuesta por el consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH) del 2012, el cual establece cuatro fenotipos: 1: Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico) + disfunción ovulatoria, 2: Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico) + morfología de ovario poliquístico, 3: Disfunción Ovulatoria + morfología ovárica poliquístico, 4: Hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico) + disfunción ovulatoria + morfología ovárica poliquístico, estableciéndose este último como el fenotipo de mayor riesgo metabólico y cardiovascular ^(9,20).

Es de hacer notar, que más de una docena de estudios mostraron que la prevalencia de EHGNA es mayor en las mujeres jóvenes con SOP independiente de la coexistencia de características del SM ⁽²¹⁻²²⁾.

En general, la prevalencia de EHGNA en mujeres con SOP varía de aproximadamente 35 a 70% en comparación con aproximadamente 20 a 30% en los controles sanos, que eran clasificados por edad, índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura (CC).

La EHGNA puede ocurrir en pacientes con SOP, desde etapas muy tempranas como la adolescencia o edad fértil. Estas mujeres están en riesgo de desarrollar enfermedad hepática grasa progresiva con lesiones histopatológicas significativas e incluso evolucionar a EHNA, donde la progresión dependerá de varios factores entre los cuales se incluyen las comorbilidades y la etapa clínica en la cual se realice el diagnóstico ^(1, 21,23-24).

La RI se observa en aproximadamente 50% a 80% de las pacientes con SOP y en hasta el 80% de algunos grupos de pacientes con EHGNA. Intuitivamente, es de suponer que la RI está siempre asociada con la obesidad, pero diversos estudios han puesto de manifiesto que existe tanto en mujeres delgadas como obesas con SOP ^(3,25-26).

Ambas entidades clínicas, están asociados de forma epidemiológicamente convincente, con factores de riesgo cardiovascular, que engloban el SM, la RI, la obesidad (69-100%), DM tipo 2 (34-75%), dislipidemia (60-81%), disfunción endotelial, y aterosclerosis carotídea, que aumentan sustancialmente la morbimortalidad ⁽²⁷⁻²⁸⁾.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de EHGNA independientes de la obesidad, son el hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo, apnea del sueño, hipercortisolismo y resección pancreatoduodenal ^(6,29).

De acuerdo a lo anteriormente expuesto el presente estudio planteó responder las siguientes interrogantes: ¿Cuál es la prevalencia de EHGNA en pacientes con SOP?, ¿Cuál es la relación entre los fenotipos de SOP y el grado de severidad de EHGNA en este grupo de pacientes?, ¿Cuál es el comportamiento del IMC en pacientes con EHGNA y SOP? ¿Cuál es el comportamiento de los componentes individuales del SM en las pacientes con SOP y EHGNA? ¿Cuál es la relación del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR) con EHGNA y SOP? para lo cual se realizó una investigación de tipo descriptivo transversal,

unicéntrico, en la que se incluyeron pacientes de la Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica del Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico de SOP sin tratamiento farmacológico, que acudieron a estas consultas entre julio 2016 – febrero 2017.

Justificación e importancia:

La EHGNA constituye actualmente un problema de salud pública de porcentajes alarmantes, debido a su importante asociación con enfermedades metabólicas y cardiovasculares (1,2).

La mortalidad en pacientes con EHGNA es significativa, siendo las mujeres jóvenes y en edad reproductiva un grupo poblacional de alto riesgo, sugiriéndose evaluar y seguir las pacientes con EHGNA que presenten alteraciones en el metabolismo de la glucosa y RI a pesar de niveles iniciales normales de alanina aminotransferasa (ALT), así como también se debe considerar cuáles pacientes seleccionar y cuáles se debe seguir según los criterios de gravedad y progresión a través de estudios histológicos⁽³⁰⁾.

La razón que justifica esta investigación es determinar la prevalencia de EHGNA en pacientes con SOP, y su relación con IMC, dislipidemia, niveles elevados de HOMA-IR e índice de andrógenos (IAL); constituyendo el presente estudio el primer trabajo realizado en este sentido tanto en el Hospital Universitario de Caracas como en el país, esto con la finalidad de conocer si este grupo de pacientes está expuesto a estas alteraciones y así lograr: identificación precoz de casos, instauración de medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas tempranas.

Antecedentes:

La primera asociación entre EHGNA y SOP fue reportada en el año 2005 y posteriores estudios retrospectivos han confirmado esta asociación. La prevalencia de EHGNA dentro de la población con SOP se estima entre 15% y 55%, dependiendo de los criterios de diagnóstico que se utilicen tanto para EHGNA y SOP⁽³¹⁾.

En 2005, Schwimmer et al ⁽³²⁾, evidenciaron en un grupo de pacientes con SOP, que acudieron a una clínica de infertilidad, elevación de ALT > 35 IU/L en el 30% del grupo en estudio, las cuales presentaron significativamente mayor IMC, CC, triglicéridos séricos, relación total colesterol/lipoproteínas de alta densidad (HDL) y RI.

Con respecto a la relación entre SOP y la gravedad histológica de EHGNA, Brown AJ et al ⁽³³⁾ en el año 2005, así como Setji TL et al ⁽³⁴⁾ en el año 2006, en estudios retrospectivos, en Estados Unidos, fueron los primeros en documentar alteraciones histológicas de EHGNA en las mujeres jóvenes con este síndrome, mediante la evaluación de las aminotransferasas y biopsia hepática, determinando que el 15% de las mujeres con SOP tenían niveles elevados de aminotransferasas >60 UI/L de forma persistente, con grados variables de fibrosis hepática.

Por su parte, Gambarin-Gelwan et al ⁽³⁵⁾ en el 2007, realizaron un estudio retrospectivo, en el cual incluyeron 88 pacientes premenopáusicas con SOP, con edad promedio de 31,4 años, donde evaluaron HOMA-IR, ecografía abdominal, para determinar la prevalencia y factores asociados con EHGNA, determinando que el 55% presentaron hallazgos ecográficos compatibles con esta entidad, de las cuales el 33% eran obesas, siendo los factores asociados HDL bajo en ayunas y HOMA IR alto.

De los estudios anteriores discutidos hasta ahora, Gambarin-Gelwan et al ⁽³⁵⁾, fueron los únicos que incluyeron pacientes tanto delgadas como obesas, y evidenciaron una prevalencia de EHGNA en el 39% de las mujeres con SOP delgadas, lo que sugiere que el SOP puede conferir un riesgo para EHGNA que es independiente de la obesidad.

El primer estudio en Latinoamérica que incluye un grupo de control fue un estudio prospectivo de Chile, realizado por Cerda et al ⁽⁴⁾ en el 2007, en el cual determinaron que la prevalencia de EHGNA diagnosticada por ecografía fue del 41 % en las mujeres con SOP (edad media $24.6 \pm 7,2$ años e IMC $30,3 \pm 7$ Kilogramo/metro² de superficie corporal (Kg/m²SC) en comparación con 19 % en los controles, 64% de las pacientes con EHGNA tenían elevación de aminotransferasas (> 25 UI/ L), 63% presentaban RI.

Estos resultados son distintos para la población pediátrica, y esto ha sido evidenciado en una revisión retrospectiva realizada en el 2009 por Barfield et al ⁽³⁶⁾, los cuales encontraron una prevalencia más baja (15,4%) de aminotransferasas elevadas dentro de una población adolescente con SOP.

Cussons et al ⁽³⁷⁾ en el 2009, realizan estudio controlado aleatorizado en 25 pacientes con SOP, promedio de edad 32,7 años e IMC 34,8 kg/m²SC, suministraron 4 gr de Omega 3 vs placebo durante 8 semanas, evaluaron IMC, presión arterial sistólica (PAS), TG, insulina en ayunas, ácidos grasos libres, proteína C reactiva (PCR), testosterona total (TT), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), el índice de andrógenos libres (IAL) y realizaron espectroscopia de resonancia magnética con protones, evidenciando que el 48% de las pacientes presentaban EHGNA, el Omega 3 redujo significativamente el contenido de grasa intrahepática (p=0,022), disminuyó la PAS (p=0.018),g presión arterial diastólica (PAD) (p=0,005) y los triglicéridos (p=0,002). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de TT, SHBG, ni de IAL, entre las mujeres con SOP con y sin EHGNA.

En este orden de ideas, Vassilatou et al ⁽¹³⁾, para el 2010, realizan un estudio prospectivo de casos y controles, cuya muestra estuvo constituida por 57 mujeres con SOP premenopáusicas, comparadas con 60 mujeres controles de la misma edad y peso, con sobrepeso, cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de EHGNA y sus factores asociados, mediante la determinación de ecografía abdominal, pruebas bioquímicas hepáticas, HOMA IR e IAL, evidenciando que el 36,8% de las pacientes con SOP presentaban EHGNA (p<0,05), la elevación de las aminotransferasas se presentó en el 22,8% (≥ 40 UI/L) (p<0,01) y todas las mujeres con SM tenían EHGNA. Con respecto a los factores asociados, estaban presentes de forma estadísticamente significativa: edad avanzada, aumento del IMC y CC, HOMA IR e IAL elevados, HDL y SHBG disminuido.

De igual forma, Gutierrez-Grobe et al ⁽³⁸⁾, en México en el 2010, realizan estudio transversal, con 197 mujeres, 93 con EHGNA y 104 sin EHGNA, y evaluaron: edad, IMC, relación cintura/cadera, glucemia en ayunas, HOMA IR, HDL colesterol, y estradiol, evidenciando: 1. La EHGNA se presentó en el 62% de pacientes con SOP, 32,2%

premenopáusicas y 57,9% postmenopáusicas 2. Los factores de riesgo asociados (menos el estradiol) fueron significativamente mayores en pacientes con EHGNA 3. Las mujeres sin EHGNA tenían niveles significativamente más altos de estradiol sérico ($p=0,001$), lo que sugiere que los estrógenos pudieran tener un efecto protector para el desarrollo de esta entidad.

Dos estudios realizados, por Brzozowska et al⁽²⁵⁾ y Hossain et al⁽³⁹⁾, en centros terciarios de Gastroenterología demostraron que el SOP es una enfermedad muy frecuente entre las pacientes obesas con EHGNA confirmada por biopsia. En estas pacientes, la prevalencia de EHGNA era de aproximadamente 50%, y estas mujeres también eran más propensas a desarrollar las formas más graves de esta entidad. Es importante señalar que estas diferencias significativas en el contenido de grasa intrahepática se mantuvieron incluso después del ajuste por IMC, grasa visceral, y RI.

Más de una docena de estudios han demostrado que la prevalencia de EHGNA es mayor en las mujeres jóvenes con SOP independientemente de la edad en combinación con otros trastornos metabólicos como intolerancia a hidratos de carbono, dislipidemia, o en coexistencia de las características clínicas del SM, como se ha descrito con anterioridad.^(4, 6, 22, 34, 37)

En general, la prevalencia de EHGNA en mujeres con SOP varió aproximadamente 35 a 70% en comparación con aproximadamente 20 a 30% en los controles sanos, emparejados por edad, IMC y CC. Sólo dos pequeños estudios de casos y controles, Markou et al⁽⁴⁰⁾ y Borrueal et al⁽⁴¹⁾, no revelaron diferencias significativas en la prevalencia de EHGNA entre las mujeres con SOP y controles sanos.

De igual forma Ma et al⁽⁴²⁾, en el 2011 demuestra claramente la relación entre SOP y EHGNA, con una mayor prevalencia del SM y sus rasgos individuales, sin embargo es importante resaltar que las pacientes con EHGNA presentaron mayor grosor de grasa preperitoneal, mesentérica y subcutánea, así como un aumento del grosor de la íntima media carotídea. Siendo la medición de la grasa mesentérica un predictor independiente de EHGNA en SOP, pero permite identificar a las pacientes con mayor riesgo cardiovascular.

Por otra parte, en las mujeres con SOP se plantean los posibles mecanismos que pueden contribuir al desarrollo de trastornos de la coagulación y la fibrinólisis, como lo describe en su estudio Targher Get al ⁽²⁶⁾, que sugiere que el SOP se asocia con aumento de la agregación de plaquetas y disminución de la actividad fibrinolítica. Así mismo en estas pacientes con SOP también se ha demostrado que tienen elevación de los biomarcadores inflamatorios que es independiente del sobrepeso/obesidad y que puede ser amplificada adicionalmente por la coexistencia de EHGNA, y varios estudios demuestran esta asociación ^(26, 37,42, 61-62). Escobar-Morreale et al ⁽⁴³⁾, en el 2011 realizan revisión sistemática de estudios que evalúan el estado de los marcados inflamatorios en suero de pacientes con SOP, incluyeron 31 metaanálisis, donde evidenciaron que la PCR es 96% mayor en las mujeres con SOP ($p < 0,0001$), 10 metaanálisis de Interleucina 6 (IL-6) y 9 metaanálisis de Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) no revelaron diferencias significativas entre pacientes con SOP y controles ($p=0,331$ y $p=0,561$ respectivamente).

Por tanto Escobar-Morreale HF ⁽⁴³⁾ y González F ⁽⁴⁴⁾, concluyen en sus investigaciones que las mujeres con SOP presentan incremento sérico de la PCR que es independiente de la obesidad, permitiendo correlacionarlo con biomarcadores de inflamación crónica de bajo grado, así como también con TNF α , estrés oxidativo, y una respuesta inflamatoria de las células mononucleares (MNC) como mecanismos claves implicados en su fisiopatogénesis.

Sin embargo en pacientes con SOP, los marcadores de estrés oxidativo e inflamación están altamente relacionados con los andrógenos circulantes; se ha demostrado además, en estudios in vitro la capacidad de los estímulos pro-inflamatorios para regular positivamente las enzimas esteroidogénicas ováricas de la célula teca como responsable en la producción de andrógenos. Estos hallazgos apoyan la afirmación de que la inflamación estimula directamente el ovario poliquístico para producir andrógenos, así como la ingesta de glucosa induce estrés oxidativo en mujeres de peso normal con SOP, incluso en ausencia de aumento de la adiposidad abdominal ⁽⁴⁴⁾.

Todos estos hallazgos corroboran la evidencia molecular existente de que la inflamación puede estar implicada, al menos en parte fundamental en la patogénesis del SOP ^(21,43-44).

