

TFG en Nutrición Humana y Dietética

**¿ES POSIBLE LA INTERVENCIÓN DIETÉTICA DENTRO DEL  
TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO?**



Autor: Sonia Vicente Ferreras

Tutor: Jose María Fidel Fernández Gómez

Curso 2013-2014

## Resumen

En este trabajo se ha intentado hacer una puesta al día del Síndrome de Ovario Poliquístico para entender, posteriormente, el abordaje dietético-nutricional que se ha estudiado en las mujeres con esta patología.

Para ello, en primer lugar se explica lo que es el Síndrome de Ovario Poliquístico y las posibles causas que podrían producir esta patología. A continuación, se explicará cómo se diagnostica este trastorno por los diferentes criterios que existen. A continuación, se comentará tanto la clínica de este trastorno como algunas de las complicaciones que pueden aparecer a largo plazo.

Al final del trabajo, se encontrará la parte que más interesa desde nuestro ámbito, el de la nutrición humana y la dietética: se hace una revisión de artículos científicos, estudios de intervención y revisiones sistemáticas sobre las posibles medidas dietéticas que se pueden llevar a cabo para mejorar la fisiopatología del Síndrome de Ovario Poliquístico.

**Palabras clave:** [Síndrome de Ovario Poliquístico], [hiperandrogenismo], [intervención nutricional], [diagnóstico], [causas], [fisiopatología], [clínica], [complicaciones], [obesidad], [SOP adolescentes]

## Indice

	<u>Págs.</u>
1. <u>Introducción</u> .....	
2. <u>Diagnóstico de SOP</u> .....	5
2.1. <i>Criterios diagnósticos según Rotterdam</i> .....	5
2.2. <i>Criterios diagnósticos según NIH/NICHD</i> .....	6
2.3. <i>Criterios diagnósticos según Androgen Excess Society</i> .....	6
3. <u>Clínica del Síndrome de Ovario Poliquístico</u> .....	9
3.1. <i>Hirperandrogenismo</i> .....	10
3.2. <i>Resistencia a la insulina</i> .....	11
3.3. <i>Ovarios poliquísticos</i> .....	11
3.4. <i>Anovulación/infertilidad</i> .....	12
4. <u>Complicaciones del Síndrome de Ovario Poliquístico</u> .....	13
4.1. <i>Síndrome metabólico</i> .....	13
4.2. <i>Diabetes Mellitus II</i> .....	14
4.3. <i>Cáncer de endometrio</i> .....	15
5. <u>Intervención nutricional</u> .....	16
6. <u>Conclusiones</u> .....	22
6.1. <i>Futuras líneas de investigación</i> .....	23
<u>Bibliografía</u> .....	25

## 1. Introducción.

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno que afecta, aproximadamente, entre un 5-10% de las mujeres en edad reproductiva. Este trastorno se recogió por primera vez en la literatura médica moderna por Stein y Leventhal que, en 1935, describieron a siete mujeres obesas que presentaban amenorrea, hirsutismo y ovarios de tamaño aumentado que presentaban múltiples quistes [1]. El SOP conlleva un conjunto de desequilibrios endocrinos y metabólicos, dando como resultado una clínica que puede llegar a ser muy heterogénea según el caso que se esté manejando [2].

A pesar de que este trastorno es bien conocido, hoy en día las causas que promueven su aparición siguen siendo desconocidas [3]. Aún así, en la literatura científica algunas de las posibles causas que se nombran son las siguientes [2]:

- **Obesidad:** la obesidad exagera las anormalidades metabólicas y reproductivas, por lo que la ganancia de peso puede promocionar el fenotipo de SOP. Algunos artículos dicen que parece que hay una correlación positiva entre el IMC y el desarrollo de SOP, aunque no está muy claro ya que no hay una clara tendencia del aumento de casos de SOP que esté relacionada con el aumento de la obesidad. Las mujeres obesas con SOP son más propensas a padecer resistencia a la insulina e hiperandrogenismo [4]. Por otro lado, la obesidad se relaciona con una función anormal del eje hipotálamo-pituitaria-ovario y se van a producir una serie de mecanismos que favorecen el desarrollo del síndrome con efectos en el ovario (hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos), efectos en el eje hipotálamo-hipófisis (secreción anormal de gonadotropinas) y otros efectos como la disminución de la producción de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) [5].
- **Hiperplasia renal:** en el cuerpo humano hay dos lugares donde se producen andrógenos, a saber, en el ovario y en el riñón. Cuando hay una hiperplasia renal ocurre que aumenta la producción de andrógenos por el organismo. Una concentración elevada de andrógenos tiene una serie de efectos entre los que

se encuentra la hiperinsulinemia. A su vez, el exceso de insulina en el plasma sanguíneo tiene efectos a distintos niveles como, por ejemplo, en el ovario provocando así la aparición de ovarios poliquísticos y toda la clínica del SOP [2].

- Programación metabólica: se piensa que el ambiente del útero materno durante la gestación (exposición excesiva a andrógenos), así como los factores de alimentación y de estilo de vida en edades tempranas, median la predisposición a padecer SOP. Lo que ocurre es que se producen modificaciones epigénicas del DNA que favorecen el desarrollo del SOP en la adolescencia. Estos estudios, hechos con animales de experimentación (ratas, ovejas y monos), son muy precoces por lo que aún queda mucho por investigar en este campo [6].
- Genética: un factor de riesgo para el SOP es la agregación familiar. Es decir, una mujer tendrá más posibilidades de padecer SOP si en su familiar hay otras mujeres que lo padecen. Hoy en día se tiende a pensar, al igual que con otras muchas enfermedades, que la genética es la base de la enfermedad y, en realidad, parece que si no existe esta base genética sería complicado desarrollar SOP aunque la mujer sufriera obesidad. Esto explicaría por qué no todas las mujeres obesas sufren SOP y por qué no está clara la relación del aumento de la obesidad con la incidencia del Síndrome de Ovario Poliquístico [2, 6].

