

Síndrome de ovario poliquístico, más allá de una afección en la reproducción.

Polycystic ovary syndrome, beyond a reproductive condition.

Julietta Fuentes-Ibarra^a, Jorge Valencia-Ortega^b, Rebeca González-Reynoso^c, Renata Saucedo^d

Abstract:

In 1935, Irving F. Stein and Michael L. Leventhal, medical specialists in gynaecological and obstetrics, published a study about seven cases of women with menstrual disorders, hirsutism, infertility, and with enlarged polycystic ovaries. The syndrome was originally called Stein-Leventhal syndrome and later known as polycystic ovary syndrome (PCOS). This syndrome is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. The aim of this narrative review is to identify the main complications in patients with PCOS during and after reproductive period. According to findings in this review, based on the bibliographic search of articles published in Spanish and English in databases such as PubMed, Google academic and Europe PMC, complications in patients with PCOS can be divided into: short-term complications, such as infertility, miscarriage, preeclampsia and gestational diabetes (GDM), and long-term complications, such as dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus (T2DM), cerebral vascular disease (CVD), obstructive sleep apnea (OSA), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), psychological disorders like depression and endometrial cancer. This highlights the importance of an early diagnosis and treatment for optimal quality of life of patients with PCOS, and for the prevention of complications.

Keywords:

Cerebrovascular disease, hyperandrogenism, infertility, obesity, polycystic ovary syndrome

Resumen:

En 1935 los ginecólogos Irving F. Stein y Michael L. Leventhal publicaron un estudio de siete casos de mujeres con trastornos menstruales, hirsutismo, infertilidad y con ovarios agrandados. Así, se identificó el síndrome de Stein-Leventhal, que a la postre es ampliamente conocido como síndrome de ovario poliquístico (SOP). Este síndrome es la enfermedad endocrina más común en mujeres en edad reproductiva. El objetivo de esta revisión narrativa es identificar las principales complicaciones en pacientes con SOP durante y después de la etapa reproductiva. Según los hallazgos de esta revisión, basados en la búsqueda bibliográfica de artículos publicados en español e inglés en bases de datos como PubMed, Google Academic y Europe PMC, las complicaciones en pacientes con SOP se pueden dividir en: complicaciones a corto plazo, entre las que se encuentran infertilidad, aborto espontáneo, preeclampsia y diabetes gestacional (DMG), y complicaciones a largo plazo como dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad vascular cerebral (EVC), apnea obstructiva del sueño (AOS), enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA), trastornos psicológicos como depresión y cáncer de endometrio. Ante esta situación se requiere brindar un diagnóstico y tratamiento oportunos que mejoren la calidad de vida de las mujeres con SOP y se prevenga el desarrollo de complicaciones.

Palabras Clave:

Enfermedad cerebrovascular, hiperandrogenismo, infertilidad, obesidad, síndrome de ovario poliquístico

^a Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, <https://orcid.org/0000-0003-1273-504X>, Email: 152E45099@egresados.ujat.mx

^b Unidad de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología-Facultad de Química, UNAM, <https://orcid.org/0000-0002-1832-8341>, Email: j.valencia.o@hotmail.com

^c Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, <https://orcid.org/0000-0002-1503-5594>, Email: alexaitzelrebeca@gmail.com

^d Autor de Correspondencia, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, HE, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, <https://orcid.org/0000-0001-5167-6156>, Email: sgrenata@yahoo.com

Introducción

En 1935, durante la reunión de la Asociación Central de Obstetricia y Ginecología en Nueva Orleans, los ginecólogos Irving F. Stein y Michael L. Leventhal presentaron un estudio de siete casos de mujeres con trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad. Mediante laparotomía, se observó que la corteza ovárica de estas pacientes tenía un color blanco nacarado y que los ovarios estaban agrandados de 2 a 4 veces, lo cual correspondía con la presencia de 20 a 100 quistes foliculares de 1 a 1.5 mm. Por esto, los ginecólogos decidieron hacer una resección cuneiforme en ambos ovarios, lo que corrigió el trastorno menstrual y permitió el embarazo en dos de las pacientes. Así, se identificó el síndrome de Stein-Leventhal, que a la postre es ampliamente conocido como síndrome de ovario poliquístico (SOP).^{1, 2} Aunque no existe una definición aceptada globalmente, los Institutos Nacionales de Salud, los criterios de Rotterdam y la Sociedad Europea de Reproducción Humana consideran al SOP como un trastorno endocrino y metabólico en el que intervienen factores genéticos y ambientales, y se caracteriza por la presencia de hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y ovarios con morfología poliquística.^{3, 4, 5}

Epidemiología

El SOP representa la enfermedad endocrina más común en mujeres en edad reproductiva. Se estima una prevalencia a nivel mundial del 5% al 18% y del 50 al 80% en las pacientes con hiperandrogenismo. En México su prevalencia es de 12.8%. La variabilidad en su frecuencia refleja la diferencia en los criterios de diagnóstico, el nivel socioeconómico y el acceso a la atención médica.^{6, 7}

Fisiopatología

La fisiopatología de esta enfermedad es compleja y no se ha dilucidado por completo; no obstante, Stein y Leventhal destacaron la presencia de una disfunción neuroendocrina a nivel hipotalámico-hipofisario que consiste en una aceleración en los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que favorece el aumento de la producción de hormona luteinizante (LH) sobre la hormona foliculoestimulante (FSH) y el subsecuente incremento en la síntesis de andrógenos a nivel de las células de la teca del ovario, los cuales se aromatizan de forma incompleta a estradiol en las células de la granulosa debido al déficit de FSH. Asimismo, hay un inadecuado desarrollo folicular, aumentando el número de folículos en todas las etapas de crecimiento, particularmente los folículos antrales y pre-antrales, encargados de la síntesis de la hormona antimulleriana (AMH), y aunque las concentraciones de FSH se encuentren normales, los

folículos muestran una resistencia a esta hormona. De tal manera que el exceso de andrógenos interfiere en la producción y maduración de los óvulos, dando como resultado una morfología poliquística (Figura 1).⁸

