
Síndrome metabólico

Segunda parte

METABOLIC SYNDROME
SECOND PART

Isaac Crespo R.¹; Odórico Iván Belzusarri P.²; Aldo Stucchi G.³

Esteatohepatitis no alcohólica

La esteatohepatitis no alcohólica es una lesión de la que cada vez se tiene más constancia de su incidencia, y que puede ser definida como una lesión hepática similar a la producida por el alcohol en individuos que consumen dosis menores a 200g por semana^{59,60}. Lesiones similares a hepatitis alcohólica pueden encontrarse en sujetos en quienes la exposición al alcohol puede ser descartada⁶¹.

A esta lesión Thaler⁶² la denominó “hepatitis grasa” (efettleberhepatitis, steatotische hepatitis). Años más tarde, en 1980, Ludwig y col⁶³, la describieron como “esteatohepatitis no alcohólica” (EHNA). Aunque los primeros casos se describieron en pacientes sometidos a derivación yeyuno-ileal por obesidad patológica y en sujetos diabéticos y obesos, posteriormente se han sumado otras situaciones.

Las manifestaciones clínicas de esta entidad son habitualmente inespecíficas. El estado general suele ser bastante bueno^{64, 65, 66}. Por otro lado, los signos de descompensación hepatocelular son variables de una serie a otra (10 al 50%). Es habitual un discreto dolor en el hipocondrio derecho. También ha sido descrita la asociación con acantosis nigricans en niños con EHNA^{67, 68}. En el 85% de los pacientes se encuentra hepatomegalia siendo el hallazgo más frecuente y en el 12% puede encontrarse esplenomegalia.

En la EHNA que sigue a la anastomosis yeyuno-ileal puede aparecer un síndrome de insuficiencia hepatocelular grave con hepatomegalia dolorosa, encefalopatía, tasas elevadas de amoníaco sérico, ascitis e ictericia. Este curso desfavorable puede aparecer en el 7% de los pacientes⁶⁹.

El diagnóstico de EHNA es histológico^{70,65}, y sobre estas bases asienta también la sospecha del origen etílico de las lesiones⁷¹. El parentesco estructural entre ambas enfermedades es tan grande que habitualmente se pueden considerar que ambas lesiones son indiferenciables. En efecto, la colagenización sinu-

soidal que existe en los casos de hepatopatía alcohólica, se halla también en el 85% de la (EHNA)^{70,71}. Los infiltrados por polimorfonucleares, que se encuentran prácticamente en todos los casos de hepatopatía alcohólica, también se ven en el 70% de las EHNA cuando los infiltrados son portales y en el 95% cuando son lobulillares⁷². La siderosis hepatocelular es más frecuente en la etiología alcohólica, mitocondrias gigantes, degeneración hidrópica hepatocelular, colestasis y necrosis erosivas es similar en ambos grupos de sujetos por lo que su valor diagnóstico diferencial es prácticamente nulo⁷¹.

Acantosis nigricans

En el año 1976, Kahn y col.²² comunicaron un estudio de pacientes con resistencia a la insulina y *Acantosis nigricans*, quienes mostraron dos anomalías: la del receptor, tipo A, y anticuerpos antireceptor de insulina, denominados tipo B. Un estudio posterior mostró una tercera variedad tipo C, que se caracterizaba por hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y *Acantosis nigricans* (HAIRAN).

El reconocimiento de la importante asociación del hiperandrogenismo con la hiperinsulinemia condujo a la hipótesis que la insulina podría mediar la síntesis de andrógenos ováricos. Smith²³ demostró la elevación de androstenediona, testosterona y DHT en mujeres con resistencia a la insulina. Además, la elevación de los andrógenos tenía una correlación positiva a la insulina en la carga de glucosa (Ver Figuras N° 5 y 6).

Las mujeres con resistencia insulínica severa, asociada a la *Acantosis nigricans* en los síndromes de tipo A y B, frecuentemente presentan signos de hiperandrogenismo. Estas pacientes son sumamente raras. Pero, resistencia insulínica, hiperinsulinemia y obesidad son comunes en mujeres con ovarios poliquísticos. La variedad, mucho más frecuente, de resistencia insulínica menos severa ha sido llamada tipo C o síndrome de HAIRAN²⁴.