Dentro de la clínica se puede encontrar hiperandrogenismo, oligomenorrea o anovulación, resistencia a la insulina y/o hirsutismo [7]. Pero no todas las mujeres con SOP son iguales, es decir, que existe una variación interindividual en cuanto al fenotipo de la enfermedad que presentan, dependiendo de otros factores que puedan concurrir en la paciente [3].

Para finalizar hay que resaltar que a nivel dietético empiezan a surgir estudios de intervención nutricional en los que se aplican una serie de pautas, que es

necesario recogerlas para conocer qué líneas se están investigando a nivel nutricional y qué posibles vías de investigación futuras podrían surgir en el ámbito de la nutrición humana y la dietética aplicado a este trastorno. El objetivo del presente trabajo es hacer una puesta al día del SOP como problema de salud, así como de las medidas dietético-nutricionales aplicadas a este trastorno que se pueden encontrar en la literatura científica.

## 2. **Diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico.**

Para diagnosticar el SOP es necesario que la mujer en cuestión cumpla con una clínica en concreto [7]. Cuando el profesional quiere saber cuál es la clínica en concreto que tiene que presentar esa mujer se encuentra con un problema: existen varios criterios que no coinciden entre sí y que según qué criterio se escoja esa mujer puede ser diagnosticada de SOP o no.

Por otro lado, como ya se ha explicado, no todas las mujeres presentan la misma clínica por lo que, quizá, esto podrían verse casos dudosos que no cumplirían con el criterio que hayamos elegido para diagnosticar SOP [7].

A continuación, se pasa a explicar los distintos criterios que se han encontrado para diagnosticar de Síndrome de Ovario Poliquístico, así como los síntomas que han de cumplirse y las diferencias que hay entre unos y otros.

### 2.1. ***Criterios diagnósticos de Rotterdam***

Se elaboraron por la European Society for Human Reproduction and Embryology junto con la American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) en Rotterdam en el año 2004. Son los criterios que se utilizan en España. Los criterios que se recogen son [7]:

- Hiperandrogenismo con o sin clínica del mismo.
- Oligovulación o anovulación.
- Ovarios poliquísticos.

No tienen que cumplirse los tres criterios para diagnosticar SOP, sino que con que se cumplan dos de los tres criterios sería suficiente para diagnosticar SOP. En concreto, con que exista oligovulación o anovulación y ovarios poliquísticos, ya se podría diagnosticar de SOP aunque no exista hiperandrogenia ni la clínica de la hiperandrogenia [7].

## **2.2. Criterios diagnósticos del National Institutes of Health junto con el National Institute of Child Health and Human Disease (NIH/NICHD) .**

Estos criterios se elaboraron en el 1990 durante una conferencia en Estados Unidos, aunque no se publicaron en la literatura científica hasta el 1992. Según el NIH y el NICHD para poder diagnosticar de SOP se tiene que cumplir lo siguientes [7]:

- Hiperandrogenismo con o sin clínica.
- Disfunción menstrual (menstruaciones irregulares)

Si no se cumplieran ambos criterios, no se podría diagnosticar de Síndrome de Ovario Poliquístico [7]. Por lo tanto, una diferencia importante con los criterios de Rotterdam es que, mientras que con los criterios de NIH/NICHD el caso ha de presentar hiperandrogenia con o sin clínica, con los criterios de Rotterdam no es necesario que lo presente para diagnosticar el síndrome, siempre que cumpla con los otros dos criterios que se han mencionado.

## **2.3. Criterios diagnósticos de la Androgen Excess Society.**

Es una organización internacional que se dedica al estudio de los trastornos relacionados con el exceso de andrógenos, donde se incluye el estudio del SOP. En el 2006 esta sociedad elaboró una guía donde se recogen los criterios que,

según esta sociedad, debería usarse para definir y diagnosticar el Síndrome del Ovario Poliquístico. Según la Androgen Excess Society para poder diagnosticar el síndrome deben cumplirse los siguientes criterios [7].

- Hiperandrogenismo con o sin clínica.
- Disfunción ovárica y/u ovarios poliquísticos.

Al igual que con los criterios de NIH/NICHD, se tienen que cumplir ambos criterios para poder diagnosticar el síndrome [7]. La diferencia con NIH/NICHD no menciona que la mujer ha de tener ovarios poliquísticos y la Androgen Excess Society sí que lo menciona. Por otro lado, según los criterios de Rotterdam, la mujer ha de presentar ovarios poliquísticos mientras que para la Androgen Excess Society no hace falta que la mujer tenga ovarios poliquísticos siempre que presente disfunción ovárica y además cumpla con el otro criterio [7].

Todos los criterios están resumidos en la Tabla I. Las tres instituciones tienen en común que, con estos criterios diagnósticos, pretenden diferenciar el SOP de otra enfermedad relacionada con el exceso de andrógenos como, por ejemplo, la hiperplasia renal [7].

**Tabla I.** Distintos criterios para el diagnóstico de SOP

	NIH/NICHD (1992)	Rotterdam (2004)	Androgen Excess Society (2006)
Objetivo	Distinguir SOP de otros trastornos relacionados con el exceso de andrógenos	Distinguir SOP de otros trastornos relacionados con el exceso de andrógenos	Distinguir SOP de otros trastornos relacionados con el exceso de andrógenos
Criterios	-Hiperandrogenismo con o sin clínica - Disfunción menstrual	-Hiperandrogenismo con o sin clínica - Oligo/anovulación - Ovarios poliquísticos	-Hiperandrogenismo con o sin clínica - Disfunción ovárica y/u ovarios

Tabla resumen comparativa de los distintos criterios para el diagnóstico de SOP. Abreviaturas. NIH/NICHD, National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Disease.