Las concentraciones elevadas de andrógenos estimulan la lipólisis en el tejido adiposo visceral, generando un aumento en la producción de ácidos grasos libres que provocan a su vez resistencia a la insulina (RI), y por consiguiente hiperinsulinemia, la cual actúa sinérgicamente con las concentraciones elevadas de LH a nivel de las células de la teca favoreciendo la producción androgénica ovárica y suprarrenal, debido a un aumento en la actividad de la enzima citocromo p450c17 (enzima de la familia del citocromo P450 clave en la síntesis de andrógenos). La hiperinsulinemia además inhibe la síntesis de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) a nivel hepático, aumentando la proporción de testosterona libre, que corresponde a la fracción biológicamente activa, favoreciendo el desarrollo de hiperandrogenismo.^{8, 9, 10}

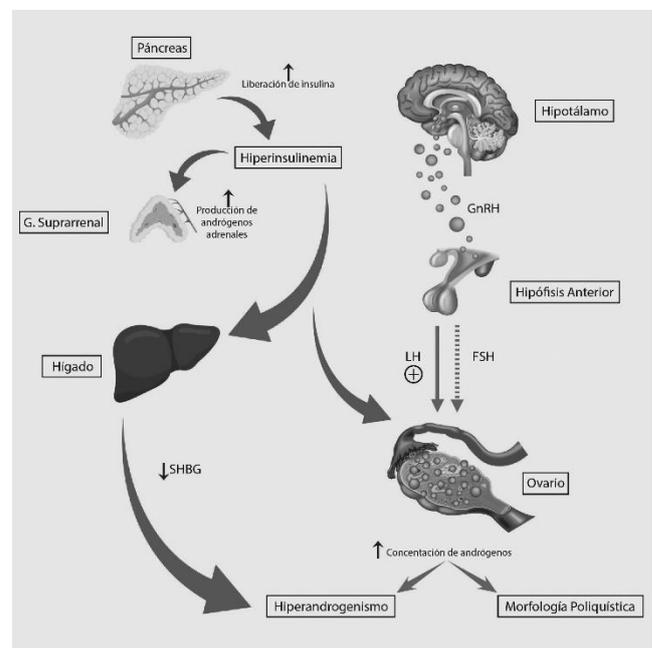


Figura 1. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. El SOP se caracteriza por una disfunción neuroendocrina a nivel hipotalámico-hipofisario. Consulte el texto para mayor detalle. GnRH, Hormona liberadora de gonadotropina. LH, hormona luteinizante; FSH, hormona foliculoestimulante; SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales. Elaboración propia, 2023.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de SOP son: 1) la exposición a un ambiente intrauterino hiperandrogénico, debido a que un mayor nivel de testosterona amniótica influye en el desarrollo del feto y en la adrenarquia y pubarquia prematuras durante la niñez-adolescencia, 2) la obesidad y diabetes, las cuales son entidades asociadas a una hiperinsulinemia, y como se ha mencionado anteriormente, ésta actúa sinérgicamente con LH a nivel de las células de la teca favoreciendo la producción de andrógenos.^{3,11}

Cuadro clínico y diagnóstico

El cuadro clínico es muy variado de acuerdo con la edad de la paciente, puede ir desde alteraciones menstruales como la oligomenorrea y en algunas ocasiones metrorragia. En mujeres que buscan el embarazo, suelen ser diagnosticadas ya que no logran embarazarse o no logran llegar a término. Otra causa de la visita de las mujeres con SOP a consulta médica es el hiperandrogenismo que se presenta principalmente como hirsutismo, acné y alopecia.

Existen diversos criterios para el diagnóstico de SOP, entre los que destacan los señalados en la Tabla 1. Para los miembros de los National Institutes of Health (NIH), quienes fueron los primeros en proponer los criterios diagnósticos, son necesarios el hiperandrogenismo clínico observado como hirsutismo (80%), acné (40%) y alopecia (22%), pero, cuando estos no son claros, se evalúa el hiperandrogenismo bioquímico (niveles elevados de andrógenos en suero como testosterona total, índice de andrógenos libres, testosterona libre calculada, y/o la testosterona biodisponible calculada), así como la oligo-anovulación (menos de ocho ciclos menstruales por año).¹²

En el año 2003, la European Society of Human Reproduction (ESHRE) y la American Society of Reproductive Medicine (ASRM) proponen los criterios de Rotterdam, los cuales comprenden el hiperandrogenismo clínico o bioquímico, la oligo-anovulación e integran un tercer componente, la morfología ovárica poliquística en el ultrasonido (Figura 2). La presencia de por lo menos dos de los tres componentes permite el diagnóstico de SOP.¹²

Finalmente, los criterios AE-PCOS, presentados en el 2006 por la Androgen Excess and PCOS Society, sugieren establecer el diagnóstico con la presencia de hiperandrogenismo junto con disfunción ovulatoria y/o morfología ovárica poliquística. Cabe mencionar que la

manifestación clínica más frecuente de hiperandrogenismo es el hirsutismo y el método empleado para su valoración clínica es la escala de Ferriman-Gallwey, donde una puntuación mayor a 8 es diagnóstica.^{9, 12}

Es de importancia realizar un diagnóstico diferencial para dar un correcto tratamiento y seguimiento a las pacientes, ya que hay patologías como hiperplasia adrenal congénita, tumores virilizantes e hiperprolactinemia, las cuales se pueden confundir con el SOP al compartir características como hirsutismo y trastornos menstruales.¹²

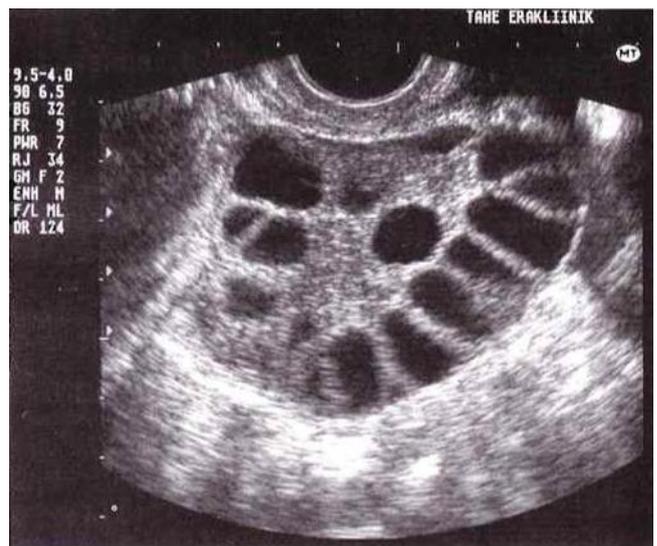


Figura 2. Imagen ultrasonográfica de ovario con apariencia poliquística. Se define según los criterios de Rotterdam como 12 o más folículos en cualquier área del ovario, de 2 a 9 mm de diámetro, y/o un volumen total aumentado (superior a 10 cm³).¹³