En las pacientes con SOP, esta inflamación crónica de bajo grado persiste, e incluso se incrementa durante el embarazo por lo cual se ve agravado, siendo asociado con resultados adversos y se ha observado una mayor incidencia de complicaciones durante el mismo ⁽⁴⁵⁾.

Con respecto al comportamiento de la hiperandrogenemia en las pacientes con SOP y EHGNA, los diversos estudios realizados, entre los cuales se encuentra el realizado en el 2011 por Gangale et al ⁽⁴⁶⁾, no han encontrado diferencias en los niveles circulantes de TT y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) entre los dos grupos de pacientes.

En el mismo orden de ideas, Jones et al ⁽⁴⁷⁾, realizaron en el 2012 un estudio transversal de casos y controles, donde subdividieron a las mujeres con SOP de acuerdo a los niveles de la IAL y se encontró que las pacientes hiperandrogénicas, tenían un contenido de grasa intrahepática superior (independiente de IMC y RI), evaluado por espectroscopia de resonancia magnética con protones, en comparación con las mujeres con SOP normoandrogénicas y controles (contenido medio de grasa intrahepática: 12,9 vs. 0,6 vs. 1,9%, respectivamente); concluyéndose en la investigación dos aspectos: 1. La espectroscopia de resonancia magnética con protones se considera el método de estudio imagenológico no invasivo más sensible para cuantificar el contenido de grasa intrahepática, en comparación con la imagen de resonancia magnética de todo el cuerpo con volúmenes cuantificados de tejido visceral y subcutáneo, 2. El hiperandrogenismo evidenciado mediante el incremento del IAL, representa un factor de riesgo para el desarrollo de hígado graso no alcohólico en pacientes con SOP, independiente de la obesidad o RI.

Por su parte, Qu Z et al ⁽²⁴⁾, determinó en el 2013 la prevalencia de EHNA en estudio de casos y controles en mujeres chinas con SOP la cual fue de 32,9 % (198 de 602), clasificando la EHGNA en formas clínicas leve, moderada y severa, las cuales estuvieron distribuidas de la siguiente manera: en 57,1% (113 pacientes), en 37,8% (75 pacientes) y en 5,1% (10 pacientes) respectivamente. En contraste, los dos grupos de mujeres no difirieron significativamente con respecto a las concentraciones séricas de TT, DHEA, y los niveles de estradiol.

Adicionalmente, los investigadores muestran en este grupo étnico de pacientes, que las mujeres con SOP y EHGNA, tuvieron mayor IMC con una ($p < 0,001$), así como relación cintura/cadera, RI, triglicéridos y bajos niveles de colesterol HDL comparado con sus homólogas sin EHGNA ⁽²⁴⁾.

Las mujeres chinas con SOP que presenten $IMC \geq 24 \text{ kg/m}^2$ deben ser examinadas para descartar EHGNA, y se estableció que tienen una alta prevalencia de EHGNA en sus formas clínicas leve y moderada asociado al aumento significativo del IMC ⁽²⁴⁾.

Asimismo, Dawson et al ⁽²²⁾ (2014), no observaron diferencias significativas en los niveles de SHBG, IAL entre las mujeres con SOP con y sin EHGNA.

Sin embargo es importante resaltar que el exceso de andrógenos se correlaciona con riesgo metabólico, así lo demuestra O'Reill y Michael W et al ⁽⁴⁸⁾, los cuales en el 2014, realizaron un estudio de casos y control, que evaluó las concentraciones de TT, androstenediona, IAL y sus metabolitos urinarios, HOMA-IR, con el fin de predecir disfunción metabólica en pacientes con SOP, evidenciando: 1. El 65,11 % de las pacientes con SOP presentaban hiperandrogenemia y aumento de los metabolitos urinarios (constituida por 56 de 86 pacientes) y 2. La incidencia de trastornos de los carbohidratos aumentó en relación a la gravedad de los fenotipos hiperandrogénicos en pacientes con SOP, lo que permite predecir el riesgo metabólico en este tipo de pacientes.

En otro orden de ideas Michaliszyn SF et al ⁽⁴⁹⁾, demostraron una prevalencia de EHGNA de 20% en pacientes adolescentes obesas con SOP, así mismo establecieron que en las adolescentes obesas con SOP y EHGNA, había correlación directamente proporcional con la edad, (incluso en el estrecho rango de edad de las adolescentes), adiposidad abdominal, RI, dislipidemia y TT.

Por su parte, un metaanálisis, que incluye siete estudios de casos y controles publicados hasta el 2013, ha confirmado que las mujeres con SOP presentan aproximadamente cuatro veces

mayor prevalencia de EHGNA en comparación con los controles (OR de 3,93 y con IC del 95 %) ⁽⁵⁰⁾. Además, describieron en mujeres jóvenes con SOP, la presencia de EHGNA por biopsia en etapas relativamente avanzadas, sugiriendo claramente la posibilidad de un riesgo significativo de complicaciones hepáticas a largo plazo en este grupo de pacientes ⁽⁵⁰⁾.

Recientemente, Zhang Jianhai et al ⁽⁵¹⁾ (año 2018), investigaron los factores de riesgo relacionados en pacientes con SOP, complicados con EHGNA, analizándolos con un grupo control, donde se compararon las diferencias de los índices clínicos, bioquímicos y metabólicos, obteniendo que los niveles de Hormona Luteinizante (LH), relación LH/ Hormona Foliculoestimulante (FSH), TT, IAL, insulina en ayunas y HOMA-IR en SOP fueron más altos, mientras que el nivel de SHBG fue más bajo que el del grupo de control normal. Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones de edad, IMC, relación cintura-cadera, FSH, DHEA y glucosa en sangre en ayunas, entre los dos grupos. La tasa de prevalencia de EHGNA en el grupo de SOP (44.68%) fue significativamente mayor que en el grupo control (24.62%) ($p < 0.05$). La proporción de EHGNA en pacientes con SOP en el grupo de obesidad (63,51%) fue significativamente mayor que en el grupo de no obesidad (15,79%) ($p < 0,05$). Además, los pacientes con EHGNA y SOP, tenían anormalidades metabólicas más evidentes (IMC alto, insulina y glucemia en ayunas, HOMA-IR, colesterol total, TG, HDL y SHBG) y exceso de andrógenos. Asimismo, los niveles LH, relación LH/FSH, insulina en ayunas y HOMA-IR, pero las diferencias en la edad, IMC, FSH y glucemia en ayunas no fueron estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p > 0.05$). El índice HOMA-IR, IMC y TG fueron factores de riesgo independientes para SOP complicados con EHGNA ($p < 0.05$).

Asimismo, Kumarendran Balachandran et al ⁽⁵²⁾, en el presente año, realizaron el primer y más extenso estudio de cohorte longitudinal, examinando la asociación entre SOP y EHGNA, analizando más de 63,000 mujeres con SOP y 121,000 controles, evidenciando que esta entidad se asoció con un aumento de 2.0 a 2.4 veces en la tasa de EHGNA. Las pacientes con SOP con IMC normal tuvieron una tasa significativamente mayor de EHGNA. El exceso de andrógenos, la anovulación y la disglucemia aumentaron independientemente el riesgo de desarrollar EHGNA. El análisis de estas 2 cohortes demostró que los niveles de testosterona femenina > 3

nmol/L y los niveles de SHBG por debajo de 30 nmol/L se asociaron con un aumento en la tasa de EHGNA.

Algunos estudios de casos también ponen de manifiesto que el SOP, especialmente si se asocia con hiperandrogenismo severo, se relaciona con un mayor riesgo de adenoma hepatocelular inflamatorio, que es un potencial precursor del carcinoma hepatocelular no cirrótico. ^(43, 53-54).

Sin embargo Liu TC et al ⁽⁵⁵⁾, describen que la patogénesis de los carcinomas hepatocelulares no cirróticos sigue sin estar claro, la mayoría de los carcinomas hepatocelulares se desarrollan a partir de la enfermedad hepática crónica, en particular la cirrosis; el carcinoma cirrótico según los informes de series de casos se produce en <15% por consecuencia de transformación maligna de los adenomas hepatocelulares.

Con respecto al carcinoma hepatocelular, se describe la serie de casos más grande publicada hasta la fecha, donde se evaluó las características clínicas y marcadores inmunohistoquímicos de 72 pacientes con carcinomas hepatocelulares no cirróticos, que están asociados con adenoma hepatocelular; el 30% de los 72 carcinomas hepatocelulares no cirróticos tenían algunas asociaciones clínicas, morfológicas o inmunofenotípicas descritas en la actualidad en el adenoma hepatocelular, la edad promedio fue de 64 años, cuyo rango estuvo comprendido entre 18 a 83 años, el análisis de los datos revelaron que en ambos sexos existió asociación con SM, y en la mujer la edad promedio observada fue <50 años de edad tanto con carcinoma hepatocelular no cirróticos como adenoma hepatocelular, siendo esta menor ⁽⁵⁵⁾.

Por ende tiene importancia clínica descartar la EHGNA en pacientes con SOP por ser un grupo vulnerable de riesgo y quienes desarrollan las formas más severas de EHGNA ^(1,23, 55).

Marco Teórico

La EHGNA se define histológicamente por la presencia de > 5% de esteatosis hepática. La histología característica del hígado graso no alcohólico asemeja a la lesión hepática inducida por el alcohol, pero ocurre en las personas que consumen sólo una pequeña cantidad de alcohol (es decir, < 20 g/día para las mujeres) y que no tienen otras causas secundarias de enfermedad hepática crónica (por ejemplo, virus, autoinmunidad, hemocromatosis, drogas) ^(4, 6,13).

Actualmente se considera que la EHNA, es una causa muy frecuente de cirrosis e insuficiencia hepática avanzada y puede ser el origen de un número importante de casos diagnosticados anteriormente como cirrosis criptogénica. Esta entidad, se considera como la indicación más frecuente para el trasplante de hígado, en la próxima década ^(4,13).

El diagnóstico de esta entidad se sospecha en la mayoría de los pacientes por alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, específicamente por una elevación de ALT y aspartato aminotransferasa (AST) cuando se han excluido los trastornos hepatocelulares que cursan con esta alteración, o bien por un resultado de imagen, usualmente un ultrasonido abdominal que muestra esteatosis hepática; en este estudio la infiltración grasa se evidencia como un aumento de la ecogenicidad del hígado al compararla con la de los riñones, con una sensibilidad de 60-94% y especificidad 66-100% ⁽⁵⁶⁾.

Este hallazgo de ultrasonido característico se debe al depósito de grasa en los hepatocitos. Dependiendo del número de hepatocitos con grasa, este depósito puede ser leve (<33%), moderado (33-66%) o severo (>66%). Esta hiperecogenicidad le confiere al hígado un aspecto “brillante”. Otros hallazgos que pueden encontrarse en la esteatosis hepática son una disminución en la visualización de los vasos intrahepáticos y del diafragma ⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾.

La mayoría de los pacientes están asintomáticos, no tienen manifestaciones de enfermedad hepática al momento del diagnóstico; ocasionalmente presentan hepatomegalia dolorosa, fatiga y malestar general ⁽⁵⁸⁾.

La biopsia hepática continua siendo el “estándar de oro” para el diagnóstico de EHGNA, permite además evaluar la extensión del daño, presencia de fibrosis y grado de remodelación de la arquitectura hepática. Al microscopio, la esteatohepatitis se caracteriza por esteatosis macro y/o microvesicular, inflamación portal y lobulillar, infiltrado de células mononucleares y polimorfonucleares, hepatocitos “en balón” y necrosis en placas, pueden o no encontrarse cuerpos hialinos de Mallory y grados diversos de fibrosis hepática ⁽⁵⁸⁾.

Sin embargo, la resonancia magnética y la espectroscopia por resonancia magnética son las mejores técnicas de diagnóstico disponibles para evaluar cuantitativamente la severidad de la acumulación de grasa en el hígado ^(56,59).

Los mecanismos subyacentes que vinculan a la EHGNA con SOP no se entienden completamente, por ende es predecible asumir que los mismos son multifactoriales, e involucran tanto factores genéticos y adquiridos, y con frecuencia pueden solaparse con trastornos metabólicos que comúnmente coexisten en las mujeres con SOP, como lo son el sobrepeso, obesidad y la resistencia a la insulina ⁽¹⁻²⁾.

El diagnóstico de SM, en los últimos años se ha descrito en base a diversos criterios, el de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Guía para el tratamiento en Adultos III (ATPIII), Federación Internacional de Diabetes (IDF). En el último consenso que incluyó a todas estas sociedades, se recomendó que el diagnóstico de este síndrome se realice si la mujer presenta 3 de los 5 criterios mencionados a continuación: Obesidad central, dada por CC según etnia, (para Centro América según el Grupo Latinoamericano de Estudio del SM, >88 cm para mujeres), más dos de los siguientes: Triglicéridos (TG) $\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL) o seguir un tratamiento específico para este trastorno, HDL <50mg/dL en mujeres o seguir un tratamiento específico para este trastorno, PAS: ≥ 130 mmHg o PAD: ≥ 85 mmHg o seguir un tratamiento para hipertensión previamente diagnosticada y Glucemia ayunas ≥ 100 mg/dl o en tratamiento para DM tipo 2 ⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾.

El diagnóstico de Obesidad está basado en el IMC, calculado como el peso en kilogramos dividido entre la talla en metros cuadrados (Kg/m^2); según este índice se clasifica a la población

en: bajo peso si tienen IMC menor de 18.5 Kg/m², normopeso si el IMC se encuentra entre 18.5-25 Kg/m², sobrepeso si el IMC se encuentra entre 25-29.9 Kg/m² considerándose obeso a aquel que tiene un IMC mayor o igual a 30 Kg/m² ⁽⁶²⁻⁶³⁾ este último grupo a su vez, se sub-clasifica en: obesidad grado I (IMC entre 30-34.9 Kg/m²) obesidad grado II (IMC entre 35-39.9 Kg/m²), obesidad grado III o mórbida (IMC mayor de 40 Kg/m²) y súper-obesidad si el IMC es mayor de 50 Kg/m² ⁽⁶⁴⁾.