1 Ph.D., M.D., Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima – Perú.

2 M.D., Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima – Perú.

3 M.D., Unidad de Metabolismo del Instituto de Endocrinología y Metabolismo. Lima – Perú.

Figura N° 5
Placas parduscas, aterciopeladas e hiperpigmentadas
ubicadas sobre las articulaciones
metacarpofalángicas de las manos.



Figura N° 6
Acanthosis nigricans en el pezón y dos clásicas imágenes
de la hiperpigmentación aterciopelada en la axila.



La disminución de la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia con metformina en mujeres con ovarios poliquísticos disminuye el hiperandrogenismo y tiende a normalizar la ovulación y la menstruación, aumentando la fertilidad.

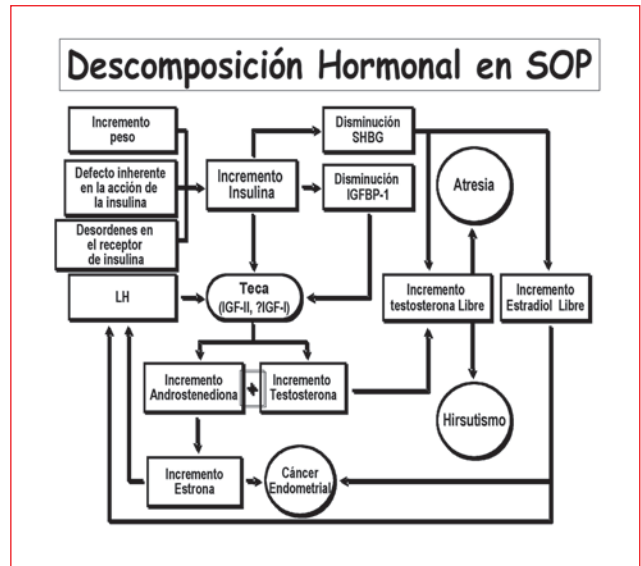
Las pacientes con ovarios poliquísticos tienen resistencia insulínica en la misma magnitud que la que se ve en la diabetes mellitus tipo 2. La hiperinsulinemia resultante parecería aumentar la secreción de andrógenos en estos ovarios poliquísticos, tal vez por estimulación de receptores IGF-1^{25, 26}. La resistencia insulínica de mujeres con ovarios poliquísticos es empeorada por la obesidad (asociada en un 50%) y por la lipodistribución androide, que frecuentemente presentan. Las pacientes con ovarios poliquísticos y con peso normal presentan diferencias significativas en niveles de la hormona luteinizante (LH), Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), testosterona libre e insulinemia, existiendo una correlación positiva entre el peso y la testosterona libre y una correlación negativa con la SHBG^{27, 28}.

No todas las mujeres con hiperinsulinemia desarrollan el síndrome de ovario poliquístico (SOP), por la misma razón que no todas las personas con resistencia insulínica e hiperinsulinismo terminan con diabetes mellitus tipo 2 ó hipertensión arterial. Se necesita por lo menos dos factores patogénicos: La hiperinsulinemia y una predisposición especial de los ovarios para responder a la hiperinsulinemia con un aumento de la secreción de andrógenos y los cambios quísticos del ovario. Esta predisposición al ovario poliquístico varía mucho de persona a persona. Hay mujeres que sin hiperinsulinemia podrían llegar al ovario poliquístico; otras requieren una hiperinsulinemia moderada, como las mujeres con el síndrome de resistencia insulínica tipo C; y, finalmente, cuando se dan niveles extremos de hiperinsulinemia (como en los síndromes de resistencia insulínica, asociados con *Acanthosis nigricans* tipo A y B), la gran mayoría de mujeres presentan hiperandrogenismo.

Varios estudios sugieren que una gran mayoría de mujeres delgadas con HAIRAN son normosensitivas a la insulina y tienen niveles de insulina y lipoproteínas normales^{27, 28, 29, 30}. Finalmente, exceptuando el fenotipo HAIRAN, tiene una sensibilidad a la insulina y disturbios de lípidos con SOP, y esto podría estar relacionado a una distribución abdominal grasa^{27, 28, 29, 31}

No todas las mujeres con SOP reaccionan igualmente a agentes que controlan el ovario. Así, mujeres con ovario poliquístico y sobrepeso, su respuesta a tratamientos con anticonceptivos orales, presentan alteraciones a la tolerancia de los carbohidratos (Figura N° 7).

