

# Homocisteína plasmática en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil, Marielys Torres-Montilla, Lic. Nadia Reyna Villasmil, Lic. Jorly Mejía-Montilla

Servicio de Obstetricia y Ginecología-Maternidad "Dr. Nerio Belloso" Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo. Estado Zulia

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los niveles de homocisteína en pacientes jóvenes con síndrome de ovarios poliquísticos y resistencia a la insulina no tratadas.

**Método:** 19 pacientes que padecían síndrome de ovarios poliquísticos se incluyeron en nuestro estudio. El grupo control consistió en 10 mujeres, con menstruaciones regulares y ovarios por ultrasonografía normales. Se realizaron pruebas hormonales, perfil lipídico, evaluaciones ecográficas y determinación de homocisteína.

**Ambiente:** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo.

**Resultados:** Se encontró evidencia de niveles significativamente altos de homocisteína en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos al compararlas con los sujetos controles ( $12,3 \pm 3,1$  vs.  $6,8 \pm 1,5$  ng/dL;  $p < 0,05$ ). El nivel promedio de insulina sérica fue significativamente mayor ( $23,3 \pm 10,4$  vs  $12,4 \pm 1,2$  mU/mL;  $p < 0,05$ ) y los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales fueron significativamente menores ( $1,76 \pm 0,6$  vs  $3,5 \pm 0,9$  mg/mL;  $p < 0,001$ ) en los casos de síndrome de ovarios poliquísticos al compararlo con los controles, confirmando una mayor incidencia de este trastorno metabólico en el síndrome.

**Conclusiones:** Estas observaciones aportan evidencia de diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de homocisteína entre pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y sujetos normales, aunque los niveles promedio de homocisteína estuvieron dentro de límites normales para ambos grupos.

**Palabras clave:** Homocisteína. Síndrome de ovarios poliquísticos. Resistencia a la insulina.

## SUMMARY

**Objective:** To determine homocysteine levels in patients with polycystic ovary syndrome and insulin resistance non-treated.

**Method:** 19 patients who suffered of polycystic ovary syndrome were included in this study. Control group consisted in 10 women, with regular menstruation and normal ultrasonographic ovaries. Hormonal assay, lipid profile, ecographic evaluation and detennination of homecysteine were made.

**Setting:** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo.

**Results:** Evidence was found of a significant high level of homocysteine in patients with polycystic ovary syndrome when compared with controls ( $12.3 \pm 3.1$  vs.  $6.8 \pm 1.5$  ng/dL;  $p < 0.05$ ). Mean level of serum insulin was signficant higher ( $23.3 \pm 10.4$  vs.  $12.4 \pm 1.2$  mU/mL;  $p < 0.05$ ) and levets of sexual hormone biding globulin were significant lower ( $1.76 \pm 0.6$  vs.  $3.5 \pm 0.9$  mg/mL;  $p < 0.001$ ), in cases en polycystic ovary syndrome when compared with controls confirming a higher incidence of this metabolic disorder in polycystic ovary syndrome.

**Conclusions:** These observations give evidence of significant difference of plasmatic concentrations of homocysteine in patients with polycystic ovary syndrome and normal subjects, although mean levels of homocysteine were within the normal range for both groups.

**Key words:** Homocysteine. Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es el trastorno endocrino más común en las mujeres jóvenes. Ocurre en 4 % a 11 % de todas las mujeres

en edad reproductiva (1,2). La patogénesis del síndrome es aún desconocida debido al espectro heterogéneo de sus hallazgos clínicos y metabólicos: anormalidades en las gonadotropinas, oligomenorrea, anovulación crónica, hirsutismo, hiperinsulinemia, obesidad, aumento de la

Recibido: 20-11-02

Aceptado para publicación: 05-06-03

adiposidad centrípeta e infertilidad. Además, las pacientes con SOPQ tienen un aumento en el riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia (bajos niveles de colesterol y lipoproteínas de alta densidad y altos niveles de triglicéridos) y aparición temprana de enfermedades cardiovasculares (2-6). La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria juegan un papel central en la regulación del metabolismo de las lipoproteínas, y la dislipidemia secundaria sugiere un vínculo entre el metabolismo de la insulina y las enfermedades cardiovasculares (7-10). La hiperhomocisteinemia es otro factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad tromboembólica (11,12).