Como se puede apreciar hay diferencias entre los criterios recogidos por las tres instituciones. Dependiendo de qué criterio se elija se podrá diagnosticar o no a una mujer de SOP. Hay varios estudios donde se demuestra la diferencia en la prevalencia del síndrome dependiendo de qué criterios se elijan [7]. Asimismo, si se eligen los criterios de Rotterdam la prevalencia en estos estudios oscila entre el 17,8% y el 19,9%, mientras que si se eligen los criterios de NIH/NICHD la prevalencia de estos estudios oscila entre el 6,1% y el 8,7%. La prevalencia de SOP si se eligen los criterios de la Androgen Excess Society oscilan en estos estudios entre el 7,92% al 15,3%. Se podría concluir que las diferencias entre los tres grupos de criterios pueden llegar a ser importantes, ya que con los criterios de Rotterdam se podría diagnosticar entre 2 a 3 veces más casos que con los otros dos criterios [7].

Por otro lado, hay un problema con el diagnóstico de SOP en adolescentes [8]. Se estima que entre un 2,6% y un 18% de esta población podría padecer SOP, aunque no está suficientemente evaluado. Se debate si los criterios de Rotterdam son adecuados para la población adolescente, ya que fueron desarrollados para diagnosticar el síndrome en mujeres adultas [8]. En una mujer adolescente puede ocurrir que exista un estado de hiperandrogenia o que incluso se aprecien ovarios poliquísticos y, sin embargo, no padece el síndrome [8]. Esto se produciría por los

cambios hormonales normales que ocurren durante la adolescencia: la hormona del crecimiento o GH está elevada durante el crecimiento. La GH media la liberación de IGF-1, la cual disminuye la sensibilidad a la insulina de las células. Como resultado, aparecería una hiperinsulinemia compensadora. La hiperinsulinemia resultante hace que disminuya la producción de SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales) por parte del hígado, por lo que aumentaría los niveles de testosterona [8]. Es decir, existe un estado de hiperandrogenia que incluso podría expresarse con ovarios poliquísticos. Por lo tanto, para hacer un diagnóstico correcto en mujeres adolescentes es necesario hacer una revisión de criterios o hacer un consenso de criterios para diagnosticar el SOP en mujeres adolescentes, ya que los criterios que se han visto en este trabajo no son válidos para las adolescentes [8].

### 3. Clínica del Síndrome de Ovario Poliquístico

Desde que se conoce el Síndrome del Ovario Poliquístico los expertos han discutido cuál es el origen fisiopatológico del síndrome, aunque hoy en día aún no se conoce [3, 8]. Cuando se conoció esta patología se postulaba que el origen fisiopatológico radicaba en un desequilibrio que se producía en el eje hipotálamo-hipófisis [3]. Hoy la atención se centra en la insulina: según los artículos científicos, la hiperinsulinemia resultante de una resistencia a la insulina promueve una serie de cambios que, junto a otra serie de factores, como la genética, el ambiente en el útero materno o la obesidad, que pueden favorecer la aparición del SOP [9]. Desde el ámbito de la nutrición humana y la dietética nos interesa especialmente la obesidad: como se ha explicado al principio de este trabajo, la obesidad exacerba las anomalías metabólicas, ya que, en la obesidad, y la obesidad central especialmente, se produce *per se* resistencia a la insulina con una hiperinsulinemia compensadora [4].

En algunos artículos científicos se postula que por el hecho de que la mujer presente obesidad el riesgo de padecer el SOP es elevado y que, de hecho, la prevalencia de la obesidad se acompaña de la prevalencia del SOP [8]. Por otro lado, en otros artículos científicos se dice que ambas prevalencias no van de la mano y que,

de hecho, los casos de mujeres con obesidades importantes (obesidad mórbida) parece que no es común encontrarse con el SOP [5].

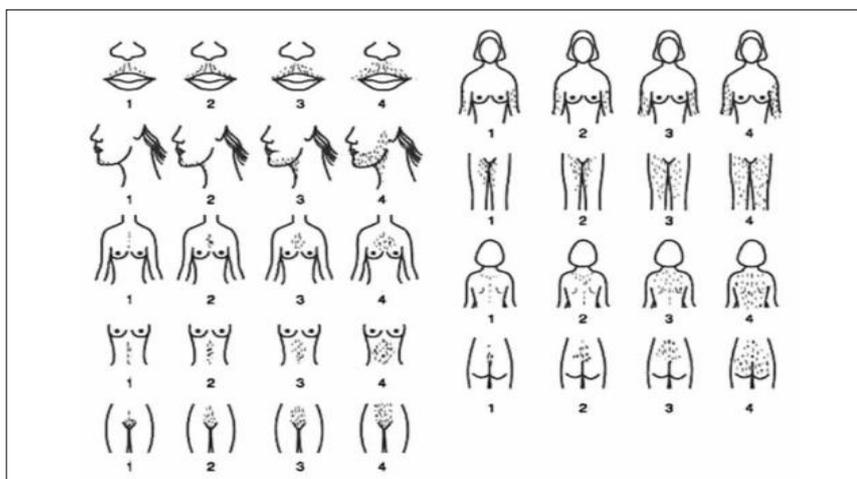
Aunque la literatura científica se centra más en las mujeres con SOP obesas, encontramos que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora se puede encontrar tanto en mujeres con SOP obesas como en mujeres con SOP en normopeso [4].