Tabla 1. Criterios de diagnóstico para SOP.¹²

| Tabla 1. Criterios de diagnóstico para SOP. | | | |
|---|------------------------------------|-----------------|--|
| Criterios | National Institutes of health 1990 | Rotterdam, 2003 | The Androgen Excess and PCOS Society, 2009 |
| Hiperandrogenismo clínico o bioquímico | ✓ | ✓ | ✓ |
| Oligo-anovulación | ✓ | ✓ | ✓ |
| Ovarios con características poliquísticas | ✗ | ✓ | ✓ |

Tratamiento

El tratamiento del SOP debe ser individualizado en función a las necesidades de cada paciente, orientado a disminuir el impacto psicoemocional de las manifestaciones dermatocutáneas derivadas del hiperandrogenismo como el hirsutismo, el cual se puede tratar con depilación láser,

prevenir la hiperplasia endometrial en pacientes con disfunción ovulatoria grave, incrementar la fertilidad en mujeres con deseo de embarazo, siendo el citrato de clomifeno el tratamiento de primera línea y prevenir o tratar las complicaciones metabólicas. El tratamiento quirúrgico solo se aplica a casos seleccionados, dentro de estos métodos se incluye el drilling ovárico, mismo que estimula la ovulación y la resección cuneiforme de la corteza ovárica para limitar la producción de andrógenos. En general, a las pacientes se les aconseja un estilo de vida saludable y el control del peso corporal como tratamiento inicial. A las mujeres que están por encima del rango de peso saludable, se les recomienda una pérdida de peso del 5-10%, que se puede conseguir mediante un déficit energético del 30% (500-750 kcal/día), o 1200-1500 kcal/día de ingesta total, dependiendo de los requerimientos energéticos individuales. Para el ejercicio, se recomienda un mínimo de 150 minutos por semana de intensidad moderada o 75 minutos por semana de intensidad vigorosa para la prevención del aumento de peso y los beneficios generales para la salud. Para las pacientes que no intentan concebir, se recomienda el tratamiento con píldoras anticonceptivas orales combinadas (estrógeno y progestina) para regular los ciclos, las cuales tienen una acción antiandrogénica. Si no se desean las píldoras anticonceptivas orales combinadas o están contraindicadas, se pueden prescribir progestágenos cíclicos como el acetato de medroxiprogesterona, para regular la menstruación y reducir el riesgo de hiperplasia endometrial en mujeres con oligomenorrea o amenorrea. También se puede prescribir metformina, que mejora la RI, la ovulación, la regulación del ciclo, la salud metabólica, pero no afecta a la hiperinsulinemia, por lo cual se debe complementar con un antagonista de los receptores de andrógenos (normalmente espironolactona o acetato de ciproterona) si es necesario.¹⁴

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos en inglés y español, en bases de datos como PubMed, Google académico y Europe PMC, recabando información sobre las generalidades del SOP, tratamiento y específicamente sobre las complicaciones que sufren estas mujeres. Los artículos fueron valorados críticamente y de forma independiente por dos revisores (JFI y RGR). Las discrepancias entre los evaluadores se resolvieron mediante discusión con un tercer evaluador (JVO). La calidad de la información de las revisiones sistemáticas y metaanálisis se analizó tomando en cuenta las recomendaciones PRISMA. De los 104 artículos potencialmente relevantes se excluyeron 49 y se

incluyeron 56 (reportes de caso, estudios de casos y controles, de cohorte, revisiones bibliográficas simples y sistemáticas, ensayos clínicos y metanálisis). La revisión se llevó a cabo desde agosto a diciembre del 2022.¹⁵

Resultados

En la Tabla 2 se resumen las principales características de los estudios incluidos en esta revisión. De acuerdo con los datos obtenidos, las complicaciones pueden clasificarse en corto y largo plazo (Figura 3).

Complicaciones a corto plazo (etapa fértil)

Infertilidad: considerando los cuatro artículos en los que se analizó la infertilidad, se observó una frecuencia de hasta el 70% en pacientes que estaban diagnosticadas con SOP. Dos de los estudios mencionados coinciden en que el índice de masa corporal (IMC) no está relacionado con dicha complicación, incluso Kousta et al. mencionan que la FSH y testosterona tampoco están implicadas.^{16,17,18}

Aborto: Banu et al., observaron que 40% de las pacientes con SOP tuvieron abortos, mientras que el grupo control tuvo un 12%. De las primeras, el 75% mostraron resistencia a la insulina y el 65% elevadas concentraciones de testosterona, esto en comparación con 16% y 2% respectivamente en el grupo de mujeres sin SOP, con base en esto los autores proponen realizar estudios a gran escala para reducir la probabilidad de pérdida recurrente del embarazo en pacientes con SOP y RI.¹⁹

Diabetes mellitus gestacional (DMG): de acuerdo con los dos artículos consultados, la incidencia de DMG va desde el 11.2% hasta 41.2%, esta variabilidad depende de los criterios que se utilicen para diagnosticar SOP. Cabe señalar que la primera proporción corresponde a un trabajo en el que la población de estudio fueron mujeres con al menos un recién nacido vivo.^{20,16}

Preeclampsia: la frecuencia de trastornos hipertensivos del embarazo es mayor en mujeres con SOP, con una incidencia del 10,8%, donde se incluye la hipertensión gestacional (5,8%) y preeclampsia (4,9%), estas complicaciones se ven influenciadas por el IMC elevado, la nuliparidad y el uso de tratamientos para la fertilidad. Aunado a lo anterior, Roos et al. afirman que al menos el 60.6% de las mujeres con SOP que llevaban tratamiento de reproducción asistida, tenían mayor riesgo de desarrollar este trastorno.^{21,22}