Figura N° 7
Utilidad clínica de reconocer la resistencia a la insulina



Es importante reconocer el síndrome de resistencia a la insulina (SRI) lo que a menudo se está denominando enfermedad de la civilización occidental. El predominio de estas enfermedades se encuentra incrementado con la asociación de la epidemia de obesidad en países desarrollados.

Obesidad

Alrededor del 30% a 50% de las mujeres con SOP son obesas^{32, 33}. La obesidad estaba presente en casi todas las pacientes originalmente descritas por Stein y Leventhal en 1935³⁴. Las mujeres con SOP suelen tener un patrón “androide” de obesidad, que indica un aumento relativo de la adiposidad visceral. El hallazgo de un aumento de la proporción cintura a cadera u otras medidas más sofisticadas con imágenes de la distribución de la grasa corporal pueden servir como medida sustituta del aumento de los depósitos viscerales de grasa. Este patrón de distribución de la grasa corporal se ha asociado a niveles elevados de andrógenos así como con anomalías en la tolerancia a la glucosa, la secreción de insulina y los perfiles de las lipoproteínas^{35, 36}

Si bien la obesidad contribuye a la resistencia a la insulina (RI) en el SOP, la magnitud de la resistencia a la insulina excede a aquella que sería posible predecir en base a la masa corporal total o incluso en la libre de grasa³⁷. Una posible explicación para esto es que la hiperinsulinemia ejerce un efecto lipogénico. Otra posibilidad es que, la falta de progesterona por la anovulación predispone a la obesidad abdominal y a un cambio en el tipo de fibra muscular, los cuales tienen consecuencias metabólicas nocivas³⁸. Se ha informado que, con respecto a los controles pareados por peso y por distribución de la grasa corporal, la termogénesis postprandial está reducida en las mujeres con SOP y se asocia con un aumento de la RI³⁹. No obstante, la magnitud de la reducción de la termogénesis postprandial parece no ser suficiente para explicar el grado de obesidad de la mayoría de las pacientes con SOP.

La RI también se ha implicado en la dificultad para bajar de peso en respuesta a una dieta hipocalórica.

No obstante, un informe reciente ha demostrado que las diferencias en la RI no predicen la pérdida de peso en respuesta a dietas hipocalóricas en mujeres obesas sanas⁴⁰. Todavía queda por discernir si este hallazgo es aplicable a las mujeres con SOP. Sin embargo, se ha demostrado claramente que la atenuación de la RI, ya sea debida a pérdida de peso o por medios farmacológicos con diazóxido, metformina o troglitazona, mejora muchas de las alteraciones metabólicas presentes en las mujeres con SOP⁴¹.

Deterioro de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2

La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Generalmente, se acepta que las mujeres con SOP son proclives a la diabetes mellitus tipo 2^{42, 43}, el desarrollo de la enfermedad no se puede atribuir exclusivamente a la obesidad que suele acompañar al síndrome.

En términos absolutos, las mujeres con SOP tuvieron una primera fase normal de la secreción de insulina comparadas con los controles.

En cambio, cuando se analizó la primera fase de la secreción de insulina en relación con el grado de RI, las mujeres con SOP mostraron un deterioro significativo en la función de las células β . Esta reducción fue especialmente marcada en las mujeres con SOP que tenían un pariente en primer grado con diabetes mellitus tipo 2: el índice medio de disposición en las mujeres con SOP y antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2 se situó en el octavo percentil; en tanto que, el de las que no tenían los antecedentes familiares se situó en el percentil 33 ($P < 0,05$). Adicionalmente, hemos cuantificado la función de las células β en el SOP mediante el examen de la respuesta secretoria de insulina a un incremento graduado de la glucosa plasmática y mediante la capacidad de la célula β de adaptarse y responder a las oscilaciones inducidas en el nivel de la glucosa plasmática⁴².