La fisiopatología del SOP da como resultado una clínica que puede llegar a ser muy variable de unas mujeres a otras. Dentro de la clínica encontramos hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, ovarios poliquísticos y anovulación e infertilidad [7].

### 3.1. ***Hiperandrogenismo***

El hiperandrogenismo se caracteriza por un aumento en la producción de andrógenos por parte del organismo. Esta situación se produce por el estado de hiperinsulinemia, que hace que disminuya la producción de la proteína SHBG resultado de una inhibición de la producción de IGFBP, haciendo que aumente el efecto de la IFG-1. La IGF-1 favorece la producción de andrógenos por las células de la teca del ovario por lo que, indirectamente, se está alterando el eje ovario-pituitaria y el ciclo *intraovárico* de la producción de ovocitos [10].

El hiperandrogenismo clínicamente se puede observar porque en la mujer aparece hirsutismo, que es el aumento del vello en las zonas andrógeno-dependientes en el cuerpo de las mujeres y se valora mediante la escala Ferriman-Gallwey (Figura 1) [11].



**Figura 1.** Escala Ferriman-Gallwey para la valoración del hirsutismo [7].

### 3.2. **Resistencia a la insulina**

La resistencia a la insulina se define como una respuesta biológica anormal de las células a la insulina. La resistencia a la insulina se encuentra entre el 44 al 70% de las mujeres con SOP en edad reproductiva [7, 12], aunque si se hace un análisis detallado, se encuentra que el 80% de los casos presentan SOP e hiperinsulinemia tienen obesidad central y que entre el 30%-40% de los casos que presentan SOP e hiperinsulinemia se encuentran en normopeso [3]. La resistencia a la insulina aparece en las mujeres con SOP independientemente del IMC que presenten, lo que parece ser que la resistencia a la insulina es intrínseco al SOP, aunque no todas las mujeres lo presenten [13].

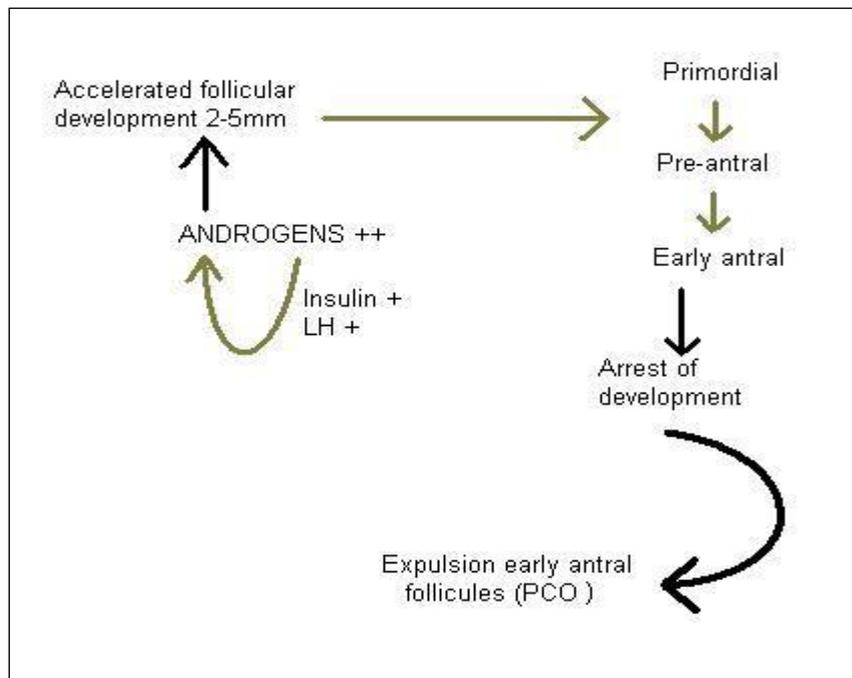
La resistencia a la insulina provoca la aparición de acanthosis nigricans, oligomenorrea, hiperandrogenismo y distribución anormal de la masa grasa [4]. La resistencia a la insulina puede ser congénita y en niñas en edad prepuberal puede provocar una pubertad acelerada y a la aparición de ovarios agrandados [12].

### 3.3. **Ovarios poliquísticos**

El criterio para definir la morfología del ovario poliquístico fue propuesto por el consenso de Rotterdam. Se definió como ovario poliquístico aquel que incluía 12 o más folículos que midan entre 2 y 9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico mayor a 10 cm<sup>3</sup>. La presencia de una de estas dos condiciones en uno de los ovarios es

suficiente para determinar que ese ovario es poliquístico. Para detectar el ovario poliquístico, se utiliza la tecnología de imagen por ultrasonidos. Los avances en esta técnica podrían estar detectando folículos pequeños, por lo que algunos científicos piden que se revise los criterios de Rotterdam [6].

El exceso de andrógenos es lo que produce la aparición del ovario poliquístico. El exceso de andrógenos hace que los folículos ováricos maduren de forma prematura, dando lugar a la expulsión de un ovocito inmaduro que no está preparado para ser fecundado (Figura 2) [3].



**Figura 2.** Efecto del hiperandrogenismo sobre el ovario poliquístico (PCO).

### 3.4. **Anovulación/infertilidad**

Al final del punto anterior se ha señalado que el resultado del hiperandrogenismo es la obtención de un ovario poliquístico, en el cual se produce la maduración temprana de folículos expulsando al útero un ovocito inmaduro que no sirve para la fecundidad.