Por su parte en el SOP, desde su descripción inicial, han existido varios criterios que establecen su diagnóstico. En la actualidad se determina con la presencia de dos de los tres criterios de Rotterdam: 1. Sangrado menstrual infrecuente y/o anovulación, 2. Hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné o alopecia) ⁽⁶⁵⁾ y/o bioquímico mediante la determinación de un parámetro indirecto la Testosterona Libre (TL) ⁽⁶⁶⁾, el índice de IAL, calculado por la relación entre la TT y la SHBG, el cual es posiblemente la medida más sensible y sencilla para la evaluación de la hiperandrogenemia en el SOP ⁽⁶⁷⁾ y se prefiere en gran medida. El IAL se calcula por la siguiente fórmula: $100 \times [TT] / [SHBG]$, el resultado se expresa en nmol/L ⁽⁶⁸⁾; para convertir [TT] de ng/mL a nmol/L se debe multiplicar el valor de TT x 0,003467 ^(66,68), 3. Morfología de ovario Poliquístico (12 folículos que midan entre 2-9 mm de diámetro en uno o ambos ovarios y/o volumen ovárico >10cc en fase folicular temprana), una vez descartadas otras causas de disfunción ovulatoria e hiperandrogenismo ^(1,7).

Existen muchas hipótesis que describen diversos factores causales asociados a su etiopatogenia; entre los más relevantes están: resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, obesidad central, mediadores inflamatorios inducidos por la hipertrofia del adipocito, aumento en la producción de andrógenos, programación genética para hipersecreción de andrógenos por el ovario, hipersecreción de LH, aumento relación LH/FSH, exposición fetal a andrógenos, programación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, pubarquia prematura, bajo peso fetal, muchos de los cuales son comunes en la patogénesis de EHGNA ^(7, 10,12, 69).

Estudios experimentales describen en este grupo de pacientes una serie de alteraciones fisiopatológicas tales como: alteraciones del eje hígado-ovario, alteraciones en la adipogénesis, estado pro-inflamatorio ^(25,29,43,70,71) e hiperinsulinemia con alteración de las vías de señalización

mitógenas ^(27,44), las cuales en mayor o menor grado predisponen a las pacientes con SOP a desarrollar alteraciones en la función y cambios en la ecoestructura hepática.

La Resistencia a la insulina está presente hasta en el 80% de los casos de EHGNA y hay una asociación casi universal entre esta entidad y RI independientemente de la obesidad ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾. Aunque la patogénesis exacta de EHGNA todavía no está clara, la evidencia apoya a la RI como un factor primario en su desarrollo ⁽⁷³⁾.

La "teoría de los dos pasos" que fue descrita hace unos 15 años sugirió que la RI, es el primer "paso" para causar esteatosis hepática, cuando los adipocitos a través del incremento de la lipólisis ocasionan aumento de la llegada de ácidos grasos libres al hígado y generan su acumulación; las citoquinas y la apoptosis son el segundo "paso", que median la progresión de esta entidad ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

Más recientemente, dos conceptos adicionales, "múltiple-pasos" y "teorías de distintos pasos", están siendo considerados para explicar la patogenia de EHGNA y ambos siguen incluyendo a la RI como un componente integral ⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾. La teoría de "múltiples pasos" conceptualiza la patogénesis de EHGNA y Esteatohepatitis, de la misma manera como la teoría de "dos-pasos", donde EHGNA es generalmente una condición precedida histológicamente por la esteatosis simple y mediada fisiopatológicamente por RI y sus trastornos metabólicos asociados ⁽⁷⁶⁾. Sin embargo, la infiltración grasa del hígado a continuación, conduce a una serie de múltiples pasos paralelos, tales como citoquinas, adipoquinas y estrés oxidativo, que median la progresión a esteatohepatitis y fibrosis. La hipótesis de "distintos pasos" fue generada por la evidencia de que en la EHGNA y el hígado graso, podrían existir dos condiciones independientes, ya que la inflamación en ocasiones precede a la esteatosis y pacientes con esteatohepatitis puede presentarse con muy poca esteatosis ⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾. Por lo tanto, de acuerdo con este modelo, de distintos pasos se activan (potencialmente por RI) distintas vías que conducen a cualquier grado de esteatosis simple o esteatohepatitis, en lugar de una acumulación de múltiples lesiones hepatotóxicas paralelas ⁽⁷⁶⁾.

Del mismo modo, se cree que la RI desempeña un papel fisiopatológico central en el SOP, que no se explica por sí solo por su frecuente asociación con la obesidad ⁽⁷⁸⁾. El estudio

realizado por Dunaif et al ⁽⁷⁹⁾ en 1989, mostró por primera vez que la RI está presente tanto en las mujeres obesas y no obesas con SOP y esto fue confirmado en estudios posteriores ^(47,80). Hay varias razones que explican por qué las mujeres con SOP pueden tener una disminución de la sensibilidad a la insulina, que incluyen tanto los defectos de receptores de insulina y defectos de señalización de la insulina en el transporte de glucosa en el músculo esquelético ⁽³⁾.

Una revisión sistemática determinó que la RI está presente en el 50% -80% de las mujeres con SOP y EHGNA ⁽³⁾, y varios estudios han demostrado que las mujeres con SOP con esteatosis hepática tienen mayor resistencia a la insulina en comparación con las mujeres con SOP sin esteatosis ^(4, 13, 23, 35, 81). Las pacientes con esteatosis mostraron mayor IMC, relación cintura-cadera, insulina en ayunas, y HOMA-IR, que las mujeres con SOP sin esteatosis ⁽⁴⁾.

Como se ha mencionado con anterioridad, el SOP está asociado a defectos en la actividad y secreción de insulina con importante RI, hiperinsulinemia compensadora y disfunción de la célula beta ^(12, 78-79, 82-84). Estos defectos confieren un riesgo incrementado para intolerancia a la glucosa que a su vez aumenta el riesgo para DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular ^(2,12).

Estudios recientes apoyan la hipótesis de que la insulina desempeña una función clave en el proceso de maduración anormal del folículo en el SOP. La hiperinsulinemia y la RI han sido implicadas en la patogénesis del SOP a través de varios mecanismos, incluyendo la acción directa sobre los ovarios ^(7, 12, 84).

La insulina interviene tanto directa como indirectamente en la patogénesis de la hiperandrogenemia en el SOP y actúa sinérgicamente con la LH para facilitar la producción de andrógenos por las células de la teca ^(7, 12, 84-85). Además, inhibe la síntesis hepática de SHBG, proteína clave que se une a la testosterona e incrementa la proporción de testosterona que circula no unida, biológicamente disponible. Es por ello, que las mujeres con SOP típicamente tienen hiperinsulinemia, y la concentración de TL está frecuentemente elevada ^(7, 84-85).

Ningún factor etiológico es completamente responsable del espectro de anormalidades observadas en el SOP. La principal anormalidad en las mujeres con SOP es el incremento en la

producción de andrógenos, particularmente testosterona por las células de la teca en respuesta a la estimulación por LH. Estas células sobreexpresan varias proteínas, incluyendo receptores de LH, receptores de insulina, HDL y LDL, proteína reguladora aguda esteroideogénica (StAR), proteína de clivaje de cadena lateral de P450 (P450_{scc}), 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD) y la citocromo P450c17 (CYP-17). Todas estas moléculas contribuyen a facilitar la esteroidogénesis ovárica ⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾.

En este orden de ideas, debido a que en los ovarios existen receptores de insulina y la alteración de la señalización de insulina puede aumentar la producción de andrógenos en las células de la teca, esta combinación de hiperandrogenismo y RI puede contribuir a la patogénesis de EHGNA en SOP, pero todavía no está claro su relación, aunque una teoría de cómo el hiperandrogenismo aumenta el riesgo de EHGNA, se debe al efecto en los receptores de lipoproteína de baja densidad (LDLR); Los andrógenos pueden suprimir la transcripción de genes de los LDLR para prolongar la vida media de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y LDL y por lo tanto inducir la acumulación de lípidos en el hígado ^(44, 84-85).

Por otra parte, la RI e hiperinsulinemia pueden explicar la patogénesis de la hipertensión en pacientes con SOP, en donde se alteran las células musculares lisas vasculares, ocasionando hipertrofia del músculo liso vascular, alteración del mecanismo de vasodilatación endotelio dependiente, activación del sistema renina angiotensina aldosterona y retención de sodio ⁽⁸⁸⁾.

Incluso teniendo en cuenta las pacientes con SOP sin hipertensión franca, un estudio realizado en Suecia ⁽⁸⁹⁾, demostró que las mujeres con SOP tenían PAS más alta durante el día ($p < 0,05$), la media de los valores arteriales de la presión arterial ($p < 0,06$) y un aumento en el pulso ($p < 0,05$) comparado con los controles. Sin embargo, los grupos no diferían en PAD ($p = 0,05$). Por otra parte, las mujeres con SOP tenían valores altos de presión arterial durante el día también después de ajustar el IMC, la distribución de la grasa corporal y la RI, por lo que estos resultados pueden sugerir una susceptibilidad de la presión arterial o estado pre-hipertensivos en pacientes con SOP ⁽⁸⁸⁾.

El “estándar de oro” para la evaluación de la resistencia a la insulina *in vivo* es la técnica del clamp euglicémico hiperinsulinémico ⁽⁹⁰⁾, sin embargo es un procedimiento que requiere personal altamente entrenado y equipo especializado, por lo cual es muy costoso ^(90,91). Debido a lo anteriormente expuesto se han utilizado métodos indirectos más simples para cuantificar la RI ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. El HOMA-IR = [Insulina en ayunas (μIU/ml) x Glucosa en ayunas]/ 22.5] a pesar de sus limitaciones, ha sido reconocido como el método más sensible para estimar la sensibilidad a la insulina y riesgo de DM tipo 2. En estudios epidemiológicos el HOMA-IR es aceptado como el método estándar para determinar la resistencia a la insulina ⁽⁹⁰⁾.

Aunque marcadores de RI, tales como la relación de glucosa e insulina en ayunas y HOMA-IR, han demostrado una alta sensibilidad y especificidad en algunos estudios, informes más extensos han demostrado que estas medidas carecen de precisión para la definición de RI ⁽⁹⁵⁾.

Actualmente no hay consenso para evaluar la RI en pacientes con SOP ⁽⁹⁶⁾. La determinación de insulina plasmática y estimación de RI no son requeridos en la práctica clínica diaria ^(95,97,98). Acorde con las guías de la Sociedad de Exceso de Andrógenos-SOP y la Sociedad Americana de Endocrinología ⁽⁷⁾, así como otras Sociedades Internacionales Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, Sociedad Americana de Medicina Reproductiva ⁽⁹⁹⁾, se debe realizar despistaje en todas las mujeres con SOP independientemente de su índice de masa corporal, adolescentes y adultas, mediante el uso de la Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTOG) con 75 grs de glucosa para determinar glucosa en ayunas y 2 horas post-carga ^(100,101,102).

Por su parte, en la EHGNA la mayor prevalencia y severidad de la enfermedad, así como el desarrollo de necrosis hepatocelular se relaciona positivamente con niveles elevados de HOMA-IR, así lo demuestra Cerda et al ⁽⁴⁾, De Ugarte et al ⁽²⁴⁾ y Marchesini et al ⁽²⁴⁾, por lo que diversos estudios epidemiológicos sugieren evaluar en estas pacientes los componentes de SM y la presencia de SOP.

En relación a la obesidad, la acumulación de grasa visceral y la disfunción del tejido adiposo han sido implicadas en la patogénesis de la EHGNA en mujeres con SOP. Se ha

demostrado, que la obesidad central se asocia tanto con esteatosis hepática y RI hepática en mujeres con este síndrome ^(42, 103). Las mujeres con SOP tienen mayor adiposidad global y una mayor cantidad de tejido adiposo visceral, especialmente intraperitoneal y depósitos mesentéricos ^(41-42, 103).

En el mismo orden de ideas, se ha determinado que tanto la insulina en ayunas, como el espesor de la grasa mesentérica fueron identificados como predictores independientes de EHGNA en SOP ⁽⁴²⁾.

En relación a lo anterior, Villa et al ⁽¹⁰⁴⁾, sugiere que la distribución de la grasa abdominal visceral, no es la única explicación que sustente las anormalidades metabólicas en mujeres con SOP. Existen otras alteraciones en el tejido adiposo de estas mujeres, en comparación con las mujeres obesas sin SOP, como lo es el diámetro de los adipocitos de las mujeres con SOP, el cual se incrementa en un 25%, con respecto al de las mujeres obesas control sin este síndrome ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁾.

Por tanto, la obesidad en estas pacientes se caracteriza por un aumento del tamaño de las células grasas, denominada "obesidad hipertrófica", las cual se asocia con RI ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾. Los andrógenos de nuevo pueden desempeñar un papel extrínseco, ya que se ha demostrado inducción de RI en las células adiposas subcutáneas in vitro ^(104, 107).

Por otra parte, se ha determinado la existencia de un gran número de adipocinas implicadas en la patogénesis del SOP, entre las cuales se encuentran: la leptina, adiponectina, vaspina, visfatina, chimerin, y amiloide de fase aguda A ⁽¹⁰⁸⁾.

En el SOP se elevan los niveles de leptina y resistina, con disminución de adiponectina y grelina. Ellas controlan el apetito y la sensibilidad a la insulina, modulan el número y tamaño de las células adiposas, y la angiogénesis, este mecanismo por vía paracrina ejercen un rol en la regulación de la masa del adipocito ⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾.

La adiponectina tiene efectos anti-inflamatorios y sensibilizantes a la insulina, y se ha evidenciado que mujeres con SOP tienen niveles más bajos de adiponectina en comparación con los controles, y los niveles bajos de adiponectina se correlacionaron con IR ⁽¹¹³⁾. Baranova et al ⁽³⁾ no encontró diferencias significativas, en los niveles de adiponectina en mujeres obesas con y sin SOP con EHGNA confirmado por biopsia, sometidas a cirugía bariátrica.

Asimismo, se ha determinado la existencia de factores inflamatorios y factores derivados de macrófagos, en la patogénesis del SOP: resistina, TNF α , IL-6 y PCR ^(108,113). Los altos de IL-6 y TNF α , ocasiona disminución de los niveles del activador del plasminógeno, lo que conlleva a trastornos metabólicos e incremento de los factores de riesgo cardiovascular ⁽¹⁰⁹⁻¹¹²⁾.