Tabla 2. Características principales en las complicaciones del SOP

| Autores | Objetivo | Diseño | Conclusiones/resultados |
|--------------------------------------|--|---|--|
| Infertilidad | | | |
| Joham AE et al (2015) | Comparar la infertilidad, el uso de tratamientos contra la infertilidad y el IMC. | Cohorte (478 pacientes) | La infertilidad se reportó en el 70% de las mujeres con SOP, siendo 15 veces más frecuente en estas mujeres independientemente del IMC. |
| Kousta E et al (1999) | Definir la prevalencia del SOP en mujeres con infertilidad. | Casos y controles (289 pacientes) | De 98 pacientes con infertilidad anovulatoria, 81 tienen SOP (83%) y 17 pacientes no (17%), independientemente de su IMC, FSH y testosterona. |
| Hart R et al (2015) | Determinar la tasa de ingresos hospitalarios de las mujeres con SOP en la población de Australia Occidental | Cohorte (2,560 pacientes) | La infertilidad fue uno de los diagnósticos de hospitalización más frecuentes entre las mujeres con síndrome de ovario poliquístico en comparación con las mujeres sin el síndrome (40,9 vs 4,6%; p. 001). |
| Aborto | | | |
| Banu J et al. (2014) | Averiguar la pérdida recurrente de embarazos entre las pacientes con SOP. | Casos y controles (100 pacientes) | Pacientes con SOP muestran un 40% de abortos recurrentes, 75% de los abortos se producen en las pacientes con RI y 65.5% en mujeres con niveles elevados de testosterona. |
| Diabetes mellitus gestacional | | | |
| Fougner SL et al. (2021) | Estimar la prevalencia de la DMG en mujeres con SOP utilizando tanto los criterios de diagnóstico anteriores como los nuevos y analizar si el riesgo de complicaciones en el embarazo. | Revisión (722) | De las 706 mujeres clasificadas según los criterios de la OMS de 1999, 200 mujeres (28,3%) tenían DMG. Utilizando los criterios de la OMS de 2013, 289 de 702 mujeres (41,2%) tenían DMG, mientras que 186 de 685 mujeres (27,2%) tenían DMG según los criterios noruegos de 2017. |
| Joham AE et al. (2014) | Evaluar la prevalencia de la disglucemia y el impacto de la obesidad en mujeres jóvenes en edad reproductiva con y sin SOP en una cohorte de base comunitaria. | Transversal anidado en cohorte. (9,145) | De las mujeres encuestadas que indicaron haber tenido uno o más nacidos vivos, el 11,2% de las que tenían el SOP declararon haber tenido DMG, en comparación con el 3,8% de las que no lo tenían (p. 001), independientemente de su IMC. |
| Preeclampsia | | | |
| Schneider D et al (2019) | Examinar la asociación del SOP con la hipertensión inducida por el embarazo en una población. | Cohorte (1795) | Las mujeres con SOP obesas, nulíparas y llevaban un tratamiento de fertilidad tenían mayor incidencia de estados hipertensivos (10,8%) incluida la preeclampsia (4,9%; todas p<0,05). |
| Roos N et al (2011) | Estudiar el riesgo de preeclampsia en mujeres con SOP tomando en cuenta las características maternas y la reproducción asistida. | Cohorte (3787 vs 1191336) | Las mujeres con SOP eran generalmente obesas y llevaban tratamientos de reproducción asistida (60.6% y 13.7% respectivamente), este síndrome se asoció fuertemente con la preeclampsia (OR 1,45, 95%: 1,69 a 2,90) |
| Diabetes mellitus tipo 2 | | | |
| Celik C et al (2013) | Observar la prevalencia de anomalías de la glucosa en pacientes con SOP. | Transversal (252 pacientes) | La prevalencia de trastornos de la glucosa en mujeres con SOP fue de 16.3% (IGT 14.3 y DM2 2%) influyendo el IMC, insulina y glucosa elevados. |
| Ollila MM et al. (2017) | Proporcionar un estudio de seguimiento prospectivo, basado en la población para abordar el desarrollo de las alteraciones en el SOP. | Cohorte (279 pacientes) | El SOP e IMC a la edad de 46 años como parámetros separados, mostró que ambos seguían estando asociados de forma independiente con la DM2 (SOP: OR = 2,2 [1,2-4,0] y el IMC: OR = 1,18 [1.1-1.2]). |
| Talbott EO et al (2007) | Evaluar la incidencia y el riesgo de DM2 en mujeres con SOP. | Casos y controles (149) | Aproximadamente el 15-35.6% de todos los casos de diabetes en mujeres blancas se |