El SOP es la causa más frecuente de infertilidad [6]. Los niveles elevados de insulina incrementan la esteroidogénesis y fomentan la producción excesiva de andrógenos por parte de las células de la teca. La excesiva producción ovárica de andrógenos provoca una atresia folicular prematura y, como consecuencia, aumenta la probabilidad de anovulación. La obesidad, definida como  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ , y más concretamente la obesidad central, está relacionada más frecuentemente con los estados de hiperandrogenia y, en consecuencia, con la oligoanovulación y la anovulación. La hiperandrogenia también se relaciona con la subfertilidad; se disminuye la probabilidad de concepción de forma natural pero, no solo eso, sino que si se consiguiera un embarazo, aunque sea con un tratamiento de fertilidad, estas mujeres tienen aumentado el riesgo de aborto involuntario. De nuevo, la subfertilidad y el aborto involuntario, así como otros riesgos durante el embarazo, se encuentran más frecuentemente en las mujeres que presenten SOP y obesidad, sobretodo obesidad central [14]. El aborto involuntario en mujeres con SOP se produce entre el 42-73% de los embarazos en estas mujeres [6].

#### 4. **Complicaciones del Síndrome de Ovario Poliquístico**

Las complicaciones o comorbilidades que nos encontramos en la literatura científica pueden variar de unos artículos a otros, aunque coinciden en los aspectos más importantes. En algunos artículos, encontramos como comorbilidad riesgo aumentado de padecer una enfermedad mental; parece ser que entre las mujeres con SOP se encuentran más casos de depresión, ansiedad o el trastorno de la conducta alimentaria conocido como *binge eating* [7].

En este trabajo se han revisado otras complicaciones del SOP como el síndrome metabólico, Diabetes Mellitus II y el cáncer de endometrio [7, 10, 15].

##### 4.1. **Síndrome metabólico**

Hay una alta prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con SOP. No está claro si es como consecuencia del SOP o si se debe simplemente a la acumulación de masa grasa a nivel central. La acumulación de masa grasa a nivel

abdominal, junto con la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa, el incremento de la presión arterial, dislipemia y el resto de características del síndrome metabólico son más comunes en las mujeres con SOP que en la población general de mujeres [15].

A pesar de todo, no hay suficiente evidencia que sugiera que la alta prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con SOP pueda ser explicada por el SOP solamente y, de hecho, el exceso de andrógenos en las mujeres ha sido mostrado como un factor de riesgo para el síndrome metabólico, independientemente de la obesidad y de la resistencia a la insulina [15].

En algunos estudios más recientes se indica que la prevalencia del síndrome metabólico en mujeres con SOP oscila entre el 1.6%-43% dependiendo de la población a la que se dirija la atención. En estos estudios se indica que ambos síndromes tienen características muy similares y que, de hecho, los puntos claves del síndrome metabólico (insulinorresistencia, obesidad central, DM II, dislipemia e hipertensión) se encuentran de forma común en el SOP [12].

#### 4.2. ***Diabetes Mellitus II***

La prevalencia de diabetes mellitus II (DM II) y la intolerancia a la glucosa aumenta en mujeres con el Síndrome del Ovario Poliquístico. El SOP acelera y empeora la tolerancia a la glucosa a largo plazo y un pequeño porcentaje de mujeres (7.5-10%) con SOP puede llegar a desarrollar DM II en la tercera o cuarta década de su vida [15].

La mayoría de las mujeres con SOP mantienen una función suficiente de las células  $\beta$ -pancreáticas como para no desarrollar DM II, aunque sí que se ha observado que la prevalencia de DM II en mujeres SOP obesas es más alta que en mujeres obesas sin SOP [15].

A día de hoy se considera que padecer SOP es un factor de riesgo para el desarrollo de DM II. Pero no sólo eso, sino que en estudios más recientes, se ha

calculado la prevalencia de DM II en el SOP y se ha visto que, cuando se ajusta por IMC, la DM II llega a aparecer en el 32.2% de los casos cuando el IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, aunque también se encuentran casos de DM II en casos de SOP cuyo IMC está por debajo de 25 kg/m<sup>2</sup>. Por ello, la conclusión a la que se llega en estos estudios es que en todas las pacientes con SOP debe hacerse la prueba de la tolerancia oral de la glucosa [12].

#### 4.3. **Cáncer de endometrio**

El cáncer de endometrio es una causa significativa de morbimortalidad en las mujeres occidentales. Es el cáncer ginecológico más común en las mujeres del norte de Estados Unidos y de Europa. La incidencia de casos parece que aumenta según aumenta la obesidad. Los factores de riesgo de la enfermedad se conocen y son la obesidad, el Síndrome de Ovario Poliquístico, la exposición a terapia con andrógenos y el uso de algunos fármacos [10].

Parece que la hiperinsulinemia está relacionada con el cáncer de endometrio, aunque los mecanismos que los relacionarían no son claros. Se postula que ocurre lo siguiente: como se viene explicando en el presente trabajo, la hiperinsulinemia hace que se aumente la producción de andrógenos. Estos andrógenos, si no hay ciclos menstruales, no serían compensados por la progesterona y sufrirían una aromatización transformándose en estrógenos. El endometrio, por lo tanto, estaría expuesto a un exceso de estrógenos de forma continuada, lo que provoca un engrosamiento del mismo y, a largo plazo, provocar la aparición del cáncer de endometrio [10].

Si esto es cierto, las mujeres con SOP que presenten hiperinsulinemia tienen aumentado el riesgo de sufrir cáncer de endometrio y, de hecho, las mujeres con SOP son más propensas a padecer cáncer de endometrio hasta 3 veces más que una mujer que no tenga el síndrome [10].

## 5. Intervención nutricional

Hasta aquí se ha hecho una puesta al día de este problema para la salud. Esto sirve para entender mejor lo que dice la literatura científica sobre la intervención nutricional en los casos de mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico.