Además, el TNF α deteriora la acción de la insulina, los individuos con RI muestran altos niveles séricos de este factor ⁽⁷⁴⁾, y esta alteración se ha evidenciado en EHGNA y SOP, independientemente de la obesidad ⁽¹⁰⁸⁾. Los efectos de TNF α pueden estar en parte atribuidos a la relación biológica que éste posee con la adiponectina. Asimismo, concentraciones altas de TNF α pueden activar vías de señalización dependientes de quinasas que inducen la producción de citoquinas, y ocasionan la atenuación de la expresión y actividad de la adiponectina ⁽⁷²⁾.

Algunos autores han planteado la hipótesis de que el ambiente pro-apoptótico se ve exacerbado por los andrógenos ⁽⁷⁰⁾, debido a que actúan induciendo apoptosis en muchos tipos de células periféricas, incluyendo los hepatocitos ^(70,110,114). Por consiguiente, el hiperandrogenismo del SOP puede contribuir a un mayor riesgo de progresión de la EHGNA a través de sus efectos sobre la apoptosis.

Por lo tanto la creación de un ambiente pro-apoptótico contribuye a la progresión del hígado graso no alcohólico a EHNA ^(74,114-115). La apoptosis hepática desencadena mecanismos regenerativos para reemplazar los hepatocitos muertos, sin embargo, las respuestas aberrantes pueden ocurrir en algunos individuos, dando como resultado la activación de las células estrelladas hepáticas a miofibroblastos y el reclutamiento hepático de las células inmunes, pro-fibrogénicas y pro-inflamatorias ^(74, 114).

La inducción de la apoptosis se produce a través de la activación de las caspasas efectoras que escinden una serie de sustratos intracelulares incluyendo citoqueratina 18 (CK18), un miembro de la familia de filamentos intermedios de proteínas del citoesqueleto ^(83, 113). Se ha demostrado que los niveles de fragmentos de CK18, se correlacionan con la magnitud de la apoptosis de hepatocitos e independientemente predicen esteatohepatitis ⁽⁸²⁾.

Dos estudios examinaron los niveles de fragmentos CK18 (medidos como "M30") tanto como un marcador de muerte celular por apoptosis y un elemento de clasificación para EHGNA en mujeres con SOP ^(70,82).

El estudio realizado por Baranova, en las pacientes con SOP sometidas a cirugía bariátrica, a quienes se estableció el diagnóstico de EHGNA mediante biopsia, se evidenciaron altos niveles de M30 en el grupo ⁽⁷⁰⁾. Así mismo los niveles de M30 fueron significativamente elevados en pacientes con SOP en comparación con los controles, agrupadas por edad e IMC; como lo demuestra Tan et al ⁽⁸²⁾, quienes encontraron que el 27,6% de los pacientes con SOP mostraron niveles elevados de M30, en comparación con sólo el 1,4% de los controles.

En relación al papel protector de los estrógenos, un estudio realizado por Gutiérrez-Grobe et al ⁽³⁸⁾, examinó el papel de los estrógenos en la EHGNA y SOP, evidenciaron que las mujeres sin EHGNA tenían niveles de estradiol sérico significativamente más altos (100 +/- 95,4) en comparación con las mujeres con EHGNA (55,5 +/- 66,6). El nivel de estradiol en pacientes con SOP y EHGNA es de con 64,9 pg/ml comparado con 101.36 pg/ml en pacientes con SOP sin enfermedad hepática grasa. La prevalencia de EHGNA en mujeres premenopáusicas, posmenopáusicas, y con SOP fue del 32,2%, 57,9% y 62%, respectivamente ⁽¹¹⁶⁻¹¹⁷⁾.

Estos resultados sugieren que la EHGNA es más frecuente en las mujeres postmenopáusicas y que los estrógenos pueden tener un efecto protector. Además, se ha demostrado que la gravedad de la EHGNA empeora después de la menopausia y esto se cree que es debido a la disminución y pérdida de la función de los estrógenos ⁽¹¹⁶⁻¹¹⁷⁾.

Por otra parte, el Bisfenol A (BPA) a dosis muy bajas altera varias funciones metabólicas, incluyendo el estrés oxidativo, un componente clave de las reacciones inflamatorias. Los estudios han implicado a BPA en el aumento mundial de la obesidad, la DM tipo 2, enfermedades cardiovasculares, y más recientemente, SOP ⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾.

En relación a lo anterior, Tarantino et al ⁽¹²¹⁾, demostraron que en las mujeres premenopáusicas con SOP, hubo una asociación de los niveles de BPA en suero con esteatosis hepática y marcadores de inflamación de bajo grado, particularmente el tamaño del bazo. El aumento de volumen del bazo se ha propuesto como un índice de inflamación crónica asociada con la infiltración grasa del hígado ⁽¹²¹⁻¹²²⁾. Es posible que el BPA actúe como un factor pro-inflamatorio, a través de la activación de macrófagos y la hipersecreción de citoquinas pro-inflamatorias; dentro de este contexto, el crecimiento del bazo podría representar un marcador de este proceso inflamatorio, y la inflamación puede contribuir a esteatohepatitis ⁽¹²¹⁾. Se necesitan más estudios para investigar esta hipótesis.

Una serie de genes han sido implicados tanto en el SOP y la EHGNA y algunos de ellos están vinculados a los mecanismos patogénicos ya discutidos anteriormente. Algunos ejemplos de estos genes son los siguientes: LDLR, los genes implicados en la esteroidogénesis, 5-alfa reductasa, SHBG, el gen de la masa grasa, los mediadores inflamatorios (tales como hsCRP, que se incrementa por la IL-6 producida por los macrófagos y adipocitos), y la adiponectina ^(3,70).

En relación a lo anteriormente planteado, se propuso realizar esta investigación para determinar si existe una mayor prevalencia de alteraciones en la función y/o ecoestructura hepática en pacientes con SOP.

Objetivos

Objetivo General:

Identificar la prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico de la consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica del Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas, en el periodo de Julio 2016 – Febrero 2017.

Objetivos Específicos:

1. Determinar el funcionalismo hepático mediante la medición sérica de pruebas hepáticas en el grupo de estudio.
2. Describir la relación entre los fenotipos de SOP y el grado de severidad de EHGNA en este grupo de pacientes.
3. Relacionar el IMC con EHGNA y SOP
4. Determinar el comportamiento de los componentes individuales del SM en las pacientes con EHGNA y SOP.
5. Describir los resultados del HOMA-IR en pacientes con EHGNA y SOP.

Aspectos éticos:

El presente estudio no tiene ningún conflicto de interés; el cual tiene como finalidad brindar información acerca de las alteraciones metabólicas y reproductivas en pacientes con SOP a quienes se diagnostique enfermedad hepática grasa no alcohólica, informando a cerca de las implicaciones clínicas y de salud que conlleva al deterioro de calidad de vida. Se respetaron los cuatro principios bioéticos fundamentales: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia; para ello las pacientes firmaron un consentimiento informado que especifica los detalles sobre los procedimientos a realizar, beneficio y perjuicios de los mismos; siendo avalado por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas, quien aprobó la investigación y vigiló el cumplimiento de dichos principios.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, unicéntrico, en el que participaron pacientes con SOP sin tratamiento farmacológico de las consultas de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica del Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas, durante el período comprendido entre Julio 2016 – Febrero 2017.

Población y Muestra

La población estuvo constituida por las pacientes que asistieron a la consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica del Hospital Universitario de Caracas. La muestra quedó representada por 60 pacientes, con diagnóstico de SOP según criterios de Rotterdam ⁽¹⁰⁾, sin tratamiento farmacológico que asistieron a la consulta en el período comprendido entre Julio 2016 – Febrero 2017.

Criterios de inclusión

1. Pacientes del sexo femenino, mayores de 18 años.
2. Diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico, según criterios de Rotterdam, sin tratamiento farmacológico.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con antecedente de infección por virus de hepatitis crónica, hepatitis autoinmune, exposición tóxica y fármacos hepatotóxicos.
2. Pacientes con Ingesta de alcohol > 20gr día.
3. Trastornos metabólicos: Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.
4. Uso de tratamiento farmacológico como biguanidas, inhibidores de la Dipeptidil peptidasa (DPP-IV,) glitazonas, glucocorticoides, metotrexate, ácido valproico.

5. Pacientes con disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica y clásica (17-OH progesterona >2pg/ml), síndrome de Cushing, tumores adrenales productores de andrógenos.

Sistemas de Variables

Variable Independiente

- Síndrome de Ovario Poliquístico

Variable Dependiente

- Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica

Operacionalización de las variables

Variable	Dimensión	Indicadores	Nivel de medición
Edad	Cuantitativa Continua	Años	> 18 años < 65 años
Peso	Cuantitativa Continua	IMC	Normopeso: IMC >18 y < 24.9 Kg/m ² Obesidad I:IMC > 30 Kg/m ² SC
Hiperandrogenismo	Cualitativa Nominal	Clínico Bioquímico	Presente Ausente Presente Ausente
Disfunción Ovulatoria	Cualitativa Nominal	Sangrado Menstrual infrecuente (>38 días) Sangrado Menstrual frecuente (<24 días) Amenorrea (no hay sangrado en 90 días)	Presente Ausente Presente Ausente Presente Ausente

Funcionalismo Hepático	Cualitativa Nominal	Alteración AST/ALT Alteración ALP Alteración GGT Alteración PT Alteración PTT	Normal Alterado (>40) Normal Alterado Normal Alterado Normal Alterado Normal Alterado
Resistencia a la Insulina	Cualitativa Nominal	HOMA IR	Normal Alterado $\geq 2,5$
Dislipidemia	Cuantitativa Nominal	LDL HDL Triglicéridos	Normal Alterado: >100mg/dl <50mg/dl >150mg/dl
Hipertensión Arterial	Cuantitativa Nominal	Presión Arterial	Normal Alterado: PAS: ≥ 130 mmHg PAD: ≥ 85 mmHg Seguir un tratamiento para hipertensión previamente diagnosticada Ausente
Obesidad Central	Cuantitativa Nominal	Circunferencia Cintura	Normal Alterado (>88 cm)
Glicemia	Cuantitativa Nominal	Glucemia Basal	Normal

			Alterado (Glucemia ayunas ≥ 100 mg/dl o en tratamiento diagnóstico de DM tipo 2)
Grado de Esteatosis Hepática	Cuantitativa Continua	Esteatosis Macrovesicular	Normal Leve Moderado Severo
Morfología de ovario poliquístico	Cuantitativa Continua Cualitativa Nominal	Volumen Ovárico Patrón Ecográfico	Normal Alterado: >10cc Normal Alterado: 12 folículos que midan entre 2-9 mm de diámetro en uno o ambos ovarios

Procedimientos

Una vez verificados los criterios de inclusión y exclusión se procedió a la obtención del consentimiento informado de las pacientes.

Las pacientes fueron sometidas a una historia clínica detallada que incluyó interrogatorio: inicio y progresión de las manifestaciones clínicas, estilo de vida, historia reproductiva, antecedentes de pubarquia prematura, SM, uso de fármacos y hábitos psicobiológicos. En el interrogatorio funcional se describió los cambios ponderales, la presencia de lesiones cutáneas y alteraciones del vello corporal asociadas con hiperandrogenismo y/o

resistencia a la insulina, y las características del ciclo menstrual, clasificándolo según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Antecedentes familiares: SOP, hirsutismo, infertilidad, DM tipo 2, obesidad, SM.

En el examen físico se evaluó: presión arterial, IMC, CC, signos clínicos de hiperandrogenismo: hirsutismo, alopecia y acné. Para la evaluación del hirsutismo se utilizó la escala modificada de Ferriman-Gallwey (FGm) ⁽¹²³⁾. Por medio de esta escala se asignan puntuaciones que van del 0 al 4 en 9 áreas del cuerpo: labio superior, mentón, tórax, espalda superior e inferior, abdomen superior e inferior, brazos y muslos ⁽¹²⁴⁾. Una puntuación de 0 se da en ausencia de crecimiento de pelo terminal y un valor de 4 puntos para el crecimiento extensivo. El hirsutismo se clasifica como leve hasta una puntuación de 15, moderado de 16 a 25, y severo por encima de 25 ⁽¹²³⁾. Además, se evaluaron signos asociados a resistencia a la insulina, como acantosis nigricans (lesión cutánea caracterizada por la presencia de hiperqueratosis e hiperpigmentación por lo general en las superficies intertriginosas y cuello) y acrocordones (formaciones tipo fibromas blandos en las regiones antes mencionadas) ⁽⁹⁷⁾.

Seguido a esto, se realizaron los exámenes de laboratorio: aminotransferasas, bilirrubina total y fraccionadas, gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (ALP), proteínas totales y fraccionadas, tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial (PTT), HDL-C, triglicéridos, glucemia e insulina basal, glucemia 120 min, y cálculo del HOMA-IR.

Posteriormente, se les realizó por Especialista Adjunto del Servicio de Gastroenterología del HUC, ultrasonografía abdominal con equipo ALOKA CO., LTD, pro sound α5sv, con transductor 3,5 megahercio (MHz).

Registro de datos

La recolección de datos se llevó a cabo a través de la utilización de un formulario que contenía las variables clínicas, epidemiológicas, tipo de fenotipo, comorbilidades del SOP, asociación con EHGNA (ultrasonografía abdominal y marcadores de función hepática).

Tratamiento estadístico adecuado

Una vez recolectados los datos fueron sistematizados en una base de datos en Microsoft® Excel, para posteriormente presentarlos a partir de las técnicas estadísticas univariadas y bivariadas en tablas de asociación y de medias según la naturaleza de las variables partiendo de los objetivos específicos propuestos. Una vez comprobada la tendencia a la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba Kolmogorov Smirnov (edad, funcionalismo hepático e indicadores de SM) se les calculó el promedio \pm error típico, valor mínimo, valor máximo y coeficiente de variación, comparándose según los grupos de estudio mediante la prueba de hipótesis para diferencia entre medias.