Recientemente, Giltay y col. (13) reportaron que los altos niveles de insulina estuvieron asociados con un incremento en los niveles de homocisteína plasmática en sujetos sanos no obesos. Más aún, McCarty (14) reportó una asociación entre la resistencia a la insulina y las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Debido a que las pacientes con SOPQ son consideradas sujetos de alto riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares, nuestro objetivo fue determinar los niveles de homocisteína en pacientes con SOPQ y resistencia a la insulina no tratadas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre diciembre de 2001 y febrero de 2002, 19 pacientes jóvenes con SOPQ se incluyeron en nuestro estudio. Todas las pacientes cumplieron los siguientes criterios de inclusión: ser nuligesta, oligomenorrea (con historia de hirsutismo o sin ella), ausencia de tratamiento hormonal previo y estado anovulatorio. No recibir ningún tipo de tratamiento (incluyendo anticonceptivos orales y multivitamínicos). Durante el período de estudio, se les solicitó a todas continuar con su dieta normal y no realizar ningún tipo de actividad física.

El diagnóstico de SOPQ se confirmó por los siguientes criterios: pruebas hormonales después de un período de 12 horas de ayuno (FSH, LH, testosterona total, globulina fijadora de hormonas sexuales, androstenodiona, insulina y glucosa), encontrándose niveles de testosterona plasmática por encima del límite superior normal (0,10-1,30 ng/mL), una relación LH:FSH anormal  $> 2,0$  y ovarios normales o aumentados de tamaño con la presencia de microquistes (2-8 mm de diámetro)

ubicados alrededor de un estroma ecogénico en la evaluación ecográfica (15).

Todas las pacientes tenían función tiroidea, renal y hepática normal. Ninguna tenía hiperprolactinemia. Se realizó la prueba nocturna con dexametasona y se determinó la  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona sérica en la fase folicular para excluir endocrinopatías asociadas (pruebas para síndrome de Cushing e hiperplasia adrenal congénita). La  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona sérica en la fase folicular se cuantificó en la mañana para evitar la elevación posterior debido al patrón diurno de la secreción de ACTH. Las pruebas hormonales y la ecografía se realizaron durante la fase folicular temprana, entre el tercer y quinto día del ciclo menstrual espontáneo. Los niveles de progesterona fueron cuantificados entre el día 20 y 25 del ciclo menstrual.

Cada paciente se examinó para evaluar el hirsutismo de acuerdo al puntaje de Ferriman-Gallwey, modificado por Hatch (16,17) y para medir peso, talla y circunferencias de cintura y cadera. El índice de masa corporal (IMC) se calculó por el peso dividido por la talla al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), mientras que la relación cintura cadera (RCC) se calculó por la división de la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera.

El grupo control consistió en 10 mujeres, con menstruaciones regulares y ovarios normales por ecografía. Todos los controles se estudiaron del día 3 al día 5 de su ciclo menstrual y se les realizó la prueba de tolerancia glucosada oral estándar.

Las muestras de sangre para la determinación hormonal se obtuvieron el mismo día que se realizó la ultrasonografía (entre las 8 y las 10 de la mañana). La LH, FSH, androstenodiona y testosterona se cuantificaron por pruebas de radioinmunoensayo, mientras que la globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) se cuantificó por radioinmunoensayo usando anticuerpos policlonales anti-GFHS.

La prueba de tolerancia oral a la glucosa se realizó administrando 75 gramos de D-glucosa y recolectando luego las muestras de sangre al inicio y, a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Los niveles de insulina basales y después de la administración de la glucosa se determinaron en todas las muestras de sangre. La glucosa sérica se cuantificó por el método de la glucosa oxidada. La insulina inmunorreactiva se determinó por radioinmunoensayo. Se consideró que los niveles de insulina normales eran  $15 \mu\text{U}/\text{mL}$ .

El análisis de los lípidos en las muestras de suero en ayunas se realizó en todas las pacientes. El perfil lipídico incluía mediciones de los niveles de

## HOMOCISTEÍNA EN SOPQ

colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos y Apo A1 y Apo B. Los niveles séricos en ayunas de colesterol total, Apo A1, Apo B, HDL-colesterol, LDL-colesterol, y triglicéridos se cuantificaron por métodos enzimáticos.