| | | | |
|---|---|--|---|
| | | vs 166 pacientes) | atribuye al SOP, influyendo el IMC e incluso la edad. |
| Dislipidemia | | | |
| Rocha MP et al. (2011) | Investigar la incidencia, el patrón y los predictores de la dislipidemia en mujeres con SOP y el impacto del IMC. | Casos y controles (142 vs 31 pacientes) | La incidencia de dislipidemia en el grupo SOP fue el doble que en el grupo control (76,1% frente al 32,25%). La anomalía más frecuente fueron los triglicéridos elevados (28,3%). |
| El-Mazny A et al (2010) | Investigar la asociación de la RI con la dislipidemia y el síndrome metabólico en mujeres con SOP. | Transversal (50 pacientes) | En el grupo con RI (29), los niveles disminuidos de HDL representaron el 75.9% y los niveles de hipertrigliceridemia fueron de 65%, además, el IMC en el grupo con RI era mayor (29.4 ± 3.5) |
| Enfermedad de hígado graso no alcohólica | | | |
| Kumarendran B et al. (2018) | Investigar de forma exhaustiva el exceso de incidencia de EHGNA en pacientes con SOP, evaluar si el exceso de riesgo era independiente de su estado de IMC. | Cohorte retrospectivo (63,120 pacientes) | Las mujeres con SOP tienen riesgo incrementado de EHGNA relacionado con el incremento del IMC, la incidencia de esta complicación fue de 9.2 por cada 10,000 mujeres por año, independientemente de su peso aunque las mujeres con un IMC mayor a 30 kg/m ² tienen hasta 14 veces más probabilidad de padecerlo. |
| Vassilatou E et al (2010) | Investigar la presencia de EHGNA y evaluar los factores asociados a esta condición en pacientes con SOP. | Transversal (57 pacientes) | Las pacientes con SOP tienen una mayor prevalencia de esteatosis hepática (36.8%), niveles anormales de aminotransferasa sérica (40 UI/l(22.8%)) y compartían características como IMC e ICC alto y edad avanzada. |
| Brzozowska MM et al (2009) | Determinar si hay asociación entre el SOP y EHGNA | Transversal (14 pacientes) | El 71% de las pacientes con SOP presentaba EHGNA, además estas mujeres tenían un IMC e índice de cintura cadera elevado. |
| Apnea obstructiva del sueño | | | |
| Lin TY et al (2017) | Relacionar los riesgos que tienen las mujeres con SOP para desarrollar AOS y sus comorbilidades. | Cohorte (4595 vs 4595 pacientes) | Se encontró que las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de padecer AOS, (1.71 por cada 1000 personas por año), la obesidad y los trastornos metabólicos se encontraban asociados. |
| Kumarendran B et al. (2019) | Evaluar el riesgo de AOS en mujeres con y sin SOP y examinar el papel de la obesidad en los resultados observados | Cohorte retrospectivo (76,978 vs 143,077 pacientes) | La incidencia de AOS fue significativamente mayor en las mujeres con SOP vs los controles (8,1 vs 3,3 por cada 10 000 personas, a un año de seguimiento, independientemente de su peso. |
| Enfermedad vascular cerebral | | | |
| Barr EL et al (2007) | Enfatizar la fuerte relación entre el metabolismo anormal de la glucosa y la mortalidad debido a ECV. | Cohorte (10,428 pacientes) | Las pacientes con SOP tienen un mayor riesgo de ECV, dado que hasta el 65% de las muertes por ECV se producen en personas con IGT, IFG y DM2, y estos son más frecuentes en pacientes con SOP. |
| Glintborg D et al. (2018) | Investigar el riesgo de desarrollar ECV en mujeres con SOP y los posibles efectos de la obesidad. | Estudio basado en registros (19,277 vs 52,799 pacientes) | Las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de ECV en comparación con los controles, 22,6 vs 13,2 por cada 1.000 pacientes al año, respectivamente. |
| Cáncer de endometrio | | | |
| Jia X et al. (2020) | Discutir las características clinicopatológicas del cáncer de endometrio en mujeres jóvenes con SOP. | Reporte de caso (9 pacientes) | De las 299 pacientes, 9 tenían SOP. 6 pacientes estaban clasificadas como obesas (66.7%), El adenocarcinoma endometriode fue el subtipo histopatológico más común observado (8 casos, 88,9%). |
| Shen C et al. (2015) | Explorar la relación entre el síndrome de ovario poliquístico y el posterior | Cohorte retrospectivo | El riesgo para desarrollar cáncer de útero durante el periodo de seguimiento fue 8,42 veces (CI del 95%: 1,62-43,89) mayor para las |

| | | | |
|---------------------------|--|------------------------------------|---|
| | desarrollo de cánceres ginecológicos. | (3566 vs 14264 pacientes) | pacientes con SOP que para las pacientes de control. |
| Daño psicológico | | | |
| Damone A et al (2019) | Estudiar la depresión, ansiedad y estrés en mujeres con SOP y sin SOP. | Cohorte (8,612 pacientes) | Las mujeres con SOP reportaron una prevalencia mayor de depresión (27.3% vs 18.8%) y síntomas de ansiedad (50% vs 39.2%). Aun después de ajustar su IMC, infertilidad y los factores sociodemográficos, seguían con una tendencia mayor a la depresión y ansiedad. |
| Chaudhari AP et al (2018) | Analizar la epidemiología de la depresión en el SOP y los posibles factores causantes. | Estudio transversal (70 pacientes) | La ansiedad y depresión son más frecuentes en mujeres con SOP, con tasas del 38.6% y 25.7% respectivamente. La infertilidad y alopecia fueron asociadas con la ansiedad mientras que el acné con la depresión, el hirsutismo se asocia con una menor calidad psicológica. |

Fuente: Elaboración propia, 2023.

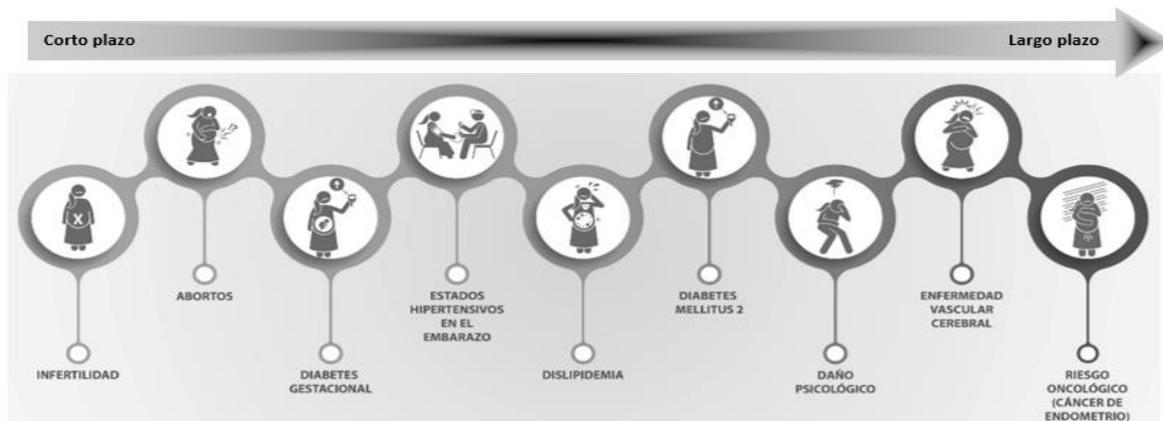


Figura 3. Complicaciones a corto y largo plazo en el SOP. Elaboración propia, 2023.