En los artículos consultados para elaborar el presente trabajo, se encuentra que la modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) ha de ser la primera línea de tratamiento [3, 5, 7-10, 14-19]. Sin embargo, todos los artículos encontrados dirigen la atención de la intervención nutricional hacia mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico que tengan obesidad; no se ha encontrado artículos científicos, ni revisiones, ni estudios de intervención que se dirijan a mujeres con SOP que estén en situación de normopeso, aunque en algunos artículos se indica que estas mujeres se pueden beneficiar de los efectos de una intervención nutricional [8].

En algunos artículos se dice que perder entre un 5% a un 7% o un 10% del peso inicial produce mejoras importantes [6, 7, 9, 10, 15, 17, 18]. Dentro de las mejoras que se encuentran serían disminución de la testosterona libre en plasma, disminución de la concentración de insulina en plasma y aumento de la concentración de SHBG, se reduce la estimulación androgénica sobre la piel (es decir, que se mejora el hirsutismo, acné y alopecia), restaura la menstruación, mejora la concepción y disminuye la tasa de aborto involuntario [8, 15].

El objetivo de la intervención nutricional, por lo tanto, es la reducción de peso, pero no sólo eso, sino que se busca perder grasa a nivel abdominal ya que, la acumulación de grasa a nivel abdominal influye en la acción de la insulina. La hiperinsulinemia interactúa en la progresión del hiperandrogenismo. Este, a su vez, influye en la captación de la glucosa por las células, lo cual contribuye a la resistencia a la insulina y, la resistencia a la insulina, favorece el depósito de grasa visceral [8]. Además, en las mujeres SOP la testosterona está aumentada y la testosterona influye en la composición corporal, favoreciendo el depósito de grasa abdominal, independientemente del IMC que presenten [8]. Además, con la pérdida de peso se previene la aparición de las comorbilidades asociadas al Síndrome de Ovario Poliquístico como, por ejemplo, el cáncer de endometrio [10].

En un caso publicado en la revista *International Journal of Women's Health* se muestra cómo la reducción de peso mejoró el Síndrome de Ovario Poliquístico [16]. El caso es el de una mujer de 22 años que presentaba historia de amenorrea desde los 12 años. Tuvo la menarquía a los 10 años. Tenía una talla de 158 cm y su peso era de 65 kg, por lo que tenía un IMC de  $26 \text{ kg/m}^2$ , es decir, que tenía sobrepeso. En la analítica de sangre se observa que tiene la testosterona muy elevada y que presenta resistencia a la insulina (calculado por el método HOMA). Por la técnica de ultrasonidos se identifica una masa sólida en el ovario derecho, confirmada por una resonancia magnética. Al final, el diagnóstico fue de un tumor en las células de Sertoli. Se elimina el tumor mediante operación y la menstruación, aunque era irregular, apareció de forma espontánea. Sin embargo, el resto de la clínica (hiperandrogenia y resistencia a la insulina) no desapareció, por lo que se concluyó que presentaba un SOP secundario al tumor. Al principio se intentó corregir con fármacos pero, tras dos años de tratamiento, la hiperandrogenia y la resistencia a la insulina no habían desaparecido, por lo que se inicia un programa de pérdida de peso. Al final del programa la paciente tenía un peso de 53 kg (pérdida de 12 kg,  $\text{IMC} = 21,2 \text{ kg/m}^2$ ) y se logró corregir tanto la hiperandrogenia como la resistencia a la insulina.

Una de las conclusiones que se extraen del caso es que una reducción del peso mejora el SOP; los fármacos por si solos no funcionaron para mejorar el hiperandrogenismo y sólo se mejoró cuando la paciente hizo modificaciones en el estilo de vida y logró perder peso. Por lo tanto, la educación nutricional del paciente orientada a la modificación del estilo de vida, ha de ser la primera línea de tratamiento en los casos de SOP [3-5, 7, 8, 16-21].

Aunque en la literatura científica se indique que la modificación de los estilos de vida ha de ser la primera línea de tratamiento en los casos de mujeres con SOP, no se han encontrado muchos estudios de intervención que detallen cómo ha de hacerse esa modificación en el estilo de vida. De forma general, se viene a decir que ha de hacerse una restricción calórica, con una determinada composición en macronutrientes o no [14, 15, 17, 18, 21-23].

La dieta ha de acompañarse con un ejercicio físico [14, 17-19]. Lo importante del ejercicio es que tenga una suficiente carga aeróbica [14]. En concreto, en algunos estudios se indica que el ejercicio físico consiste en una clase de fitness 2 días a la semana y 150 minutos a la semana de actividad aeróbica a elegir por la paciente [17].

En cuanto a la dieta, lo primero a mencionar es que, en estas pacientes, habría que hacer una educación nutricional, la cual, junto al seguimiento de la pérdida de peso de la paciente, la tiene que llevar a cabo un dietista [14]. Por otro lado, de forma general, en los artículos se menciona que esta consiste en una restricción calórica de 500 kcal del Gasto Energético Total de la paciente, evitando las dietas que sean inferiores a las 1200 kcal/d [14, 15, 17, 18, 21-23].