Hipertensión arterial

Las mujeres con SOP parecerían tener una alta predisposición al desarrollo de hipertensión arterial (HTA) en virtud de sus características obesidad y su resistencia a la insulina. Con la edad, la RI y la hiperinsulinemia secundaria pueden desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de hipertensión arterial y enfermedad vascular aterosclerótica. Los datos sugieren que más adelante, en la vida, la HTA sostenida es tres veces más probable en las mujeres con SOP que en las normales^{43, 44}

La patogénesis de la HTA en el SOP y otros estados de RI es compleja. La insulina actúa como un vasodilatador a través de la inducción de la producción endotelial de óxido nítrico⁴⁶. El óxido nítrico, a su vez, causa una elevación de la concentración de GMP cíclico (GMPC), el cual actúa como un potente vasodilatador. De esta suerte, la resistencia a la acción de la insulina en el nivel del endotelio vascular puede contribuir al desarrollo de la HTA. Tanto en animales como en seres humanos normales, la infusión de insulina induce vasodilatación. Sin embargo, la vasoconstricción predomina en presencia de resistencia a la insulina. La hiperinsuline-

mia también puede dar lugar a una HTA sostenida a través del efecto estimulante de la insulina sobre el sistema nervioso simpático, que da como resultado aumento del gasto cardíaco, vasoconstricción y aumento de la reabsorción renal de sodio. Los efectos adicionales del óxido nítrico, incluidas la inhibición del crecimiento y la migración de las células de músculo liso vascular y la atenuación de la reacción inflamatoria vascular⁴⁷, pueden estar disminuidos en el estado resistente a la insulina. El óxido nítrico también previene la trombosis al evitar la adhesión plaquetaria y mejorar la capacidad de la prostaciclina (PG I₂) de inhibir la agregación plaquetaria.

Así pues, el estado resistente a la insulina puede mediar una cascada de acontecimientos que predisponen a las mujeres con SOP a la HTA y la aterosclerosis.

Enfermedad macrovascular y trombosis

La fibrinólisis endógena es modulada dentro de los vasos por el activador tisular del plasminógeno (t-PA) derivado de la célula endotelial, que da lugar a la activación del plasminógeno y a la consiguiente formación de plasmina. El inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) es una serinproteasa producida por el hígado y las células endoteliales. Puede fijarse a la t-PA y neutralizar su actividad. Más del 90% del PAI-1 inmunorreactivo presente en el torrente sanguíneo está almacenado en las plaquetas; al producirse la activación de éstas, el PAI-1 se libera junto con otros mediadores fisiológicos que inhiben la lisis de los coágulos nacientes⁴⁸. Existe un equilibrio homeostático entre los niveles y la actividad de la t-PA y el PAI-1, el cual controla la actividad fibrinolítica local neta sobre la superficie luminal de los vasos sanguíneos. El equilibrio homeostático impide el desarrollo de la trombosis y la oclusión vascular, conforme el PAI-1 regula la eliminación de los depósitos de fibrina de los vasos sanguíneos. Un desequilibrio a favor de un exceso relativo de PAI-1 dará como resultado una disminución de la actividad fibrinolítica y una predisposición a la formación de trombos, lo que supone para los pacientes un riesgo de enfermedad tromboembólica recurrente.

Tanto la insulina como la proinsulina desempeñan un papel regulador en la producción de PAI-1 por las células hepáticas y endoteliales⁴⁹. Se ha demostrado la existencia de una firme asociación directa entre los niveles de insulina y la actividad del PAI-1 en mujeres normales, obesas y pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁴⁹. El factor 1 de crecimiento similar a la insulina juega un papel sinérgico en la regulación de la producción de PAI-1⁴⁸.

La reducción de los niveles de insulina por el ayuno o la administración, ya sea de metformin^{50,51} ó de troglitazona⁵², da

lugar a menores niveles/actividad de PAI-1. El tratamiento de las mujeres con SOP con troglitazona condujo a una disminución del 31% en la concentración de la proteína PAI-1 en la sangre y una reducción del 50% en la actividad funcional del PAI-1⁵² que se correlacionó de forma significativa con la declinación de los niveles de insulina observada durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Este hallazgo se encuentra en concordancia con el papel directo de la insulina propuesto en la modulación de la expresión del PAI-1.

Se vió una reducción modesta de los niveles de antígeno t-PA hasta un 15%. Sin embargo, la actividad fibrinolítica atribuible a la t-PA en la sangre no cambió después del tratamiento con troglitazona. Es de prever una mejor respuesta fibrinolítica a la trombosis como resultado de la disminución sustancial en el nivel y la actividad del PAI-1 luego del tratamiento con agentes sensibilizadores a la insulina.