Complicaciones a largo plazo (adultez)

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2): se pudo observar que la prevalencia de trastornos asociados a la glucosa en el SOP fue del 16.3%, incluidos intolerancia a la glucosa (IGT) y DM2, en las cuales influye el IMC. Por otro lado, Ollila et al., demostraron que el SOP e IMC son parámetros asociados con DM2, pero Talbott et al. añaden que además del IMC, la edad de las pacientes está vinculada con el desarrollo de esta patología.^{23, 24, 25}

Dislipidemia: Ambos artículos seleccionados muestran que la incidencia de las dislipidemias en el SOP es de hasta 76.1%, con anomalías como triglicéridos elevados y lipoproteína de alta densidad (HDL) disminuidos, los cuales muestran una marcada correlación con RI.^{26, 27}

Enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA): de los dos artículos consultados, el incremento del IMC es el factor principal asociado con la HGNA en mujeres con

SOP, con un riesgo de 2.5 veces mayor en comparación a mujeres sanas. Interesantemente, Wang et al., observaron que la premenopausia también se asocia con el desarrollo de HGNA.^{28, 29, 30}

Apnea obstructiva del sueño (AOS): Kumarendran B et al. demostraron que la AOS es más común en mujeres con SOP, con una tasa de 8,1 por cada 10000 personas, independientemente de su peso, mientras que Lin et al. reportan una tasa de 1.71 por cada 1000 mujeres y, en contraste, observaron un mayor riesgo en pacientes con obesidad y los trastornos metabólicos.^{31, 32}

Enfermedad cerebral vascular (ECV): es importante mencionar que el 65% de las muertes por ECV se producen en personas con IGT y DM2, los cuales están relacionados con SOP, por ende, las mujeres con este síndrome tienen mayor riesgo de sufrir ECV (22,6 por cada 1000 pacientes al año) en comparación con mujeres sin SOP.^{33, 34}

Cáncer de endometrio: de acuerdo con Shen et al., el riesgo para desarrollar cáncer de endometrio es 8,42% más elevado en mujeres con SOP. Jia X et al. afirman que, en mujeres obesas con SOP, el subtipo de cáncer más frecuente es el carcinoma endometrioide.^{35, 36}

Daño psicológico: las mujeres con SOP muestran depresión (27.3%) y ansiedad (50%), independientemente de su peso, infertilidad y factores relacionados al mismo SOP; no obstante, Chaudhari et al. mencionan que sí hay factores que se asocian con la ansiedad como la alopecia e infertilidad, y el hirsutismo con la depresión.^{37, 38}

Discusión

Las complicaciones del SOP se clasifican en aquellas a corto y largo plazo. Dentro de las primeras se ubican la infertilidad, el aborto, la diabetes gestacional y preeclampsia, mientras que a largo plazo se encuentran la dislipidemia, la diabetes mellitus tipo 2, el daño psicológico, la enfermedad vascular cerebral y el cáncer de endometrio. La infertilidad es muy común y, aunque la fisiopatología de las complicaciones del embarazo en estas mujeres no se conoce del todo, puede estar directamente relacionada con características asociadas al mismo síndrome, como el hiperandrogenismo, obesidad, la RI e inflamación. Respecto a esto último, se sabe que el SOP se asocia con mayores concentraciones de factor de necrosis tumoral (TNF- α), proteína C reactiva (PCR) e interleucina-6 (IL-6), manteniendo un estado inflamatorio sistémico en estas pacientes que afectan la función ovárica, la maduración folicular, la calidad de los ovocitos y la receptividad del endometrio. Esto hace sentido con el hecho de que la disminución del peso corporal permite el embarazo.^{39, 40, 41}

Una vez que la mujer con SOP logra el embarazo, el primer obstáculo que puede enfrentar es la pérdida temprana del producto. Se sugiere que la hipersecreción de LH, el hiperandrogenismo, la hiperinsulinemia, la obesidad, y la RI pueden dar lugar a un trastorno de la función ovárica y endometrial, favoreciendo la pérdida temprana del embarazo. La RI e hiperinsulinemia aumentan la secreción de andrógenos lo que puede provocar displasia folicular y dar lugar a óvulos de baja calidad, además, el hiperandrogenismo y la RI podrían inducir daños mediados por el desequilibrio entre las respuestas al estrés oxidativo y antioxidante en el útero grávido, lo cual se asocia con un alto riesgo de aborto.^{42, 43, 44}

Conforme avanza el embarazo, la mujer con SOP es propensa a la DMG, ya que diversos factores de riesgo característicos del síndrome se relacionan a esta

complicación, principalmente la obesidad, el IMC elevado, la RI, así como la etnia e incluso la edad materna. El mecanismo del desarrollo de esta enfermedad aún no está claro, pero se sugiere que los niveles elevados de adipocinas y marcadores inflamatorios, así como el estrés oxidativo podrían exacerbar la RI.^{45, 46}

Una de las principales complicaciones en el embarazo es la preeclampsia. Este trastorno se asocia con desórdenes endocrinológicos, la obesidad, la RI e inflamación, características que pueden presentar las mujeres con SOP.^{47, 48}

Pasando a las complicaciones a largo plazo, una de las más comunes es la dislipidemia, ya que las pacientes con SOP pueden presentar bajas concentraciones de HDL. Se sugiere que la disminución de los niveles de HDL resulta de la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo, los cuales aumentan la actividad de la lipasa hepática, catabolizando los lípidos de las HDL. Por su parte, las concentraciones elevadas de LDL suele relacionarse con el fenotipo de SOP y los niveles de andrógenos, que afecta la calidad de las LDL de manera que es frecuente encontrar partículas más pequeñas y densas, que son más aterogénicas. Finalmente, los niveles elevados de colesterol total están relacionados a la acumulación de grasa visceral, el hiperandrogenismo, la RI e incluso los antecedentes familiares.⁴⁹

En cuanto al SOP y la DM2, son patologías que comparten ciertas características clínicas, bioquímicas y metabólicas, como la obesidad, la cual se asocia a un mayor tamaño de adipocitos maduros y a la resistencia a los efectos antilipolíticos de la insulina, lo que conduce a un aumento de los ácidos grasos libres en el plasma, estimulando la gluconeogénesis y dando lugar a una resistencia a la insulina hepática y muscular. En ambas patologías también se puede observar RI, lo que obliga a las células β pancreáticas a liberar grandes cantidades de esta hormona para mantener la euglucemia. Este estado de estrés pancreático crónico se manifiesta inicialmente como IGT o alteración de la glucosa en ayunas (IFG) y culmina como DM2.^{50, 51}