En cuanto a la composición de la dieta, los estudios de intervención nutricional encontrados, en los cuales la intervención no dura más de 6 meses, proponen dietas cetogénicas con una elevada carga calórica en forma de proteínas y con una baja carga calórica por parte de los hidratos de carbono, ya que la pérdida de peso se produce más rápidamente que las dietas que tienen un mayor porcentaje de hidratos de carbono [18, 21, 22]. Por ejemplo, en un estudio [18], se compara el efecto de dos dietas en el peso en mujeres con SOP en reproductiva; la composición de la dieta llamada hiperproteica consiste en >40% de proteínas, un 30% de lípidos y <30% de hidratos de carbono. Esta dieta se compara con una dieta cuya composición es de <15% de proteínas, un 55% de hidratos de carbono y un 30% de lípidos. Durante los 6 meses que dura el estudio se ve que las dietas con un alto porcentaje de proteínas producen una mayor pérdida de peso y mayor pérdida de masa grasa. Además, hay una mayor reducción de la circunferencia abdominal, aunque no se reducen los niveles de testosterona ni de SHBG. Sin embargo, en otro ensayo [23] donde se investigan los efectos de una dieta con una alta carga calórica de proteínas a expensas de reducir los hidratos de carbono frente a los efectos de una dieta con una baja carga calórica de proteínas a expensas de aumentar los hidratos de carbono, cuando se ajustaban los valores según el peso corporal, los sujetos que habían llevado la dieta que tenían la primera dieta habían reducido sus niveles de testosterona significativamente.

Por otro lado, se encontraron dos revisiones sistemáticas acerca de la composición dietética para el SOP. En la primera de ellas [21], se comparan varios estudios con distintas intervenciones dietéticas (altas en proteínas y bajas en hidratos de carbono, bajas en grasas, altas en hidratos de carbono y bajas en proteínas, altas en proteínas y bajas en grasas). La conclusión a la que se llega es que no hay diferencias entre las distintas composiciones y que lo que importa es la restricción calórica, aunque con las dietas bajas en hidratos de carbono se relacionan con una pérdida de peso más rápida. Además, los autores señalan que la pérdida de peso mejora el SOP, por lo que ha de aplicarse a todas las mujeres que tengan SOP y que, además, presenten sobrepeso.

En la segunda de ellas [24], se comparan estudios de intervención en los que hay distintas intervenciones en el estilo de vida (intervención dietética unida a ejercicios o no y a una modificación en la conducta o no). Los autores concluyen que la pérdida de peso en mujeres con SOP que tengan obesidad es muy beneficioso para mejorar su patología y que, esto, justifica que en estas mujeres hay que hacer una intervención en el estilo de vida. El objetivo de esta intervención sería conseguir un peso saludable, prevenir aumentar de peso, mejorar los trastornos hormonales, prevenir las complicaciones reproductivas y metabólicas y mejorar la calidad de vida. Esto se logra al disminuir el peso corporal, la grasa abdominal, la testosterona y mejorar la resistencia a la insulina, que se logra manteniendo un estilo de vida saludable. También se concluye que la reducción de un 5%-10% del peso corporal se relaciona con una mejor tolerancia a la glucosa y se mejora el síndrome metabólico y, además, como se mejora la resistencia a la insulina, se mejoran las complicaciones endocrinas y metabólicas del SOP. Sin embargo, los autores indican que los estudios de intervención en este campo son bastante limitados y que no superan una duración de 6 meses.

En otro artículo [14] se indica que en los casos en el que la mujer con SOP presenta obesidad mórbida ( $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ), está indicada la cirugía bariátrica. Tras la cirugía bariátrica se pierde peso, tras el cual sigue una restauración de la ovulación, debido a que hay una marcada mejoría de la clínica del SOP y del hiperandrogenismo. Finalmente, tras la cirugía y la pérdida de peso el SOP puede llegar a corregirse totalmente.

En otros estudios se ha intentado buscar algún aspecto más novedoso que vaya más allá de la simple composición de dietas. En este sentido, se ha encontrado un estudio de intervención [25] en el que se estudia los efectos hormonales y metabólicos de los ácidos poliinsaturados en mujeres jóvenes con SOP. En este estudio se parte de la premisa de que los ácidos grasos  $\omega$ -3, además de reducir el riesgo cardiovascular, podrían tener un efecto antiandrogénico y es esta relación la que se intentará demostrar en el estudio. Para ello, primero se busca alguna posible relación entre los lípidos plasmáticos y la situación metabólica y hormonal que se encuentra en una paciente con SOP. En este sentido se ve que cuando los niveles de  $\omega$ -6 en plasma son altos se relacionan con una testosterona libre en plasma elevada. Cuando hay un buen nivel en plasma de ácidos grasos  $\omega$ -3 en las mujeres con SOP, se relaciona con un perfil lipídico más saludable. Posteriormente, se divide la muestra en dos grupos: el grupo intervención, que es al que se le administrará un suplemento de EPA y DHA, y el grupo placebo, al que se le administrará el placebo en vez del suplemento en EPA y DHA. Cuando en el estudio se suplementa a estas mujeres con EPA y DHA y se compara con el grupo placebo, se observa que se incrementan los niveles en plasma de los PUFA y se producen efectos antiandrogénicos en estas mujeres: los niveles de testosterona se redujeron de forma significativa. También se aumentaron los niveles de SHBG en plasma, aunque las diferencias no fueron significativas. Por todo esto se deduce que los PUFA's pueden jugar un papel importante en el tratamiento de las mujeres con SOP.

Este estudio que se acaba de mencionar no es el único que intenta buscar aspectos novedosos. Recientemente se ha publicado un estudio [26] *in vitro* con células de la teca de ratas. Aunque sea *in vitro* y en células de ratas, se ha incluido en el presente trabajo por lo novedoso que puede resultar. Los autores indican que se ha demostrado que en ratas la simvastatina reduce la producción de andrógenos ováricos. Proponen que el resveratrol mejora los efectos de la simvastatina, por lo que el objetivo de su estudio es demostrar que el resveratrol potencia los efectos de la simvastatina en células de la teca de rata. Lo que se observa en este estudio es que la simvastatina reduce el nivel de andrógenos y, este efecto, se ve potenciado por la acción del resveratrol. Por lo tanto, al final del estudio, se concluye que la acción conjunta de resveratrol-simvastatina es más efectiva que sólo la simvastatina o sólo el resveratrol para inhibir la producción de andrógenos por las células de la teca en ratas.