Dislipidemia

Tanto la resistencia a la insulina como la hiperandrogenemia han sido implicadas en la patogénesis de las anomalías de los lípidos presentes en el SOP. La testosterona disminuye la actividad de la lipoproteína lipasa en las células grasas del abdomen, al tiempo que la RI altera la capacidad de la insulina de ejercer sus efectos antilipolíticos y conduce a una alteración de la actividad de lipoproteínas y las lipasas hepáticas. Estas anomalías se acoplan con una disminución de la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol. Las evidencias a favor de un papel importante de la resistencia a la insulina en la patogénesis de estas anomalías de los lípidos incluyen los hallazgos de Wild et al.⁵³, quienes notaron que en las mujeres hiperandrogénicas la supresión de los niveles de estradiol y testosterona con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas no dió lugar a una alteración de las anomalías basales de los lípidos. Más bien, los perfiles lipídicos permanecieron anómalos y se correlacionaron con el grado de RI. En la tabla N° 4 se presentan los componentes del SRI.

Slowinska-Srzednicka et al⁵⁴ más adelante encontraron que luego de ajustar para la edad, el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de andrógenos, la insulina en ayuno se comportó como una variable explicativa importante para los niveles de triglicéridos y apolipoproteínas A-1 en el SOP. Si bien resulta razonable predecir que estas aberraciones de los lípidos presentes en el SOP conllevan un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular, hay poca información que lo confirme.

Usando un modelo predictivo de cohorte Dahlgren et al⁴⁵ han calculado que el infarto de miocardio sería siete veces

más frecuente en las mujeres con SOP que en la población general. La función del riesgo fue dependiente de la edad, con una proporción estimada de riesgo de 4,2% para el desarrollo de enfermedad cardíaca isquémica en las mujeres con SOP entre los 40 y los 49 años de edad, y una proporción de riesgo 11% para las de 50 a 61 años comparadas con los referentes pareados por edad. Este riesgo calculado no fue evidente en un análisis retrospectivo de 30 años de seguimiento de 786 mujeres con diagnóstico de SOP realizado entre 1930 y 1979⁵⁴. Es interesante anotar que hubo un exceso significativo de muertes en las cuales la diabetes se mencionó como causa contribuyente.

Tabla N° 4

Componentes del síndrome de resistencia insulínica	
☒	Grado de intolerancia a la glucosa
☒	Metabolismo del ácido úrico anormal
☒	Dislipidemia
-	Triglicéridos
-	HDL-C
-	LDL (partículas pequeñas, densas)
☒	Cambios Hemodinámicos
-	Actividad del Sistema Nervioso Simpático
-	Retención de sodio renal
-	Presión Sanguínea (~50% de pacientes hipertensos tienen resistencia a la insulina)

Por último, Wild et. al⁵⁶ evaluaron los signos de exceso de andrógenos en 102 mujeres que acudieron para cateterismo de la arteria coronaria. Encontraron que el hirsutismo fue más frecuente en estas mujeres con enfermedad coronaria conformada. Además, se ha encontrado que las mujeres con diagnóstico ecográfico de ovarios poliquísticos que se sometieron a arteriografía coronaria tenían una enfermedad coronaria más extensa que las mujeres con ovarios normales⁵⁷. Finalmente, se encontró que el grosor de la íntima media de la carótida fue significativamente mayor en las mujeres en la quinta década de la vida con diagnóstico de SOP que en los controles⁵⁸, lo que hace pensar que hay un riesgo elevado de aterosclerosis subclínica en las mujeres con SOP.

CONCLUSIONES

Como conclusión el síndrome metabólico (SM) ha sido un paradigma útil. Es decir, llama la atención al hecho de que algunos factores de riesgo de la ECV tiendan a agrupar a pacientes predisuestos. El término indicado explícitamente por el ATP III, es que la identificación de una de las vari-

ables del riesgo en un paciente debe estimular al clínico a la búsqueda de otras variables. En los inicios las investigaciones fueron documentadas, para reunir un grupo de signos y síntomas que pudiesen iniciar el camino para abrir ancha avenida para la investigación de su etiología e impacto. En el momento actual el síndrome ha tomado un significado y mayor importancia que es justificado por nuestro conocimiento actual. Recientemente, la Federación Internacional de la Diabetes sugiere que la obesidad central es el elemento dominante en el cuadro clínico. Según lo demostrado en esta revisión en la Tabla N° 01, es fundamental que mediante un exhaustivo examen físico y con unos simples exámenes de laboratorio podamos tener un mejor juicio para poder etiquetar a un paciente dentro de este síndrome. Los pacientes con diabetes o ECV deben ser excluidos de la definición del caso del SM, pues no proporcionan ninguna comprensión adicional de las recomendaciones del riesgo o del tratamiento que no se recomiendan de otra manera actualmente.