Las muestras de sangre (después de 12 horas de ayuno) se colocaron inmediatamente en hielo y se centrifugaron a 3 500 g por 30 minutos a 4°C. El plasma fue separado y almacenado a -70°C. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína se cuantificaron de acuerdo al método de Vester y Rasmussen como lo describió Kim y col. (18) Las muestras fueron estudiadas por duplicado y a dos diluciones. Todas las muestras de cada sujeto fueron estudiadas juntas. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo no excedió el 10 % y 5 %, respectivamente. Para el perfil lipídico, el método demostró coeficientes de variación intra e interensayo de 5 % y 9 % respectivamente. Los coeficientes de variación dentro de la prueba y día a día para la homocisteína fueron 1,8 % y 3,2 %, respectivamente. El nivel basal normal de homocisteína se consideró de 12 ng/dL.

Todos los resultados se expresan como valores promedio  $\pm$  desviación estándar. Las diferencias entre ambos grupos se determinó usando la prueba t de Student, cuando era apropiado.  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativa. El análisis de regresión lineal se realizó cuando se correlacionaron dos variables continuas.

### RESULTADOS

Las características clínicas y endocrinas de las pacientes con SOPQ y los controles se muestran en el Cuadro 1. Ninguno de los controles tenía hiperinsulinemia o intolerancia a la glucosa; y la función tiroidea, renal y hepática eran normales.

Los grupos eran similares en edad, pero significativamente diferentes en la mayoría de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Los hallazgos clínicos y metabólicos confirmaron las diferencias entre las pacientes con SOPQ y los sujetos controles: el IMC fue significativamente mayor en los casos de SOPQ comparado con los controles ( $24,8 \pm 4,2$  vs.  $22,1 \pm 3,7$ ;  $p < 0,05$ ). El puntaje de Ferriman-Gallwey fue significativamente mayor en las pacientes con SOPQ que en los controles ( $8,2 \pm 4,7$  vs.  $2 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ), al igual que los valores de LH, androstenodiona, testosterona y relación FSH:LH ( $p < 0,05$ ; Cuadro 1). El nivel promedio de insulina sérica fue significativamente

mayor ( $23,3 \pm 10,4$  vs.  $12,4 \pm 1,2$  mU/mL;  $p < 0,05$ ) y los niveles de GFHS fueron significativamente menores ( $1,76 \pm 0,6$  vs.  $3,5 \pm 0,9$  mg/mL;  $p < 0,001$ ) en los casos de SOPQ al compararlo con los controles, confirmando una mayor incidencia de este trastorno metabólico en el SOPQ. Las mujeres con SOPQ presentaron también un incremento significativo de la RCC ( $0,83 \pm 0,2$  vs.  $0,62 \pm 0,3$ ;  $p < 0,05$ ; Cuadro 1).

Cuadro 1

Características clínicas y endocrinas en pacientes con SOPQ y controles

Pacientes con SOPQ	Controles		p
Edad (años)	$23,8 \pm 4,06$	$22,2 \pm 3,1$	0,49
Duración del ciclo menstrual (días)	$53,1 \pm 9,7$	$29,2 \pm 4,3$	$< 0,001$
FSH, mUI/mL	$4,2 \pm 1,02$	$3,9 \pm 1,6$	0,08
LH, mUI/mL	$7,9 \pm 3,9$	$3,2 \pm 1,4$	$< 0,001$
Relación FSH:LH	$2,47 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,5$	$< 0,001$
Androstenodiona, ng/mL	$2,65 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,8$	$< 0,001$
Testosterona, ng/mL	$0,59 \pm 0,2$	$0,31 \pm 0,13$	$< 0,002$
Insulina, mU/mL	$23,3 \pm 10,4$	$12,4 \pm 1,2$	$< 0,001$
GFHS, ng/mL	$1,76 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,9$	$< 0,001$
IMC, kg/m <sup>2</sup>	$24,8 \pm 4,2$	$22,1 \pm 3,7$	$< 0,05$
RCC	$0,83 \pm 0,2$	$0,62 \pm 0,3$	$< 0,02$
Puntaje Ferriman-Gallwey	$8,2 \pm 4,7$	$2 \pm 0,1$	$< 0,001$

Las pacientes en estudio tenían niveles sustancialmente superiores de colesterol total ( $222 \pm 27,2$  vs.  $142,7 \pm 34$  mg/dL;  $p < 0,05$ ) y de triglicéridos ( $158 \pm 31,4$  vs.  $132,4 \pm 10,7$  mg/dL;  $p < 0,05$ ), y la concentración promedio de LDL colesterol también estuvo aumentada significativamente en las pacientes con SOPQ ( $124 \pm 7,2$  vs.  $83 \pm 15,9$  mg/dL;  $p < 0,001$ ), mientras que los niveles promedio de HDL-colesterol y Apo A1 y Apo B fueron menores, aunque sin ninguna diferencia significativa (Cuadro 2).