La HGNA es una complicación recurrente del SOP. Esto se debe a que el hiperandrogenismo afecta el metabolismo lipídico hepático, la apoptosis, el desequilibrio de la autofagia, el metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada y la inflamación. Es importante destacar que las pacientes con SOP que presentan hiperandrogenismo tienen un aumento de glicerofosfolípidos circulantes, recientemente

identificados como potenciales biomarcadores de HGNA.^{52, 53}

La AOS y el SOP tiene en común factores como la obesidad, la cual contribuye a una mayor deposición de grasa parafaríngea que provoca un estrechamiento de las vías respiratorias superiores y la disminución de la distensibilidad torácica, a la vez que reduce la capacidad residual funcional debido a la deposición de grasa en el abdomen y en la caja torácica, así como alteraciones de los mecanismos de compensación neural y del sistema de control respiratorio. Por otra parte, los niveles elevados de andrógenos pueden predisponer al desarrollo de la AOS, al aumentar la deposición de tejido blando en la faringe y tener efectos sobre el mecanismo de control ventilatorio, influyendo así en la permeabilidad de la faringe y haciéndola más colapsable durante el sueño, además que perjudica la estabilidad de las vías respiratorias superiores y el impulso ventilatorio. En estudios con animales y humanos se ha demostrado que la insulina aumenta el flujo simpático, lo que puede afectar a la arquitectura del sueño y aumentar el riesgo de trastornos respiratorios y somnolencia diurna.^{54, 55}

Otra de las complicaciones a largo plazo es la depresión. Su patogénesis está asociada con la alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y a la disminución del nivel de neurotransmisores como dopamina y acetilcolina (aCh). En el SOP, los neurotransmisores estimulantes de la GnRH y la LH como el glutamato están aumentados, mientras que los inhibidores como la 5-HT, dopamina, GABA y aCh están disminuidos. Esto último puede negativizar la función del eje HHA y conducir a la depresión. Es importante mencionar que no es el único factor, pues también pueden influir las manifestaciones del SOP, como la obesidad y el hirsutismo, causando ansiedad, vergüenza y timidez. Las manifestaciones cutáneas del HA e infertilidad también son factores que promueven la aparición de estas complicaciones.⁵⁶

Las mujeres con SOP presentan una mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos que pueden desencadenar un ECV, como la dislipidemia, DM2 y obesidad, también de factores de riesgo no clásicos como PCR, homocisteína, y el TNF- α . Además, la calcificación de las arterias coronarias y el grosor de la íntima-media carotídea, marcadores importantes para el desarrollo de ECV, se han encontrado elevados en las mujeres con este síndrome.^{14, 57}

Por último, una de las complicaciones más importantes y con mayor mortalidad es el cáncer de endometrio. De igual forma, está asociado a las diferentes características

del síndrome, como la obesidad la cual se caracteriza por elevadas concentraciones de estrógenos, y la exposición prolongada a estas hormonas da lugar a la hiperplasia endometrial y por consiguiente al cáncer de endometrio. Por esto, es recomendable realizar un ultrasonido transvaginal para evaluar el grosor del endometrio.^{35, 14}

Con base en esto, es evidente la importancia de un correcto manejo de la enfermedad que permita alcanzar el bienestar físico y psicológico de las pacientes.

Conclusión

El SOP es la enfermedad endocrina más común en mujeres en edad reproductiva y predispone al desarrollo de complicaciones a corto plazo tales como infertilidad, aborto, diabetes gestacional y preeclampsia. Además, le confiere a la mujer un mayor riesgo de dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, daño psicológico, enfermedad vascular cerebral y cáncer de endometrio. Por ello se requiere brindar un diagnóstico y tratamiento oportunos que mejoren la calidad de vida de las mujeres y se prevenga el desarrollo de complicaciones.

Referencias

- [1] Zárate-Treviño A, Hernández-Valencia M, Morán C, Manuel L, Saucedo R. Conveniencia clínica de redefinir al síndrome de poliquistosis ovárica (Stein-Leventhal). *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82(4):246–251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881358/>
- [2] Jácome Roca A. Stein, Leventhal y el síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev.ACE.* 2018;5(4):46-47. <https://doi.org/10.53853/encr.5.4.454>
- [3] Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2):359-367. <https://doi.org/10.17219/acem/59380>
- [4] Aversa A, La Vignera S, Rago R, Gambineri A, Nappi RE, Calogero AE. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>
- [5] Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Sep;10(9):668-680. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2)
- [6] Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):261-271. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_95_18
- [7] Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(4):274-280. <https://doi.org/10.1159/000277640>
- [8] Winnykamien I, Dalibón A, Knoblovits P. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev Hosp Ital.* 2017;37(1):10-20. https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_att_achs/47/documentos/31087_10-20-Winnykamien-D.pdf
- [9] Islam H, Masud J, Islam YN, Haque FKM. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. *Womens Health (Lond).* 2022;18: 17455057221117966. <https://doi.org/10.1177/17455057221117966>