La fisiopatología a las variables incluidas o excluidas, al hacer el diagnóstico, requiere mucho más estudio antes de que su designación como “síndrome”, y la utilidad clínica es fundamental. Esperamos que esta nueva estimación dé pautas a la utilización creciente del término, así como estimule la investigación urgente necesitada. Por lo tanto, además de la investigación, nuestras recomendaciones a los clínicos son:

- Adultos con cualquier factor de riesgo importante de ECV deben ser evaluados para descartar la presencia de otros factores de riesgo.
- Los pacientes con ECV deben recibir asesoramiento para la modificación de la forma del estilo de vida, y en los puntos indicativos de la enfermedad franca (Ej., presión arterial > 140/90mmHg, glucosa plasmática en ayunas > 110mg/dl), el tratamiento debe corresponder a lo establecido.
- En las guías de tratamiento se debe evitar de etiquetar a pacientes con el término “síndrome metabólico,” por que esto puede crear la impresión de que el SM denote un mayor riesgo que sus componentes, o que es más serio que otros factores de riesgo del ECV, o que la fisiopatología subyacente está clara.
- Todos los factores de riesgo de ECV deben ser individualizados y tratados agresivamente.

Ph.D., M.D., Isaac Crespo R.
Facultad de Medicina Humana
Universidad de San Martín de Porres

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grondi SM et al. Guía ATP III. *Circulation* 2004; 110:227-235.
2. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance: Mechanism syndroms, and implications. *New Engl J Med* 1991; 325:938-948.
3. Flier JS. Syndroms of insulin resistance: From patients to gene and back again. *Diabetes* 1992; 41:1207-1219.
4. Garvey WT, Mainau L, Hancock JA, Golichwski AM, Baron A. Gene expression of GLUT4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity. IGT, GDM, and NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:465-475.
5. Lebovitz HE. *Clinician's manual on insulin resistance*. Science Press Ltd. London, England 2002:4-5.
6. AACE. Position statement on insuline resistance syndrome. *Endocrine Practice* May/June 2003; 9(3):240-252.
7. Zhang YY, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese and human homolog. *Nature* 1994; 372:425.
8. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95:2111.
9. Moller DE. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. 2000; 11:212.
10. Kern PA, Ranganathan S, Li C. et al. Adipose tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *AJP-Endocrinol Metab* 2001; 280:E745.
11. Ollman MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 1997; 278(5335):135-138.
12. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease" of the omentum? *Lancet* 1997; 349:1210.
13. Simpson E, Rubin G, Clyne C et al. The role of local estrogen biosynthesis in males and females. *TEM* 2000; 11:184.
14. Janand-Delenne B, Chagnaud C, Raccach D et al. Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor 1 level in women. *Int J Obesity* 1998; 22:312.
15. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307.
16. Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270:26-46.
17. Maeda K, Okubo K, Shimonura I et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286.
18. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes* 2000; 24:861.
19. Yokota T, Oritani K, Takahashi I et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the function of macrophages. *Blood* 2000; 96:1723.
20. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Novel modulator of endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectina. *Circulation* 1999; 100:24-73.
21. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits NF- κ B signaling through a c-AMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102:1296.
22. Kahn CR et al. The syndroms of insulin resistance and acanthosis nigricans. *New Engl J Med* 1976; 294:739-745.
23. Smith S, et al. Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1987; 48:72-77.
24. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance. Mechanisms, syndromes and implications. *New Engl J Med* 1991; 325:938.
25. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the atherogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988; 50:97.
26. Dunaif A. Insulin resistance and ovarian dysfunction. En Moller de (Editor): *Insulin Resistance*, Wiley & Sons Ltd. England 1993: 301-325.