Además de las marcadas diferencias en los parámetros endocrinos, niveles de insulina y perfil lipídico entre los casos y los controles, se encontró evidencia de niveles significativamente altos de homocisteína en pacientes con SOPQ al compararlas

con los sujetos controles ( $12,3 \pm 3,1$  vs.  $6,8 \pm 0,9$  ng/dL;  $p < 0,05$ ; Cuadro 2). No se encontró una correlación significativa entre niveles de homocisteína, insulina, colesterol total, triglicéridos e IMC.

De acuerdo con su IMC ( $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>), las pacientes con SOPQ fueron divididas en dos grupos: 7 de las 19 (36,84 %) eran obesas ( $28,7 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup>) mientras las restantes 12 (22,16 %) tenían un IMC normal ( $21,3 \pm 1,6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de homocisteína cuando se compararon a las pacientes con el síndrome obesas con las delgadas ( $10,8 \pm 3,7$  vs.  $9,2 \pm 2,6$  ng/dL;  $p < 0,05$ ); por el contrario, se encontró una diferencia extremadamente significativa en los niveles de homocisteína entre las pacientes delgadas y los controles con peso normal ( $9,2 \pm 2,6$  vs.  $7,2 \pm 1,5$  ng/dL;  $p < 0,0001$ ). Finalmente, no se observó ninguna diferencia estadística en el IMC entre los casos de mujeres delgadas y los controles ( $p < 0,05$ ; Cuadro 3).

Cuadro 2

Características metabólicas en las pacientes con SOPQ y controles

	Pacientes con SOPQ	Controles	p
Colesterol total, mg/dL	$222 \pm 27,2$	$142,7 \pm 34$	$< 0,001$
Triglicéridos, mg/dL	$158 \pm 31,4$	$132,4 \pm 10,7$	$< 0,001$
HDL-colesterol, mg/dL	$51,6 \pm 10,9$	$53,4 \pm 13,2$	0,15
LDL-colesterol, mg/dL	$124 \pm 10,3$	$83 \pm 15,9$	$< 0,001$
Apo A1, mg/dL	$124 \pm 7,2$	$132,1 \pm 28,6$	0,4
Apo B, mg/dL	$107 \pm 23,8$	$98 \pm 16,3$	0,91
Homocisteína, ng/dL	$12,3 \pm 3,1$	$6,8 \pm 0,9$	$< 0,03$

Cuadro 3

Comparación de IMC y niveles de homocisteína

	Pacientes obesas con SOPQ	Pacientes delgadas con SOPQ	Controles
IMC, kg/m <sup>2</sup>	$28,7 \pm 3,8^*$	$21,3 \pm 1,6$	$22,1 \pm 3,7$
Homocisteína, ng/dL	$10,8 \pm 3,7^{**}$	$9,2 \pm 2,6^{***}$	$7,2 \pm 1,5$

\*  $p < 0,05$  en comparación con pacientes con SOPQ delgadas y controles.

\*\*  $p < 0,05$  en comparación con los controles.

\*\*\*  $p < 0,05$  en comparación con los controles.

## DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia glucosada y perfiles lipídicos adversos juegan un papel central en la fisiopatología del SOPQ debido a que están estrictamente relacionados con las consecuencias a largo plazo de este síndrome.

La relación de la hiperinsulinemia en las enfermedades cardiovasculares ha sido establecida por varios estudios epidemiológicos (5,19-21), al igual que los niveles elevados de homocisteína han sido identificados como un factor de riesgo para todas las enfermedades vasculares, incluyendo enfermedades cerebrovasculares y enfermedades periféricas (22,23). Aunque diferentes vías genéticas predisponen a los individuos a la hiperinsulinemia e hiperhomocisteinemia (24-26), ambos trastornos metabólicos están generalmente asociados, y su coexistencia representa un fuerte factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, debido a que los altos niveles de homocisteína pueden inducir alteración de la oxidación endotelial, en presencia de resistencia a la insulina.