Se asociaron las variables desde una perspectiva nominal mediante la prueba no paramétrica de Chi-cuadrado de Pearson para independencia entre variables. Adoptándose como nivel de significancia estadística p valores inferiores a 0,05 ($p < 0,05$). Los datos fueron analizados con procesador estadístico SPSS en su versión 20.

RESULTADOS

Características de la muestra

La muestra total estuvo constituida por 60 mujeres, en las cuales se evidenció en un 53,33% (32 casos) la presencia de EHGNA. Se registró un promedio de edad muestral de 28,88 años \pm 0,86, con una variabilidad promedio de 6,65 años, una edad mínima de 18 años, una máxima de 45 años y un coeficiente de variación de 23% (serie homogénea entre sus datos). Predominando el grupo de 21 a 35 años con un 75% (45 casos), siendo el rango de edad más frecuente en ambos grupos de estudio: SOP+EHGNA (23 casos) y SOP sin EHGNA (22 casos).

Aunque el promedio de edad fue mayor en el grupo con SOP y EHGNA, tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($t = -1,28$; $p \text{ Valor} = 0,2055 > 0,05$), tabla 1.

Funcionalismo hepático mediante la medición sérica de pruebas hepáticas en pacientes con SOP

Desde una perspectiva cualitativa nominal, la ALT se presentó predominantemente normal (95%= 57 casos) y de los 3 pacientes con valores alterados, 2 casos presentaron SOP y EHGNA. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el estado de la ALT y la coexistencia de SOP y EHGNA ($X^2=0,23$; 1 gl; $p \text{ valor} = 1,0 > 0,05$), tabla 2.

Por su parte, la AST se presentó mayormente normal (73,33%= 44 casos), mientras que de las 16 pacientes con valores alterados, todas presentaron SOP y EHGNA. Encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre la alteración de la AST y la coexistencia de estas patologías ($X^2=16,62$; 1 gl; $p \text{ valor} = 0,0000 < 0,05$), tabla 2.

Los demás indicadores del funcionalismo hepático tales como: ALP, GGT, PT y PTT se presentaron normales, tabla 2.

Comparación de los valores séricos del funcionalismo hepático en pacientes con EHGNA y SOP.

La ALT registró un promedio muestral de $19,88 \pm 1,74$, con un valor mínimo de 11, un valor máximo de 108 y un coeficiente de variación de 68% (serie altamente heterogénea entre sus datos), aunque el promedio fue mayor en el grupo con SOP y EHGNA tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$), tabla 3.

La AST registró un promedio muestral de $37,27 \pm 2,03$, con un valor mínimo de 25, un valor máximo de 126 y un coeficiente de variación de 42% (serie moderadamente heterogénea entre sus datos), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios según la presencia de EHGNA ($p < 0,05$) siendo el promedio de este último grupo mucho mayor, tabla 3.

La ALP registró un promedio muestral de $42,57 \pm 2,29$, con un valor mínimo de 16, un valor máximo de 85 y un coeficiente de variación de 42% (serie moderadamente heterogénea entre sus datos), siendo el promedio del grupo con EHGNA significativamente mayor al del grupo que no la presentó ($p < 0,05$), tabla 3.

La GGT registró un promedio muestral de $47,48 \pm 2,36$, con un valor mínimo de 15, un valor máximo de 80 y un coeficiente de variación de 39% (serie moderadamente heterogénea entre sus datos), siendo el promedio del grupo con EHGNA significativamente mayor al del grupo que no la presentó ($p < 0,05$), tabla 3.

El PT (razón) registró un promedio muestral de $1,02 \pm 0,02$, con un valor mínimo de 0,8, un valor máximo de 1,23 y un coeficiente de variación de 13% (serie homogénea entre sus datos), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa según los grupos de estudio ($p > 0,05$), tabla 3.

El PTT registró un promedio muestral de $0,50 \pm 0,39$, con un valor mínimo de -6, un valor máximo de 6; aunque el promedio del grupo con EHGNA fue menor al del grupo que no la presentó, tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$), tabla 3.

Fenotipos de SOP y el grado de severidad de EHGNA

El fenotipo de SOP más frecuente fue el tipo 4 con un 56,67% (34 casos). Por su parte, de las pacientes con presencia de EHGNA (32 casos), el nivel de severidad más frecuente fue el leve con un 33,33% (20 casos), presentándose en mayor proporción entre las pacientes con fenotipo 4 (11/34), seguidas del fenotipo 3 (4/7) y en tercer lugar aquellas con fenotipo 2 (3/6), tabla 4.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el fenotipo del SOP y la severidad de la EHGNA ($X^2=7,59$; 9 gl; p valor= 0,5760 > 0,05), tabla 4.

Índice de Masa Corporal en pacientes con EHGNA y SOP

El IMC más frecuente entre las pacientes con SOP fue el normopeso con un 36,67% (22 casos), seguidas de aquellas clasificadas con sobrepeso (28,33%= 17 casos). Entre las pacientes con SOP+EHGNA fue más frecuente el normopeso y sobrepeso con similar proporción (10 casos por igual). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y la coexistencia de SOP+EHGNA ($X^2=1,07$; 4 gl; p valor= 0,8993 > 0,05), tabla 5.

El IMC registró un promedio muestral de $28,32 \pm 0,81$, con un valor mínimo de 19, un valor máximo de 48 y un coeficiente de variación de 22% (serie homogénea entre sus datos), aunque el promedio de IMC fue levemente mayor entre las pacientes con SOP y EHGNA tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($t = -0,43$; p valor = 0,6689 > 0,05), tabla 5.

Comportamiento de los componentes individuales del SM en las pacientes con EHGNA y SOP.

Con respecto a la CC, registró un promedio muestral de $94,43 \text{ cm} \pm 1,69$, con un valor mínimo de 62 cm, un valor máximo de 128 cm y un coeficiente de variación de 14% (serie homogénea entre sus datos), aunque el promedio fue mayor en el grupo con EHGNA tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). El 70% de las pacientes con SOP presentaban CC alterada (42 casos), siendo más frecuente en aquellas pacientes con presencia de EHGNA (25 casos), tabla 6.

La glucemia basal registró un promedio muestral de $83,43 \text{ gr/dl} \pm 1,32$, con un valor mínimo de 70, un valor máximo de 107 y un coeficiente de variación de 12% (serie homogénea entre sus datos). Sólo 7 pacientes presentaron valores alterados de glucemia basal, de los cuales 6 presentaban EHGNA. Aunque el promedio fue mayor en este grupo, tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$), tabla 6.

De igual forma, la glucemia a los 120 min registró un promedio muestral de $105,15 \text{ gr/dl} \pm 1,90$, con un valor mínimo de 79, un valor máximo de 133 y un coeficiente de variación de 14% (serie homogénea entre sus datos), siendo normal en todas las pacientes. Aunque el promedio fue mayor en el grupo con EHGNA tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$), tabla 6.

Con respecto a la presión arterial, la PAS registró un promedio muestral de $126,5 \text{ mmHg} \pm 2,34$, con un valor mínimo de 90 mmHg, un valor máximo de 160 mmHg y un coeficiente de variación de 14% (serie homogénea entre sus datos). Se evidenció alterada en un 41,67% de las pacientes (25 casos), presentándose en similar proporción en ambos grupos. Aunque el promedio fue menor en el grupo con EHGNA tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$), tabla 6.

Por su parte, la PAD registró un promedio muestral de $76,75 \text{ mmHg} \pm 1,40$, con un valor mínimo de 60 mmHg, un valor máximo de 100 mmHg y un coeficiente de variación de 14%

(serie homogénea entre sus datos). Se presentó alterada en un 36,67% (22 casos), presentándose en similar proporción en ambos grupos, aunque el promedio fue mayor en el grupo con EHGNA tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$), tabla 6.

En relación al colesterol HDL, este registró un promedio muestral de $49,83 \pm 1,44$, con un valor mínimo de 25, un valor máximo de 67 y un coeficiente de variación de 22% (serie homogénea entre sus datos), siendo el valor promedio del grupo con EHGNA significativamente menor que el grupo que no lo presentaba ($p < 0,05$). Sin embargo, aunque se presentó alterado en un 36,67% (22 casos), siendo más frecuente en aquellas pacientes con presencia de EHGNA (15 casos), tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$), tabla 6.

Los valores de TG registraron un promedio muestral de $155,71 \pm 9,50$, con un valor mínimo de 65, un valor máximo de 450 y un coeficiente de variación de 47% (serie moderadamente heterogénea entre sus datos). Los valores de TG se presentaron alterados en un 35% (21 casos), siendo más frecuente en aquellas pacientes con presencia de EHGNA (14 casos). Aunque el promedio fue significativamente mayor en el grupo con EHGNA tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$), tabla 6.

De los indicadores de SM sólo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de HDL donde el promedio del grupo con EHGNA fue significativamente menor que el grupo que no lo presentaba ($p < 0,05$).

Por lo tanto, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los componentes del SM y la coexistencia de SOP+EHGNA ($p > 0,05$), tabla 6.

HOMA-IR en pacientes con EHGNA y SOP

El HOMA-IR se presentó predominantemente alterado en un 75% de las pacientes con SOP (45 casos). Aunque fue la característica más frecuente en ambos grupos, se registró una mayor proporción en aquellas que presentaron SOP y EHGNA (30/32); encontrándose una

asociación estadísticamente significativa entre el valor del HOMA-IR y la coexistencia de ambas entidades ($X^2=10,80$; 1 gl; p valor= 0,0006 < 0,05), tabla 7.

Este parámetro registró un promedio muestral de $2,75 \pm 0,08$, con un valor mínimo de 1,28, un valor máximo de 5,15 y un coeficiente de variación de 24% (serie homogénea entre sus datos), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de HOMAIR según coexistencia de SOP y EHGNA ($t = -2,95$; p valor = 0,0045 < 0,05), tabla 7.

DISCUSIÓN

El SOP ha surgido como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de EHGNA, generalmente en mujeres jóvenes, debido a que ambas patologías comparten como mecanismo fisiopatológico la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora y el exceso de andrógenos. Su prevalencia se incrementa notablemente con la obesidad, DM tipo 2 y dislipidemia; y está relacionada con múltiples complicaciones metabólicas y cardiovasculares, hallazgos demostrados en diversos estudios ^(2-5,13).

La prevalencia de EHGNA en pacientes con SOP, encontrada en nuestro estudio fue de 53,33% (32 casos), similar a lo reportado en los diversos estudios realizados con el objetivo de comprobar dicha asociación, dependiendo de los criterios diagnósticos que se utilicen para ambas entidades ^(4,13,31,35-38,50-52). Con respecto a la edad de presentación, evidenciamos predominio del grupo etáreo de 21 a 35 años, sin embargo aunque el promedio de edad fue mayor en el grupo con SOP y EHGNA, tal diferencia no fue estadísticamente significativa, lo que se relaciona con lo evidenciado en diversos estudios, donde se demuestra que la edad es un factor independiente para la aparición de EHGNA. ^(6,21-24,37)

En cuanto al funcionalismo hepático, se ha demostrado que las pacientes con EHGNA presentan alteración del mismo, principalmente la elevación de aminotransferasas de 15 a 39%, a predominio de la AST ^(4,13,32-34), el comportamiento de este parámetro en nuestro estudio, fue mayormente normal, sin embargo de las 16 pacientes con valores alterados, todas presentaron SOP y EHGNA, encontrándose una asociación estadísticamente significativa. Además, en este grupo se registró un promedio significativamente mayor en los valores séricos de ALP y GGT, ($p < 0,05$), que corresponde a lo descrito en la literatura.

Por otra parte, al usar ultrasonido para diagnosticar esteatosis hepática, se ha demostrado esta entidad en el 40 - 55% de las mujeres con SOP en diversos estudios retrospectivos ^(4,23,24,33-35). Asimismo, se determinó la prevalencia de EHGNA clasificándola en grados de severidad: leve, moderada y severa, las cuales estuvieron distribuidas de la siguiente manera: en 57,1%, en 37,8% y en 5,1% respectivamente ⁽²⁴⁾. Además, en el SOP el hiperandrogenismo evidenciado

mediante el incremento del IAL, representa un factor de riesgo para el desarrollo de hígado graso no alcohólico, independiente de la obesidad o RI, y cursa con expresión fenotípica variable, como se ha mencionado con anterioridad, confiriéndose al fenotipo 4 el de mayor riesgo metabólico y cardiovascular ^(9, 20,37,46-48,52). Estos datos coinciden con lo observado en nuestro estudio, donde el nivel de severidad más frecuente fue el leve con un 33,33% (20 casos), presentándose en mayor proporción entre las pacientes con fenotipo 4 (11/34), seguidas del fenotipo 3 (4/7) y en tercer lugar aquellas con fenotipo 2 (3/6), sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el fenotipo del SOP y la severidad de la EHGNA.

En relación a la obesidad, la acumulación de grasa visceral y la disfunción del tejido adiposo han sido implicadas en la patogénesis de la EHGNA en mujeres con SOP. Se ha demostrado, que la obesidad, principalmente la obesidad central y el aumento del IMC se asocia tanto con esteatosis hepática y RI hepática en mujeres con este síndrome ^(4,24,35-39,42,51,52,105). En nuestro estudio, el IMC más frecuente entre las pacientes con SOP estudiadas fue el normopeso con un 36,67%, seguidas de sobrepeso (28,33%). En las pacientes con SOP y EHGNA fueron más frecuentes aquellas con normopeso y sobrepeso con similar proporción, aunque el IMC fue levemente mayor en este grupo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa, hallazgos evidenciado por Gambarin-Gelwan et al ⁽³⁵⁾, que determinaron una prevalencia de EHGNA en el 39% de las mujeres con SOP delgadas, relacionados con aumento de la grasa mesentérica, lo que sugiere que el SOP puede conferir un riesgo para EHGNA que es independiente de la obesidad.