27. Bringer J, Lefebvre P, Boulet F, Grigorescu P, Renard E, Hedon B, Orsetti A. Body composition and regional fat patterning in polycystic ovarian syndrome: Relationship to hormonal and metabolic profiles. *Ann NY Acad Sci* 1993; 687:115-123.
28. Holte J, Bergh T, Giennarelli G, Wide L. The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1994; 41:473-481.
29. Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, Jorgensen JO, Mengel A. Normal basal and insulin stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1636-1640.
30. Rajkhowa M, Bicknell J et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome: relationship to hyperandrogenemia. *Fertil Steril* 1994; 61:605-612.
31. Weber RFA, Pache TD, Jacobs ML, Docter R, Lynn Loriaux D, Fauser BCJM, Birkenhager JC. The relation between clinical manifestations of polycystic ovary syndrome and B-cell function. *Clin Endocrinol* 38:295-300.
32. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol* 1989; 30:459-470.
33. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989; 31:87-120.
34. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-191.
35. Sonnenberg GE, Hoffman RG, Mueller RA, Kissebah AH. Splanchnic insulin dynamics and secretion pulsatility in abdominal obesity. *Diabetes* 1994; 43:468-477.
36. Kissebah AH. Upper body obesity: abnormalities in the metabolic profile and the androgenic/estrogenic balance. In "Current Issues in Endocrinology and Metabolism: Polycystic Ovary Syndrome". Edited by Dunaif A et al. Cambridge MA: Blackwell Scientific 1992: 359-374.
37. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-1174.
38. Björntorp P. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. *Nutrition* 1990; 6:131-137.
39. Robinson S, Chan SP, Spacey S et al. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol Metab* 1999; 36:537-543.
40. McLaughlin T, Abbasi F, Carantoni M et al. Differences in insulin resistance do not predict weight loss in response to hypocaloric diets in healthy obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:578-581.
41. Ehrmann DA. Insulin-lowering therapeutic modalities for polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:423-438.
42. Ehrmann DA, Jeppe S, Byrne M et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96:520-527.
43. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141-146.
44. Dahlgren E, Janson PO, Johansson A et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57:505-513.
45. Dahlgren E, Janson P, Johansson S et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:599-604.
46. Baron AD. Vascular reactivity. *Am J Cardiol* 1999; 84:25j-27j.
47. Hsueh WA, Law RE. Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol* 1999; 84:21j-24j.
48. Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes* 1999; 42:1-7.
49. Nordt TK, Schneider DJ, Sobel BE. Argumentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin. A potential risk factor vascular disease. *Circulation* 1994; 89: 321-330.

50. Vague P, Juhan-Vague I, Alessi M et al. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb Haemost* 1987; 57:326-328.
51. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein (a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997; 46:454-457.
52. Ehrmann D, Schneider D, Sobel B et al: Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2108-2116.
53. Wild RA, Alaupovic P, Givens JR, Parker IJ. Lipoprotein abnormalities in hirsute women. Compensatory responses of insulin resistance and dehydroepiandrosterone sulfate with obesity. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1813-1818.
54. Slowinska-Szrednicka J, Zgliczynsky S, Wierzbicki M et al. The role of hiperinsulinemia in the development of lipid disturbances in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:569-575.
55. Pierpoint T, Mckeigue PM, Isaacs AJ et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:581-586.
56. Wild RA, Grubb B, Hartz A et al. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990; 54:255-259.
57. Birdsall MA, Farquhar CM, With H D. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126:32-35.
58. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1224-1229, discussion 1229-1232.
59. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog. Liver Dis.* 1986; 8:283-298.
60. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55:434-438.
61. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1987; 82:650-654.
62. Thaler H. Due-fettleber und ihre pathogenetische beziehung zur leberzirrhose. *Virchow Arch Path Anat* 1962; 335:180-188.
63. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55:434-438.
64. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol Annu* 1989; 24:275-302.
65. Moreno D, Casis Herce B, Martín Algíbez A et al. Estheatohepatitis no alcohólica. Evolución clínica e histopatológica a medio plazo en diez pacientes. *Med Clinic (BARC)* 1991; 96:733-736.
66. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, De Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci.* 1996; 41:172-179.
67. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J August* 2000; 173:476-479.
68. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:48-53.
69. Haines NW, Baker AL, Boyer JL et al. Prognostic indicators of hepatic injury following jejunoileal bypass performed for refractory obesity: A prospective study. *Hepatology* 1981; 1:161-167.
70. Vargas Castrillón J, Colina F, Moreno Sánchez D, Solís Herruzo JA. Estheatohepatitis no alcohólica. Estudio histopatológico de 40 pacientes. *Med Clinic (BARC)* 1988; 90:563-568.
71. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:650-654.
72. Baldrige AD, Peres-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multi-center retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127:700-704.