El significado de la relación entre los niveles de insulina y la hiperhomocisteinemia está aún en debate: Giltay y col. (13) encontraron una asociación significativa entre los altos niveles de insulina y niveles elevados de homocisteína plasmática en sujetos sanos no obesos. McCarthy (14) reportó una interesante asociación entre la resistencia a la insulina y los niveles de homocisteína plasmática; estos hallazgos han sido confirmados por De Pergola y col. (27) en mujeres premenopáusicas con peso normal, sobrepeso y obesas, lo que sugiere un posible papel de la resistencia a la insulina, y de la hiperinsulinemia resultante, en la presencia de niveles elevados de homocisteína. Por el contrario, Abassi y col. (28) demostraron que los niveles de homocisteína plasmática no variaban como una función del depósito de glucosa mediado por la insulina. Bar-On y col. (29) demostraron una correlación inversa entre los niveles de homocisteína e insulina, aunque en algunos sujetos se describió niveles altos de homocisteína. Por tanto, no parece posible que un incremento en las concentraciones de homocisteína pueda ser causado por un aumento en los niveles de insulina. En las pacientes con SOPQ, el aumento de los niveles de homocisteína puede explicar, parcialmente, los recientes hallazgos de aterosclerosis temprana y aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria e infarto al miocardio al compararse con sujetos controles sanos (30-35).

Debido a que estos hallazgos se han relacionado, positivamente, con altas concentraciones en ayunas de insulina, triglicéridos, LDL-colesterol y péptido C y bajas concentraciones plasmáticas de HDL-colesterol (31-34), algunos estudios preeliminares han explorado la posibilidad que el SOPQ, una enfermedad metabólica multifacética cercanamente asociada con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, pueda estar asociada con altos niveles de homocisteína.

Yarali y col. (36) demostraron que las pacientes con SOPQ son propensas a desarrollar disfunción diastólica, detectada por ecocardiografía, y niveles promedio de homocisteína significativamente mayores que los sujetos normales, aparejados por IMC y RCC, lo que sugiere que el aumento de los niveles de homocisteína pueden jugar un papel en los riesgos cardiovasculares en las pacientes con SOPQ. Por otra parte, Silis y col. (37) no encontraron diferencia estadística en los niveles plasmáticos de homocisteína entre las mujeres con ovarios normales y las pacientes con SOPQ.

En este estudio, se reportan concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína en pacientes jóvenes afectadas por el SOPQ, aunque los niveles promedio de homocisteína estuvieron dentro de los límites normales. En nuestra investigación, los niveles plasmáticos elevados de homocisteína en las pacientes con SOPQ estuvieron asociados con hiperinsulinemia y alteración del perfil lipídico los cuales son factores predisponentes para enfermedades cardiovasculares. Por tanto, estos datos confirman el ligero, pero significativo, incremento de la homocisteína en un grupo seleccionado de pacientes jóvenes con SOPQ, aunque aún no entendemos el mecanismo por el cual ello ocurre.

Los niveles de homocisteína plasmática están influenciados por factores genéticos y no genéticos (dieta, edad, embarazo, ciclo menstrual, entre otros) (38-41). Estudios previos han demostrado bajas concentraciones plasmáticas de homocisteína en premenopáusicas y embarazadas al compararlas con posmenopáusicas, sugiriendo que las hormonas esteroideas son factores no genéticos que afectan el metabolismo de la homocisteína (38). Por otra parte los valores de homocisteína plasmática se correlacionan con la edad, debido a que existe un aumento sostenido de ésta mientras se envejece.

Se ha reportado que la resistencia a la insulina está asociada con un IMC mayor. Algunos estudios han correlacionado un alto IMC con incrementos

relativos de los niveles de homocisteína (42-45), aunque otros estudios no confirmaron esta correlación en sujetos sanos hiperinsulinémicos pero de otra manera sanos (27). Sin embargo, los resultados de este estudio demuestran que en las pacientes con SOPQ, los niveles elevados de homocisteína son independientes del IMC.

Basados en la historia clínica y la escala de los niveles de homocisteína en las pacientes con SOPQ, no parece que los niveles elevados de homocisteína tengan la misma base de defectos congénitos como la deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa, cistationina sintetasa o metionina sintetasa.

Aunque Tsnadais y col. (35) reportaron que la posibilidad de portar una mutación del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa era 1,2 veces mayor en las mujeres con SOPQ que en aquellas que no la padecen. La asociación de la hiperinsulinemia y el aumento de los niveles de homocisteína pueden reflejar el efecto inhibitorio de la hiperinsulinemia sobre la presencia en el hepatocito de la cistationina sintetasa, como ha sido demostrado en ratas (14).