En este mismo orden de ideas, la EHGNA está frecuentemente asociada con los componentes individuales del SM, alteraciones hemostáticas, y el aumento del riesgo cardiovascular ^(2,3,34,37,42,51,52), por lo que fue objeto de estudio, evidenciando en las pacientes con SOP y EHGNA, lo siguiente: 1. 70% de las pacientes con SOP presentaban CC alterada (42 casos), siendo más frecuente en aquellas pacientes con EHGNA (25 casos). 2. Sólo 7 pacientes presentaron valores alterados de glucemia basal, de los cuales 6 presentaban EHGNA. 3. El HDL se presentó alterado en un 36,67% (22 casos), su valor promedio fue significativamente menor, siendo más frecuente en aquellas pacientes con presencia de EHGNA (15 casos). 4. Los valores de TG se presentaron alterados en un 35% (21 casos), siendo más frecuente en aquellas

pacientes con presencia de EHGNA (14 casos) 5. Los valores de PAD, fueron mayores (no estadísticamente significativo); no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los componentes del SM y la coexistencia de estas entidades.

En cuanto a la Resistencia a la insulina, está presente hasta en el 80% de los casos de EHGNA y hay una asociación casi universal entre esta entidad y RI independientemente de la obesidad ^(32-35, 51,52,72,74). En nuestro estudio, El HOMA-IR se presentó predominantemente alterado en un 75% de las pacientes con SOP y se registró una mayor proporción entre aquellas que presentaron SOP y EHGNA, 93,75% (30 casos de 32 casos), por lo que se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el estado del HOMA-IR y la coexistencia de estas entidades, como lo demuestran numerosos estudios hasta la actualidad.

CONCLUSIONES

El SOP es una alteración metabólica y reproductiva frecuente, asociada a defectos en la actividad y secreción de la insulina con importante insulino-resistencia y disfunción de la célula β pancreática, que conlleva a complicaciones metabólicas y aumento del riesgo cardiovascular.

La prevalencia de EHGNA en mujeres con SOP es alta, y en su mayoría de tipo leve y moderado, con predominio del fenotipo 4, en todos los grados de severidad.

La prevalencia y severidad de EHGNA en SOP, está relacionada positivamente con el hiperandrogenismo, y HOMA- IR alto y es independiente de la edad e IMC. Además, en este grupo de estudio, los valores de PA y TG fueron mayores, y el promedio de los valores de HDL fue menor, por lo que puede considerarse a la EHGNA un factor de riesgo para SOP independiente de los componentes individuales del SM.

La incidencia de la alteración de las transaminasas en pacientes con SOP y EHGNA, fue mayor, a predominio de AST, estadísticamente significativo, así como también el promedio de los valores de GGT y ALP.

El ultrasonido es un recurso simple, económico y no invasivo con buena reproducibilidad y sensibilidad, alta especificidad, por lo que debe ser incluido de forma rutinaria en la evaluación de pacientes con SOP, para el diagnóstico precoz y monitoreo de EHGNA.

Finalmente, los hallazgos encontrados en este estudio, se correlacionan con lo que está demostrado tanto en la literatura como en los diversos estudios realizados hasta la actualidad, por lo que este al ser un trabajo pionero en nuestro país, es importante la contribución teórico-metodológica del mismo, y desde tomarse como referencia para el abordaje inicial de pacientes con SOP, como fuente de consulta y punto de partida para la realización de nuevos estudios prospectivos destinados a evaluar este tipo de pacientes.

LIMITACIONES

La dificultad para la obtención de la muestra, debido a que la mayoría de las pacientes que acudían a las consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica, ya estaban en tratamiento farmacológico para SOP.

La realización de los diversos parámetros de laboratorio, debido a que una gran cantidad de las pacientes no contaban con recursos económicos y transporte para efectuar los mismos, y consignarlos luego a las consultas sucesivas, y los mismos eran costeados por los autores del estudio.

La realización del Ultrasonido Abdominal por el servicio de gastroenterología del HUC, estaba confinada a horario y cantidad de pacientes (un solo día a la semana, 3 pacientes), lo que prolongó la realización de los mismos, y esto a su vez dependía de la disponibilidad de las pacientes.

RECOMENDACIONES

- Aumentar el tamaño de la muestra, a fin de evaluar esta entidad en otros grupos etáreos.
- Realizar estudios comparativos multicéntricos, que permitan determinar el comportamiento de esta entidad en las pacientes con SOP.
- Planificación e implementación de medidas dirigidas a detección precoz de casos, en vista de la alta prevalencia y riesgo cardiovascular - metabólico de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. - Kelley CE, Brown AJ, Diehl AM, Setji TL. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 21;20(39):14172-84.
- 2.- Younossi Z, Venkatesan C. A 2012 clinical update for internists in adult nonalcoholic fatty liver disease. *Panminerva Med.* 2012 Mar;54(1):29-37.
- 3.- Baranova A, Tran TP, Bireddine A, Younos. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Apr;33(7):801-14.
- 4.- Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol.* 2007 Sep;47(3): 412-7.
- 5.- Hazlehurst JM¹, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jun 29;169(2):R27-37.
- 6.- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012 Jun;55(6):2005-23.
- 7.- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014 Oct;171(4):P1-29.
- 8.- Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2012 Jan;27(1):14-24.

- 9.- Dunaif A, Fauser BC. Renaming PCOS-a two-state solution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):4325-8.
- 10.- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7.
- 11.- Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Feb;214(2):247.
- 12.- Corbett S, Morin-Papunen L. The Polycystic Ovary Syndrome and recent human evolution. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Jul 5;373(1-2):39-50.
- 13.- Vassilatou E, Lafoyianni S, Vryonidou A, Ioannidis D, Kosma L, Katsoulis K et al. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010 Jan;25(1):212-20.
- 14.- Mishra A, Younossi ZM. Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2012 Jun; 2(2):135-44.
- 15.- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004 Dec;40(6):1387-95.
- 16.- Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjaer L, Thulstrup AM, Olsen JH, Baron JA et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver--a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology.* 2003 Nov-Dec;50(54):2101-4.
- 17.- Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008 Oct;49(4):608-12.

- 18.- Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005 Jul;129(1):113-21.
- 19.- Ramezani-Binabaj M, Motalebi M, Karimi-Sari H, Rezaee-Zavareh MS, Alavian SM. Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis. *Hepat Mon*. 2014 Nov 1;14(11):e23235.
- 20.- Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. 2012 Expert Panel Guidelines on PCOS. <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>. Accessed December 3-5, 2012.
- 21.- Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ et al. Non alcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May;91(5): 1741-7.
- 22.- Dawson AJ, Sathyapalan T, Smithson JA, Vince RV, Coady AM, Ajjan R et al. A comparison of cardiovascular risk indices in patients with polycystic ovary syndrome with and without coexisting nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jun;80(6):843-9.
- 23.- Karoli R, Fatima J, Chandra A, Gupta U, Islam FU, Singh G. Prevalence of hepatic steatosis in women with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2013 Jan;6 (1): 9-14.
- 24.-Qu Z, Zhu Y, Jiang J, Shi Y, Chen Z. The clinical characteristics and etiological study of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese women with PCOS. *Iran J Reprod Med*. 2013 Sep;11(9):725-32.
- 25.- Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;24(2):243-7.

- 26.- Targher G, Zoppini G, Bonora E, Moghetti P. Hemostatic and fibrinolytic abnormalities in polycystic ovary syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Jul;40(5):600-18.
- 27.- Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med.* 2009 Apr;9(3):299-314.
- 28.- Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2008 Oct;49(4): 600-7.
- 29.- Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jun 29;169(2):R27-37.
- 30.- Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):792-8.
- 31.- Loria P, Carulli L, Bertolotti M, Lonardo A. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr;6(4):236-47.
- 32.- Schwimmer JB, Khorrarn O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005 Feb;83(2):494-7.
- 33.- Brown AJ, Tandler DA, McMurray RG, Setji TL. Polycystic ovary syndrome and severe nonalcoholic steatohepatitis: beneficial effect of modest weight loss and exercise on liver biopsy findings. *Endocr Pract.* 2005 Sep-Oct;11(5):319-24.
- 34.- Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ et al. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1741-7.

- 35.- Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, Bodian C, Yeh HC, Futterweit W et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;5(4):496-501.
- 36.- Barfield E, Liu YH, Kessler M, Pawelczak M, David R, Shah B. The prevalence of abnormal liver enzymes and metabolic syndrome in obese adolescent females with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009 Oct;22(5):318-22.
- 37.-Cussons AJ, Watts GF, Mori TA, Stuckey BG. Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3842-8.
- 38.- Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Ann Hepatol*. 2010 Oct-Dec;9(4):402-9.
- 39.- Hossain N, Stepanova M, Afendy A, Nader F, Younossi Y, Rafiq N et al. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Scand J Gastroenterol*. 2011 Apr;46(4):479-84.
- 40.- Markou A, Androulakis II, Mourmouris C, Tsikkini A, Samara C, Sougioultzis S et al. Hepatic steatosis in young lean insulin resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010 Mar 1;93(4):1220-6.
- 41.- Borrueal S, Fernández-Durán E, Alpañés M, Martí D, Alvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M et al. Global adiposity and thickness of intraperitoneal and mesenteric adipose tissue depots are increased in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):1254-63.

42.- Ma RC, Liu KH, Lam PM, Cheung LP, Tam WH, Ko GT et al. Sonographic measurement of mesenteric fat predicts presence of fatty liver among subjects with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):799-807.

43.-Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1;95(3):1048-58.

44.- González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids.* 2012 Mar 10;77(4):300-5.

45.- Palomba S, Falbo A, Chiossi G, Orio F, Tolino A, Colao A et al. Low-grade chronic inflammation in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):2942-51.

46.- Gangale MF, Miele L, Lanzone A, Sagnella F, Martinez D, Tropea A et al. Long-term metformin treatment is able to reduce the prevalence of metabolic syndrome and its hepatic involvement in young hyperinsulinaemic overweight patients with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Oct;75(4):520-7.

47.- Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, Daousi C, Irwin A, Aziz N et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):3709-16.

48.- O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):1027-36.

- 49.- Michaliszyn SF, Lee S, Tfayli H, Arslanian S. Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver in obese adolescents: association with metabolic risk profile. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6): 1745-51.
- 50.- Ramezani-Binabaj M, Motalebi M, Karimi-Sari H, Rezaee-Zavareh MS, Alavian SM. Are women with polycystic ovarian syndrome at a high risk of non-alcoholic Fatty liver disease; a meta-analysis. *Hepat Mon*. 2014 November;14(11):e23235.
- 51.- Zhang J, Hu J, Zhang C, Jiao Y, Kong X, Wang W. Analyses of risk factors for polycystic ovary syndrome complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018 Feb;15:4264-4259
- 52.- Kumarendran B, O'Reilly M, Manolopoulos K, Toulis K, Gokhale K. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of non alcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLOS Med*. 2018 Mar;15(3):e1002542.
- 53.- Nascimbeni F, Ballestri S, Di Tommaso L, Piccoli M, Lonardo A. Inflammatory hepatocellular adenomatosis, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: Chance tetrad or association by necessity?. *Dig Liver Dis*. 2014 Mar;46(3):288-9.
- 54.- Toso C, Rubbia-Brandt L, Negro F, Morel P, Mentha G. Hepatocellular adenoma and polycystic ovary syndrome. *Liver Int*. 2003 Feb;23(1):35-7.
- 55.- Liu TC, Vachharajani N, Chapman WC, Brunt EM. Non cirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? Clinicopathologic analysis. *Mod Pathol*. 2014 Mar;27(3):420-32.
- 56.- Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009 Sep;51(3):433-45.

- 57.- Roldan-Valadez E, Favila R, Martínez-López M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2008 Jul-Sep;7(3):212-20.
- 58.- Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2011 Jul;54(1):344-53.
- 59.- Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, Ash S, Ali A, Osland EJ et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Oct;28(4):937-45.
- 60.- Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez XE et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Aug;93(2):243-7.
- 61.- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. 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 Oct 20;120(16):1640-5.
- 62.- World Health Organization. Global status report on non communicable disease 2010. Geneva. Available from:www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf.
- 63.-World Health Organization. Obesity and Overweight. Update January 2015. [Cited 2015 Aug 6]. Available from: Obesity facts from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.

- 64.- Berrinton A, HartgeP, Cerhan J, Flint A, Hannan L, MacInnis R et al. Body mass index and mortality among 1.46 million White adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211-9.
- 65.- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part 1. *Endocr Pract* 2015;21:1291-1300.
- 66.- Mathur RS, Moody LO, Landgrebbe S, Williamson HO. Plasma androgens and sex hormone binding globulin in the evaluation of hirsute patients. *Fertil Steril* 1981;35:29-37.
- 67.- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-488
- 68.- Bui HN, Sluss PM, Hayes FJ, Blincko S, Knol DL, Blankenstein MA, Heijboer AC. Testosterone, free testosterone, and free androgen index in women: Reference intervals, biological variation, and diagnostic value in polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta* 2015;450:227-232.
- 69.- Pearlman M, Loomba R. State of the art: treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 May;30(3):223-37.
- 70.- Baranova A, Tran TP, Afendy A, Wang L, Shamsaddini A, Mehta R et al. Molecular signature of adipose tissue in patients with both non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Transl Med*. 2013 May 31;11:133.

71.- Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepatovarian axis?. *Endocrine*. 2016 Feb;51(2):211-21.

72.- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002 Feb;35(2):373-9.

73.- Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am*. 2007 Nov;91(6):1125-49.

74.- Syn WK, Choi SS, Diehl AM. Apoptosis and cytokines in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009 Nov;13(4):565-80.

75.- Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD005166.

76.- Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions?. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Nov;36(9):815-23.

77.- Wicks IP, Cooke BE, Allen R, Bertouch JV. Aortic incompetence associated with severe rheumatoid arthritis. *Med J Aust*. 1987 Mar 16;146(6):317-20.

78.- Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992 Oct;41(10):1257-66.

79.- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989 Sep;38(9):1165-74.

- 80.- Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemichyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013 Mar;28(3):777-84.
- 81.- Kauffman RP, Baker TE, Baker V, Kauffman MM, Castracane VD. Endocrine factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: do androgens play a role?. *Gynecol Endocrinol.* 2010 Jan;26(1):39-46.
- 82.- Tan S, Bechmann LP, Benson S, Dietz T, Eichner S, Hahn S, et al. Apoptotic markers indicate nonalcoholic steatohepatitis in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):343-8.
- 83.- O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL et al. Defects in β -cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 May;76(5):1241-7.
- 84.- Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med.* 2006 Jul;12(7):324-32.
- 85.- Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352 (12):1223-36.
- 86.- Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999 Jun;13(6):946-57.
- 87.- Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec; 86(12):5925-33.
- 88.- Scicchitano P, Dentamaro I, Carbonara R , Bulzis G, Dachille A, Caputo et al.