- [10] Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321-336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>
- [11] Concha CF, Sir PT, Recabarren SE, Pérez BF. Epigenética del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Med Chil.* 2017;145(7):907-915. <https://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000700907>
- [12] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e157-e171. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002656>
- [13] Arrue E, Ávila D, Brin J. Síndrome de Ovarios Poliúísticos: Conceptos Actuales. *Rev Med Cient.* 2010;18(2). <https://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/125>
- [14] Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2015;7:745-763. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S70314>
- [15] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol.* 2021;134:103-112. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.003>
- [16] Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):E447-E452. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2007>
- [17] Kousta E, White DM, Cela E, McCarthy MI, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2720-2723. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.11.2720>
- [18] Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):911-919. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3886>
- [19] Banu J, Fatima P, Sultana P, Chowdhury MA, Begum N, Anwary SA. Association of infertile patients having polycystic ovarian syndrome with recurrent miscarriage. *Mymensingh Med J.* 2014;23(4):770-773. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25481599/>
- [20] Fougner SL, Vanky E, Løvvik TS, Carlsen SM. No impact of gestational diabetes mellitus on pregnancy complications in women with PCOS, regardless of GDM criteria used. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254895>
- [21] Schneider D, Gonzalez JR, Yamamoto M, Yang J, Lo JC. The Association of Polycystic Ovary Syndrome and Gestational Hypertensive Disorders in a Diverse Community-Based Cohort. *J Pregnancy.* 2019; 2019:9847057. <https://doi.org/10.1155/2019/9847057>
- [22] Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ.* 2011;343:d6309. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6309>
- [23] Celik C, Abali R, Bastu E, Tasdemir N, Tasdemir UG, Gul A. Assessment of impaired glucose tolerance prevalence with hemoglobin A1c and oral glucose tolerance test in 252 Turkish women with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study. *Hum Reprod.* 2013;28(4):1062-1068. <https://doi.org/10.1093/humrep/det002>
- [24] Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, Ruokonen A. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2017;32(2):423-431. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew329>
- [25] Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Kip KE, Xu X, Orchard TJ. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): a significant contributor to the overall burden of type 2 diabetes in women. *J Womens Health (Larchmt).* 2007;16(2):191-197. <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.0098>
- [26] Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR, Hayashida SA, Curi DD, da Fonseca AM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(10):814-819. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.508852>
- [27] El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, El-Mazny A. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(3):239-241. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.01.014>
- [28] Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med.* 2018;15(3):e1002542. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002542>
- [29] Vassilatou E, Lafoyianni S, Vryonidou A, Ioannidis D, Kosma L, Katsoulis K. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010;25(1):212-220. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep380>
- [30] Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(2):243-247. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05740.x>
- [31] Lin TY, Lin PY, Su TP, Li CT, Lin WC, Chang WH. Risk of developing obstructive sleep apnea among women with polycystic ovarian syndrome: a nationwide longitudinal follow-up study. *Sleep Med.* 2017;36:165-169. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.12.029>
- [32] Kumarendran B, Sumilo D, O'Reilly MW, Toulis KA, Gokhale KM, Wijeyaratne CN. Increased risk of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):265-272. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0693>
- [33] Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation.* 2007; 116(2):151-157. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685628>
- [34] Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0680-5>
- [35] Jia X, Yang L, Xu P, Li N, Chen C, Wang H. Endometrial cancer combined with polycystic ovary syndrome in 9 women under 40-years old: A case report. *Biomed Rep.* 2020;13(5):50. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1357>
- [36] Shen CC, Yang AC, Hung JH, Hu LY, Tsai SJ. A nationwide population-based retrospective cohort study of the risk of uterine, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome. *Oncologist.* 2015; 20(1):45-49. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0311>
- [37] Damone AL, Joham AE, Loxton D, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychol Med.* 2019; 49(9):1510-1520. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002076>
- [38] Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. Anxiety, Depression, and Quality of Life in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Indian J Psychol Med.* 2018; 40(3):239-246. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_561_17

- [39] de Wilde MA, Lamain-de Ruiters M, Veltman-Verhulst SM, Kwee A, Laven JS, Lambalk CB. Increased rates of complications in singleton pregnancies of women previously diagnosed with polycystic ovary syndrome predominantly in the hyperandrogenic phenotype. *Fertil Steril*. 2017;108(2):333-340. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.015>
- [40] Louwers YV, Laven JSE. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. *Ther Adv Reprod Health*. 2020;14:2633494120911038. <https://doi.org/10.1177/2633494120911038>
- [41] Velez LM, Seldin M, Motta AB. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome. *Biol Reprod*. 2021;104(6):1205-1217. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaob050>
- [42] Ali A, Zaitoun M, Mohammed R, Ibrahim S. Correlation of Polycystic Ovary Syndrome and Recurrent Miscarriage. *Egypt J Hosp Med*. 2022;86(1):408-412. <http://doi.org/10.21608/ejhm.2022.212850>
- [43] Bellver J, Rodríguez-Tabernero L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(1):25-39. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1047-7>
- [44] Chen Y, Guo J, Zhang Q, Zhang C. Insulin Resistance is a Risk Factor for Early Miscarriage and Macrosomia in Patients With Polycystic Ovary Syndrome From the First Embryo Transfer Cycle: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:853473. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.853473>
- [45] Yan Q, Qiu D, Liu X, Xing Q, Liu R, Hu Y. The incidence of gestational diabetes mellitus among women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):370. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04690-3>
- [46] Choudhury AA, Devi Rajeswari V. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. *Biomed Pharmacother*. 2021;143:112183. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112183>
- [47] Zhou S, Ji Y, Wang H. The risk factors of gestational hypertension in patients with polycystic ovary syndrome: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):336. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03808-3>
- [48] Rantakallio JSS, Nevalainen JE, West SI, Ollila MM, Puukka K, Bloigu AH. Association of Self-Reported Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Weight Gain From Adolescence to Adulthood With Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Community-Based Approach. *Hypertension*. 2021;77(3):1010-1019. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15702>
- [49] Atil E, Hestiantoro A, Riayati O, Febri RR, Muna N. Inflammatory markers in lean Polycystic Ovary Syndrome subjects are not associated with the spectrum of dyslipidemia. *MOG*. 2022;30(2):66-71. <https://doi.org/10.20473/mog.V30I2022.66-71>
- [50] Glinborg D, Kolster ND, Ravn P, Andersen MS. Prospective Risk of Type 2 Diabetes in Normal Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Biomedicines*. 2022;10(6):1455. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061455>
- [51] Liao WT, Huang JY, Lee MT, Yang YC, Wu CC. Higher risk of type 2 diabetes in young women with polycystic ovary syndrome: A 10-year retrospective cohort study. *World J Diabetes*. 2022;13(3):240-250. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i3.240>
- [52] Wang D, He B. Current Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:1281-1291. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S362424>
- [53] Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002542. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002542>
- [54] Helvaci N, Karabulut E, Demir AU, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocr Connect*. 2017;6(7):437-445. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0129>
- [55] Fernandez RC, Moore VM, Van Ryswyk EM, Varcoe TJ, Rodgers RJ, March WA. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:45-64. <https://doi.org/10.2147/NSS.S127475>
- [56] Xing L, Xu J, Wei Y, Chen Y, Zhuang H, Tang W. Depression in polycystic ovary syndrome: Focusing on pathogenesis and treatment. *Front Psychiatry*. 2022;13:1001484. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1001484>
- [57] Facio-Lince García A, Pérez-Palacio MI, Molina-Valencia JL, Martínez-Sánchez LM. Síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas: más allá del exceso de andrógenos. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2015;80(6):515-519. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262015000600013>