En conclusión, estas observaciones aportan evidencia de diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de homocisteína entre las pacientes con SOPQ y los sujetos normales, aunque los niveles promedio de homocisteína estuvieron dentro de límites normales. El aumento de las concentraciones de homocisteína está asociado con alteración del perfil lipídico. Estos resultados pueden ser relevantes para entender, parcialmente, el mecanismo subyacente para incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en las pacientes con SOPQ, reconocidas por ser hiperinsulinémicas. Sin embargo, la hiperinsulinemia podría ser responsable de los altos niveles de homocisteína en estas pacientes.

## REFERENCIAS

1. Lobo R, Cannina E. The importance of diagnostic the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-993.
2. Pardo-Palma R. Síndrome de ovarios poliquísticos. En: Hernández G, Febres F, Ayesterán F, Arias E, Córdova L, editores. *Avances en Medicina Materno Infantil*. Caracas: Editorial Ateproca; 1997.p.217-231.
3. Tweedy A. Polycystic ovary syndrome. *J Am Acad Nurse Pract* 2000;12:101-108.
4. Slowey M. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. *South Med J* 2001;94:190-196.
5. Sánchez L, Azziz R. Síndrome de ovario poliquístico,

- evaluación, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000;60(1):47-57.
6. Paoli de Valeri M, Mendoza S, Velázquez E. Terapia esteroidea en el síndrome de ovarios poliquísticos: efectos sobre lípidos, insulina y hormonas sexuales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1993;53:95-101.
  7. Reaven G, Laws A. Insulin resistance, compensatory hiperinsulinemia, and coronary artery disease. *Diabetologia* 1994;37:948-952.
  8. Robinson S, Henderson A, Gelding S, Kiddy K, Johnston D, Franks S. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1996;44:277-284.
  9. Mather K, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000;73:150-156.
  10. Pardo Palma R. Síndrome de ovarios poliquísticos: una disfunción metabólica de alto riesgo cardiovascular. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59(2):117-136.
  11. Dudman N. An alternative view of homocysteine. *Lancet* 1999;354:2072-2074.
  12. Refsum H, Ueland P, Nygaard O, Vollset S. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998;49:31-62.
  13. Giltav E, Hoogeveen E, Elbers J, Gooren L, Asscheman H, Stehouwer C. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998;139:197-198.
  14. McCarty M. Insulin secretion as a potential determinant of homocysteine levels. *Med Hypotheses* 2000;55:454-455.
  15. Adams J, Franks S, Polson D, Mason H, Abdulwaid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: Clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985;ii:1375-1379.
  16. Matsunaga I, Hata T, Kitao M. Ultrasonographic identification of polycystic ovary. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1985;11:227-232.
  17. Hatch R, Rosenfield R, Kim M, Tredway D. Hirsutism: Implications etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830.
  18. Kim M, Kim E, Passen E, Meyer J, Kang C. Cortisol and estradiol; nongenetic factors for hyperhomocysteinemia. *Metabolism* 1997;46:247-249.
  19. Reaven G. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-486.
  20. Deprés J, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais G, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-957.
  21. Ruige J, Assendelft W, Dekker J, Kostense P, Heine R, Bouter L. Insulin and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Circulation* 1998;98:398-404.
  22. Boushey C, Shirley A, Beresford S, Omenn G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intake. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
  23. Graham I, Daly L, Refsum H, Robinson K, Brattstrom L, Ueland P, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-1781.
  24. Croignani P, Nicolosi A. Polycystic ovarian disease: Heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001;7:3-7.
  25. Govind A, Obhrai M, Clayton R. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:38-43.
  26. Gudnason V, Stansbie D, Scott J, Bowron A, Nicaud V, Humphries S. C677T (thermolabile alanine/valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): Its frequency and impact on plasma-homocysteine concentrations in different European populations (EARS group). *Atherosclerosis* 1998;136:347-354.
  27. De Pergola G, Pannaciulli N, Zamboni M, Minenna A, Brocco G, Sciaraffia M, et al. Homocysteine plasma levels are independently associated with insulin resistance in normal weight, overweight and obese premenopausal women. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14:253-258.
  28. Abbasi F, Facchini F, Humphreys M, Reaven G. Plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers are not related to differences in insulin-mediated glucose disposal. *Atherosclerosis* 1999;146:175-178.
  29. Bar-On H, Kidron M, Friedländer Y, Ben-Yehuda A, Selhub J, Rosenberg I, et al. Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia. *J Inter Med* 2000;247:287-294.
  30. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Shiboka J. Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:785-789.
  31. Dahlgren E, Janson P, Johansson S, Lapidus I, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:599-604.
  32. Birdsall M, Farquar C, White H. Association between polycystic ovaries and extent for coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997;126:32-35.
  33. Guzick D, Talbott E, Sutton Tyrrell K, Herzog H, Kuller L, Wolfson S. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: Initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 174:1224-1232.
  34. Talbott E, Clerici A, Berga S, Kuller L, Guzick D,