Cardiovascular Risk in Women With PCOS. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(4):611-8.

89.- Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a prehypertensive state?. *Hum Reprod.* 1996 Jan;11(1):23-8.

90.- Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev.* 1985;6:45-86.

91.- De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:E214-E223.

92.- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-419.

93.- Hrebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:144-147.

94.- Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med.* 2002;19:527-534.

95.- Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1273-1276.

96.- Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2694-2698.

- 97.- Fung L, Pizzi R, Centeno I, Hernández E. Resistencia a la insulina en la mujer: ¿cómo y cuándo evaluarla? *Rev Obstet Ginecol Venez* 2015;75:200-211.
- 98.- Gayoso P, Otero A, Rodríguez MX, Gudel F, García F, De Francisco A, et al. Insulin resistance (HOMAIR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: Effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*. 2013;13:47:1-10.
- 99.- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Obesity and reproduction: a committee opinion *Fertil Steril* 2015;104:0015-0282
- 100.- Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4546-4556.
- 101.- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4565-92.
- 102.- Cefalu WT. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015;38:S9-S10.
- 103.- Kral JG, Schaffner F, Pierlson RN Jr, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism*. 1993 May;42(5):548-51.
- 104.- Villa J, Pratley RE. Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep*. 2011 Jun;11(3):179-84.
- 105.- Manner-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, Jennische E, Odén A, Holm G et al. Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum

adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):E304-11.

106.- Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2005 Feb;5(1):70-5.

107.- Corbould A, Dunaif A. The adipose cell lineage is not intrinsically insulin resistant in polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2007 May;56(5):716-22.

108.- Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012 Oct;33(5):812-41.

109.-Chedraui P, Pérez-López FR, Escobar GS, Palla G, Montt-Guevara M, Cecchi E et al. Research Group for the Omega Women's Health Project. Circulating leptin, resistin, adiponectin, visfatin, adipisin and ghrelin levels and insulin resistance in postmenopausal women with and without the metabolic syndrome. *Maturitas* 2014 Sep;79(1):86-90.

110.- Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol* 2007;2:31-56.

111.- Reaven G, Abbasi F, Mc Laughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:207-23.

112.- Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006 Jan;3(1):35-42.

113.- Yilmaz M, Bukan N, Demirci H, Oztürk C, Kan E, Ayvaz G et al. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009 Apr;25(4):246-52.

- 114.- Dai R, Yan D, Li J, Chen S, Liu Y, Chen R, et al. Activation of PKR/eIF2 α signaling cascade is associated with dihydrotestosterone-induced cell cycle arrest and apoptosis in human liver cells. *J Cell Biochem.* 2012 May;113(5):1800-8.
- 115.- Bantel H, Ruck P, Gregor M, Schulze-Osthoff K. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. *Eur J Cell Biol.* 2001 Mar;80(3):230-9.
- 116.- Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol.* 2011 Jan;46 Suppl 1:63-9.
- 117.- Shimizu I, Kohno N, Tamaki K, Shono M, Huang HW, He JH et al. Female hepatology: favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug 28;13(32):4295-305.
- 118.- Neel BA, Sargis RM. The paradox of progress: environmental disruption of metabolism and the diabetes epidemic. *Diabetes.* 2011 Jul;60(7):1838-48.
- 119.- Lind L, Lind PM. Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease?. *J Intern Med.* 2012 Jun;271(6):537-53.
- 120.- Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS. *Curr Pharm Des.* 2012;18(3):270-82.
- 121.- Tarantino G, Valentino R, Di Somma C, D'Esposito V, Passaretti F, Pizza G et al. Bisphenol A in polycystic ovary syndrome and its association with liver-spleen axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Mar;78(3):447-53.
- 122.- Tsushima Y, Endo K. Spleen enlargement in patients with nonalcoholic fatty liver: correlation between degree of fatty infiltration in liver and size of spleen. *Dig Dis Sci.* 2000 Jan;45(1):196-200.

123.- Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update 2010;16:51-64.

124.- Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update 2012;18:146-170.

ANEXO 1:

Información para el paciente

Usted ha sido seleccionado para formar parte del proyecto de investigación:

ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Usted tiene Síndrome de Ovario Poliquístico la cual es una enfermedad endocrina de causa multifactorial, afecta el 10% de las mujeres en edad reproductiva, caracterizada principalmente por trastornos menstruales, infertilidad o disfunción ovulatoria, morfología de ovario poliquístico, o la demostración clínica o bioquímica de exceso de andrógenos, en asociación con trastornos metabólicos como sobrepeso u obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus. Además, incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad hepática grasa no alcohólica la cual tiene una prevalencia de hasta 55%, representando la principal causa de enfermedad hepática crónica en la actualidad, si no es tratada de forma oportuna puede causar graves problemas de salud tales como: esteatohepatitis, cirrosis, fibrosis hepática o tumores hepáticos, dislipidemia, y enfermedades cardiovasculares.

Para diagnosticar esta enfermedad, se le solicitarán exámenes de laboratorio para la determinación en sangre de aminotransferasas, bilirrubina total y fraccionadas, GGT, ALP, Proteínas totales y fraccionadas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, colesterol total, LDL-C, VLDL-C, HDL-C, triglicéridos, glucemia e insulina basal; además se le realizará ecografía abdominal en el servicio de gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas.

Nombre: _____ CI: _____

Fecha: _____ Lugar: _____

Firma: _____

Testigo

Firma

Fecha

ANEXO 2:

Consentimiento Informado

Yo, _____ C.I. _____,

Nacionalidad _____ Edad: _____,

Autorizo participar en el proyecto de investigación titulado **ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**, a realizarse en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas; recibiendo una explicación escrita y verbal sobre este tema, aclarando en forma satisfactoria todas las dudas que he tenido al respecto.

Acepto que el equipo de investigadores realice las evaluaciones pertinentes, colaborando con el cumplimiento de las indicaciones médicas y nutricionales; reconozco que no estoy obligado a participar; además afirmo conforme recibir una copia del presente consentimiento y la hoja de información correspondiente.

Fecha: _____ Lugar: _____

Firma _____

Testigo

Firma

Fecha

RESPONSABLES:

Dra. Martha Lozada, C.I: 18.060.303

Dra. Marina Núñez, C.I: 16.486.487

Firma: _____

Firma: _____

ANEXO 3:

Planilla de recolección de datos del Trabajo titulado:

ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Fecha: _____ Paciente No: _____

Nombre: _____ Edad: _____

Cédula: _____ Teléfono: _____

Evaluación del paciente

Alteración funcional

Amenorrea Sangrado menstrual frecuente

Sangrado menstrual infrecuente Infertilidad

Otros : _____

Examen Físico

TA: _____ mmHg. Peso: _____ Kg. Talla: _____ cms. IMC: _____ kg/m². CA _____ cms.

Acantosis nigricans Acrocordones Acné Alopecia

Hirsutismo según la escala Ferriman Gallwey Leve 8-15 ptos Moderado 16-25ptos

Severo >25ptos Obesidad abdominal

Otros : _____

Laboratorios

Glucemia _____ Insulina _____ HOMA IR _____

Perfil proteico

Proteínas totales _____ Albúmina _____ Globulina _____

Rel. Albúmina / Globulina _____

Perfil Lipídico

Colesterol total _____ HDL _____ LDL _____ Triglicéridos _____

Perfil hepático

AST _____ ALT _____ GGT _____ Fosfatasa Alcalina _____

B. Total _____ B. Directa _____ B. Indirecta _____

PT _____ PTT _____

Imagenología

Clasificación de enfermedad hepática graso por ecografía abdominal

Grado I Grado II Grado III Ausente

Criterios Diagnósticos de SOP (Rotterdam)

- 1- Sangrado menstrual infrecuente y/o anovulación
- 2- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
- 3- Morfología de ovario poliquístico (12 folículos que midan entre 2-9 mm de diámetro en uno o ambos ovarios y/ovolumen ovárico >10cc en fase folicular temprana)

(Una vez descartadas otras causas de disfunción ovulatoria e hiperandrogenismo)

ANEXO 4

Tabla N° 1. Análisis de la edad de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y EHGNA. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017

SOP + EHGNA Edad (años)	Ausente		Presente		Total	
	F	%	F	%	f	%
18 – 20	3	10,71	2	6,25	5	8,33
21 – 35	22	78,57	23	71,88	45	75
36 – 45	3	10,71	7	21,88	10	16,67
Total	28	46,67	32	53,33	60	100
$\bar{X} \pm Es$	27,71 +/- 2,28		29,91 +/- 2,59		28,88 +/- 0,86	

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

Tabla N° 2. Funcionalismo hepático mediante la medición sérica de pruebas hepáticas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y EHGNA. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017

SOP + EHGNA	Ausente		Presente		Total	
	f	%	f	%	f	%
Alaninoaminotransferasa (ALT)						
Normal	27	96,43	30	93,75	57	95
Alterada	1	3,57	2	6,25	3	5
Aspartatoaminotransferasa (AST)	f	%	f	%	f	%
Normal	28	100	16	50	44	73,33
Alterada	0	0	16	50	16	26,67
Fosfatasa Alcalina (ALP)	f	%	f	%	f	%
Normal	28	100	32	100	60	100
Gammaglutamiltransferasa (GGT)	f	%	f	%	f	%
Normal	28	100	32	100	60	100
Tiempo De Protrombina PT	f	%	f	%	f	%
Normal	28	100	32	100	60	100
Tiempo de Tromboplastina Total (PTT)	f	%	f	%	f	%
Normal	28	100	32	100	60	100
Total	28	100	32	100	60	100

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

Tabla N° 3. Comparación de los valores séricos del funcionalismo hepático en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y EHGNA. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017

SOP + EHGNA	General $\bar{X} \pm Es$ (n=60)	Ausente $\bar{X} \pm Es$ (n=28)	Presente $\bar{X} \pm Es$ (n=32)	T	P
ALT	19,88 ± 1,74	18,21 +/- 2,50	21,34 +/- 6,32	-0,89	0,3754
AST	37,27 ± 2,03	29,79 +/- 1,20	43,8 +/- 6,92	-3,82	0,0003*
ALP	42,57 ± 2,29	35,86 +/- 5,15	48,44 +/- 6,91	-2,91	0,0051*
GGT	47,48 ± 2,36	39,14 +/- 5,58	54,78 +/- 6,65	-3,62	0,0006*
PT razón	1,02 ± 0,02	1,04 +/- 0,05	1,0 +/- 0,049	0,99	0,3244
PTT	0,50 ± 0,39	0,62 +/- 1,12	0,42 +/- 1,16	0,25	0,8039

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

*Denota diferencia estadísticamente significativa según la presencia de SOP+EHGNA (p < 0,05)

Tabla N° 4. Análisis de los fenotipos de SOP y el grado de severidad de EHGNA. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017

Severidad EHGNA Fenotipo de SOP	Normal		Leve		Moderada		Severa		Total	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
1	9	15	2	3,33	2	3,33	0	0	13	21,67
2	3	5	3	5	0	0	0	0	6	10
3	2	3,33	4	6,67	1	1,67	0	0	7	11,67
4	14	23,33	11	18,33	8	13,33	1	1,67	34	56,67
Total	28	46,67	20	33,33	11	18,33	1	1,67	60	100

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

Tabla N° 5. Análisis del IMC en pacientes EHGNA y SOP. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017

SOP + EHGNA	Ausente		Presente		Total	
	f	%	f	%	f	%
Normopeso	12	42,86	10	31,25	22	36,67
Sobrepeso	7	25	10	31,25	17	28,33
Obesidad I	6	21,43	8	25	14	23,33
Obesidad II	1	3,57	2	6,25	3	5
Obesidad III	2	7,14	2	6,25	4	6,67
Total	28	46,67	32	53,33	60	100
$\bar{X} \pm Es$	27,95 +/- 2,36		28,65 +/- 2,36		28,32 ± 0,81	

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

Tabla N° 6.A. Comportamiento de los componentes individuales del SM en las pacientes con EHGNA y SOP. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017

SOP + EHGNA	Ausente		Presente		Total	
	f	%	f	%	f	%
Circunferencia de cintura						
Normal	11	39,29	7	21,88	18	30
Alterada	17	60,71	25	78,12	42	70
Glucemia basal	f	%	f	%	f	%
Normal	27	96,43	26	81,25	53	88,33
Alterada (GAA)	1	3,57	6	18,75	7	11,67
Glicemia 120 min	f	%	f	%	f	%
Normal	28	100	32	100	60	100
PAS	f	%	f	%	f	%
Normal	16	57,14	19	59,38	35	58,33
Alterada	12	42,86	13	40,63	25	41,67
PAD	f	%	f	%	f	%
Normal	18	64,29	20	62,5	38	63,33
Alterada	10	35,71	12	37,5	22	36,67
HDL	f	%	f	%	f	%
Normal	21	75	17	53,12	38	63,33
Alterado	7	25	15	46,88	22	36,67
Triglicéridos	f	%	f	%	f	%
Normal	21	75	18	56,25	39	65
Alterados	7	25	14	43,75	21	35
Total	28	100	32	100	60	100

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

Tabla N° 6.B. Comportamiento de los componentes individuales del SM en las pacientes EHGNA y SOP. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017

SOP + EHGNA	General $\bar{X} \pm Es$ (n=60)	Ausente $\bar{X} \pm Es$ (n=28)	Presente $\bar{X} \pm Es$ (n=32)	T	P
Circunferencia de cintura (cm)	94,43 ± 1,69	91,39 +/- 4,71	97,09 +/- 4,88	-1,71	0,0933
Glucemia basal	83,43 ± 1,32	82,29 +/- 3,35	84,44 +/- 4,15	-0,81	0,4215
Glucemia 120 min	105,15 ± 1,91	102,32 +/- 5,19	107,63 +/- 5,66	-1,397	0,1675
PAS	126,5 ± 2,34	127,14 +/- 6,62	125,94 +/- 6,97	0,25	0,8001
PAD	76,75 ± 1,40	76,07 +/- 4,13	77,34 +/- 4,02	-0,45	0,6542
HDL	49,83 ± 1,44	52,89 +/- 3,72	47,16 +/- 4,26	2,05	0,0453*
TG	155,7 ± 9,50	139,29 +/- 24,30	170,09 +/- 28,93	-1,64	0,1064

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

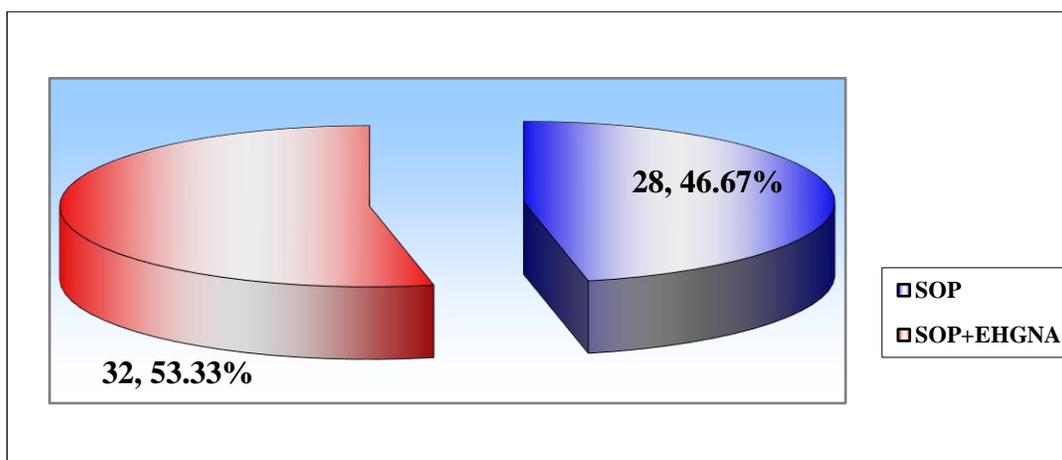
**Tabla N° 7. Análisis de los resultados del HOMA-IR en pacientes EHGNA y SOP.
Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del
Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017**

SOP + EHGNA	Ausente		Presente		Total	
	f	%	f	%	f	%
Normal	13	46,42	2	6,25	15	25
Alterado	15	53,57	30	93,75	45	75
Total	28	100	32	100	60	100
$\bar{X} \pm Es$	2,49 +/- 0,26		2,97 +/- 0,21		2,75 ± 0,09	

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

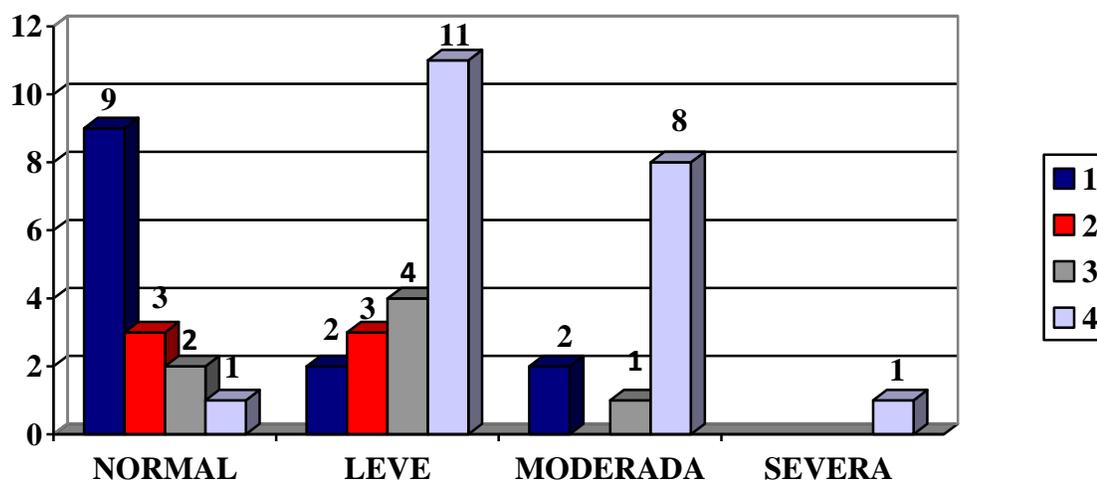
ANEXOS N° 5:

Gráfico N° 1. Análisis de la presencia de SOP Y EHGNA. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017



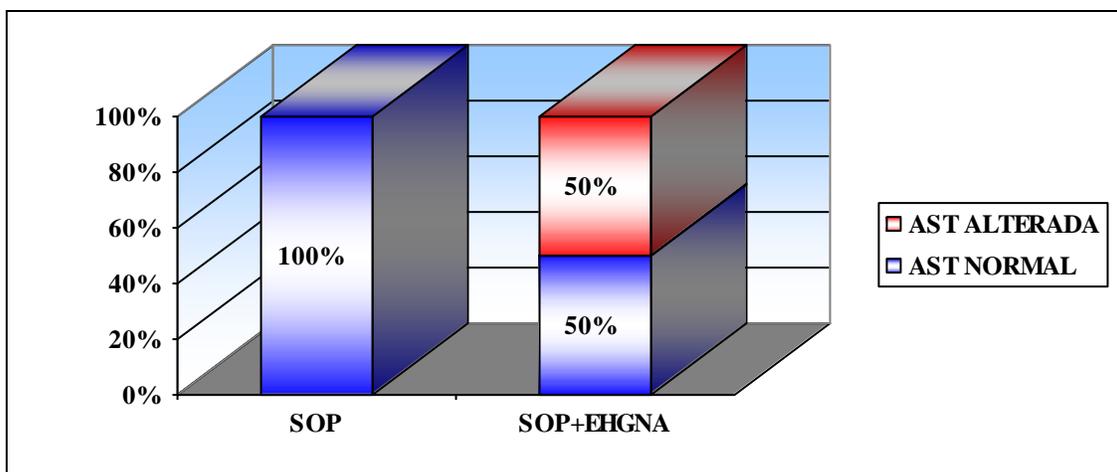
Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

Gráfico N° 2. Análisis de los fenotipos de SOP y el grado de severidad de EHGNA. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017



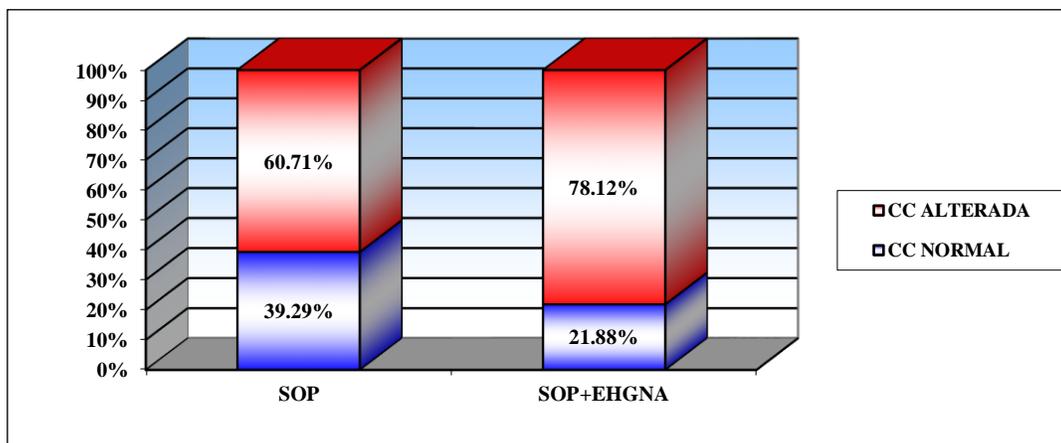
Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

Gráfico N° 3. Comportamiento de la aspartatoaminotransferasa (AST) en pacientes con EHGNA y SOP. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017



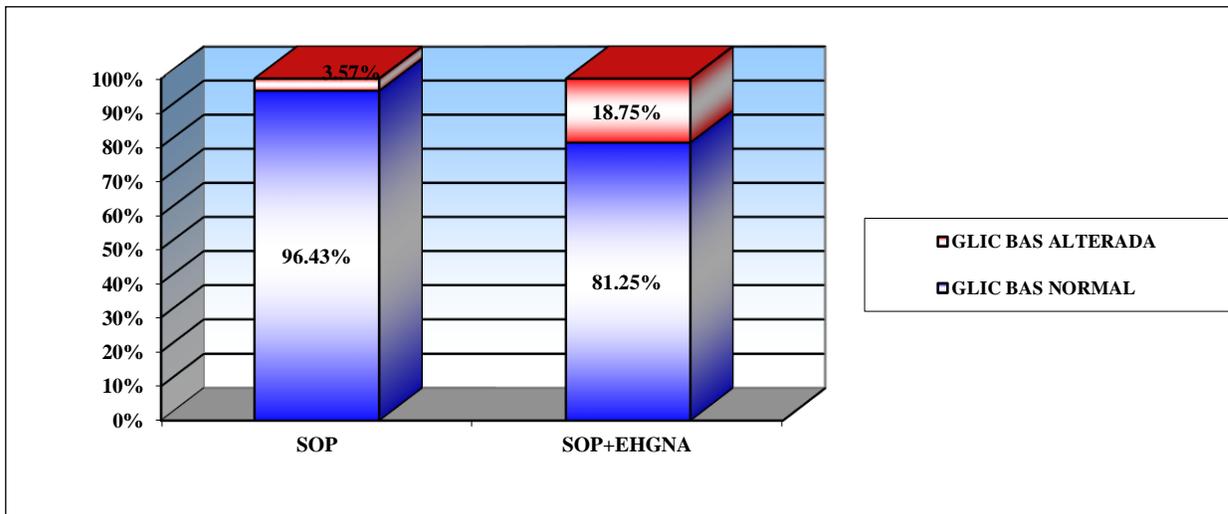
Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

Gráfico N° 4. Comportamiento de la circunferencia de cintura en las pacientes con EHGNA Y SOP. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017



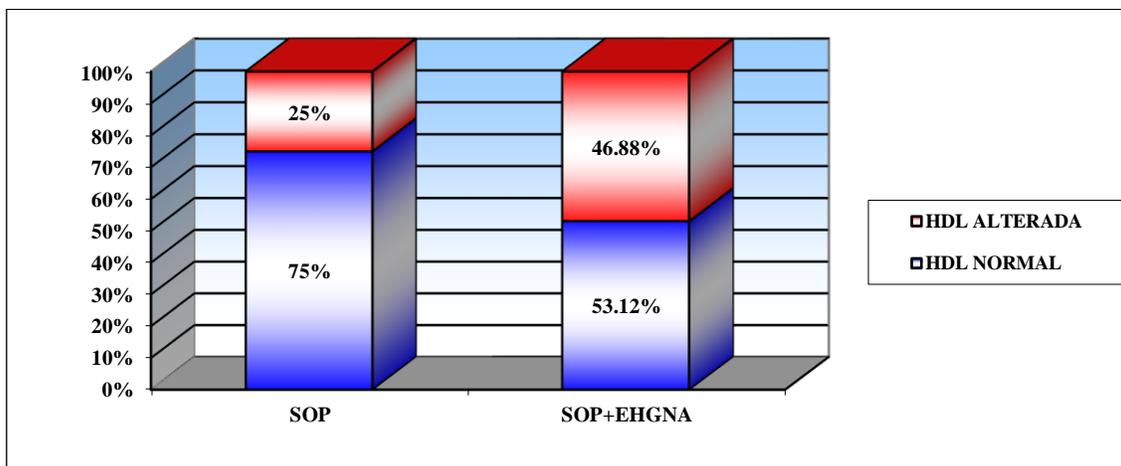
Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

Gráfico N° 5. Comportamiento de la glicemia basal en las pacientes con EHGNA Y SOP. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017



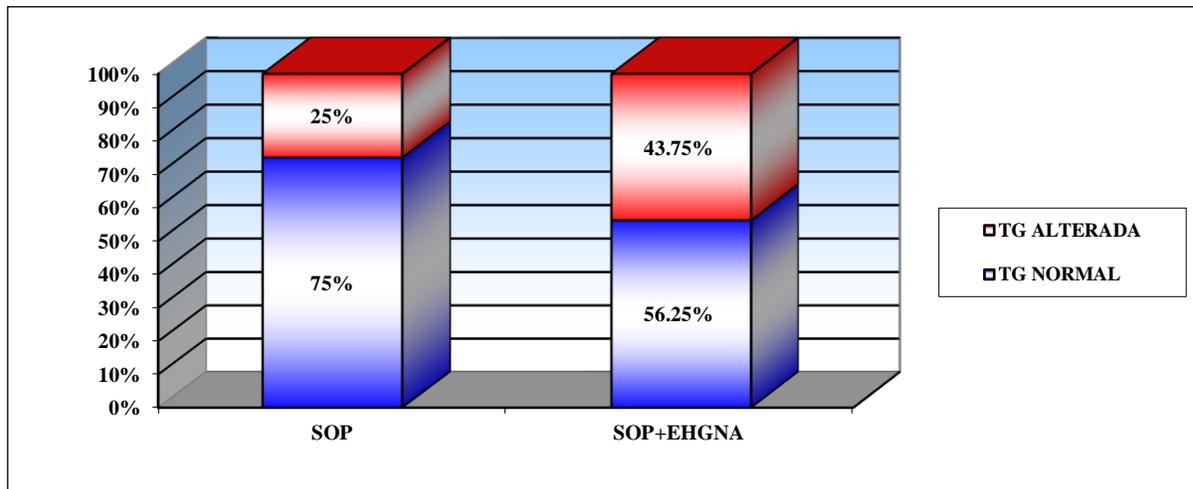
Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

Gráfico N° 6. Comportamiento del HDL en las pacientes con EHGNA Y SOP. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017



Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)

Gráfico N° 7. Comportamiento de los triglicéridos en las pacientes con EHGNA Y SOP. Consulta de Endocrinología y Endocrinología Ginecológica. Ambulatorio Docente del Hospital Universitario de Caracas. Periodo julio 2016 – febrero 2017



Fuente: Datos Propios de la Investigación (Lozada y Núñez; 2018)