- Detre K, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: Results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415-422.
35. Tsnadis G, Vartholomatos G, Korkontzelos I, Avgoustatos F, Kakosimos G, Soritiadis A, et al. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. *Hum Reprod* 2002;17:314-319.
  36. Yarali H, Yildirim A, Funda A, Kabakci G, Bükülmez O, Akgül E, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;76:511-516.
  37. Sills E, Genton M, Perloc M, Schattman G, Bralley J, Tucker I. Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:163-168.
  38. Tallova J, Tomandi J, Biekova M, Hill M. Changes in plasma total homocysteine levels during menstrual cycle. *Eur J Clin Invest* 1999;129:1041-1044.
  39. Brattsröm L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hutberg B. Homocysteine and cystine: Determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994;236:633-641.
  40. Kang S, Wong P, Zhou J, Cook H. Total homocysteine in plasma and amniotic fluid of pregnant women. *Metabolism* 1986;35:889-891.
  41. Guttormsen A, Schneede J, Fiskerstrand T, Ueland P, Refsum H. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiols are related to food intake in healthy human subjects. *J Nutr* 1994;124:1934-1941.
  42. Gallistl S, Sudi K, Manges H, Erwa W, Borkenstein M. Insulin is an independent correlate of plasma homocysteine level in obese children and adolescent. *Diabetes Care* 2000;23:1348-1352.
  43. Lupatelli G, Rufini S, Locati E, Lombardini R, Ciuffetti G, Siepi D, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with carotid atherosclerosis. *Angiology* 1999;50:823-830.
  44. Saw S. Homocysteine and atherosclerosis disease. *J Lab Clin Med* 2000;135:16-25.
  45. Baliga B, Reynolds T, Fink L, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes mellitus: Cardiovascular risk factors and effect of treatment with folic acid and pyridoxine. *Endocr Pract* 2000;6:435-441.

Correspondencia a:  
Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av El Milagro  
Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.  
Teléfono: 0414-6190537  
E-mail: sippenbauch@medscape.com

...viene de página 86

**3. Diversificación de la dieta:** Es necesario promover el consumo de alimentos ricos en hierro biodisponible, tales como las carnes rojas, así como de alimentos que favorecen su absorción como las frutas y vegetales ricos en vitaminas A y C. También disminuir el consumo de inhibidores que limitan la absorción del mismo. (Cuadros 3 y 4).

#### Ácido Fólico.

Es una vitamina del complejo B, el folato es la forma en que se presenta esta vitamina de manera natural, en los alimentos. Ácido fólico es la forma sintética, o producida por los laboratorios.

Los folatos son necesarios para el crecimiento y reparación de los tejidos del organismo. Estudios demuestran que la deficiencia de esta vitamina se asocia con anemia, enfermedades cardiovasculares, defectos del tubo neural y otras malformaciones del sistema nervioso central.

Los grupos más vulnerables son las mujeres en edad fértil y las embarazadas, donde los requerimientos aumentan, en virtud de que hay mayor multiplicación celular, igualmente los niños se incluyen dentro de estos grupos por su etapa vital de crecimiento y desarrollo (Cuadro 5).

Es importante destacar que los defectos del tubo neural ocurren durante los días 21 y 27 después de la concepción, cuando muchas veces la mujer desconoce que está embarazada, por lo que debe considerarse la ingesta por parte de las mujeres en edad fértil de algún alimento fortificado con ácido fólico.

Las principales fuentes de ácido fólico se encuentran en los cereales integrales y enriquecidos, asimismo en la leche, carne, huevos y en frutas y hortalizas; el hígado es el más rico en contenido de esta vitamina. (Cuadro 6).

*Continúa en página 94*