Por último, los autores comentan que se está estudiando la posibilidad de realizar este estudio *in vivo* en mujeres que padezcan el Síndrome de Ovario Poliquístico.

Por último, aunque la intervención nutricional se considera como la primera medida de tratamiento, el tratamiento dietético-nutricional se puede apoyar con fármacos. Por ejemplo, se puede utilizar insulinosensibilizantes para ayudar a corregir la resistencia a la insulina, cosméticos para mejorar las alteraciones de la piel, anticonceptivos para corregir la oligo/anovulación u otros medicamentos para inducir la ovulación en mujeres con SOP que quieran quedarse embarazadas [15]. El tratamiento farmacológico, al igual que la intervención nutricional, debe estar enfocado a mejorar los síntomas de esta patología, aunque este debería estar acompañado siempre de una modificación del estilo de vida [20]. Asimismo, en un estudio [17] se analizan los posibles efectos añadidos que tendría la Metformina, utilizado como agente insulinosensibilizante, sobre los efectos beneficiosos que supone las modificaciones en el estilo de vida en mujeres SOP obesas. Se comparan dos grupos: ambos tendrán un programa de reducción de peso de una duración de 6 meses. El programa tiene como objetivo perder un 7% del peso inicial mediante una dieta, que consiste en una reducción de 500 kcal del Gasto Energético Total, y un programa de ejercicio aeróbico. A mayores, al grupo intervención se le administra Metformina y al grupo control se le administra un placebo. Tras pasar los 6 meses se observa que el grupo intervención presenta una disminución significativa de la presión sistólica, pero no en la diastólica, ni hay mejoras significativas del hirsutismo o el acné. En ambos grupos se mejora la intolerancia a la glucosa sin diferencias significativas. No hay cambios en el volumen y tamaño del ovario en ninguno de los dos grupos ni en el número de menstruaciones. En el grupo intervención hubo problemas secundarios a la medicación. La conclusión a la que llegan los autores es que la Metformina no supuso ninguna ventaja en la ovulación ni en el hiperandrogenismo ni en la clínica del hiperandrogenismo (hirsutismo y acné). Por lo tanto, el tratamiento farmacológico debe estar acompañado de una intervención nutricional con modificaciones en los estilos de vida [8], incluso algunos de los medicamentos utilizados en el tratamiento farmacológico habría que abandonarlos en el caso de que se produjese un embarazo [14].

## 6. Conclusiones

El Síndrome de Ovario Poliquístico es una patología importante puesto que es la primera causa de infertilidad de las mujeres en nuestros tiempos. La patología se puede desarrollar desde edades tempranas, por lo que detectar la enfermedad a tiempo es clave para evitar las consecuencias de la patología o, al menos, disminuirlas. Sin embargo, para poder hacer esto posible, debería hacerse una revisión de los criterios diagnósticos puesto que, los criterios de Rotterdam, no sirven para población adolescente. En este sentido, por lo tanto, todavía queda mucho por investigar.

Parece que hay una cierta relación entre obesidad y SOP; al menos, se sabe que la obesidad complica la situación metabólica y hormonal del síndrome. Por otro lado, la patología conlleva una serie de comorbilidades como, por ejemplo, predisposición a padecer DM II o síndrome metabólico, con el aumento de riesgo cardiovascular que suponen ambas patologías. La obesidad en sí misma predispone a padecer estas comorbilidades pero, si una mujer que tiene SOP, además presenta obesidad, la patología se complica y la predisposición a padecer sus comorbilidades aumenta.

Desde el ámbito de la dietética y la nutrición se puede intervenir para prevenir o mejorar las complicaciones del SOP, en el caso de que ya estén presentes en la paciente. De los artículos que se han revisado se deduce que bajar de peso en las mujeres con SOP que presenten sobrepeso u obesidad es el punto clave: se mejora la resistencia a la insulina disminuyendo, de esta manera, las cifras de testosterona libre y, por lo tanto, se mejora la clínica hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y alopecia). Reduciendo entre un 5% a un 10% del peso corporal inicial se aprecian las ventajas de la modificación del estilo de vida en mujeres con SOP obesas. Incluso con pequeñas pérdidas de peso (un 2%) ya se pueden apreciar la mejora del ambiente metabólico y hormonal que existe en estas mujeres.

De los artículos también se deduce que lo importante de la intervención dietético-nutricional es la reducción de la carga energética de la dieta. Por otro lado, parece que las dietas con un alto porcentaje en proteínas (40% de la carga energética

total) y un bajo porcentaje en hidratos de carbono (30% de la carga energética total) suponen una pérdida de peso más rápida. Por otro lado, se están empezando a investigar nuevos aspectos que podrían ayudar a mejorar la patología, como es la suplementación con PUFA's o la posible acción sinérgica entre el resveratrol y la simvastatina, aunque todavía queda mucho por investigar en este sentido.

La intervención dietética junto con un programa de ejercicio aeróbico ha de ser la primera línea de tratamiento en mujeres con SOP que presenten obesidad. El tratamiento farmacológico ayuda a la intervención dietética y puede mejorar la clínica del síndrome aunque, por sí sólo, puede no ser suficiente para mejorar algunos aspectos, como puede ser la tolerancia a la glucosa [17].

#### 6.1. ***Futuras líneas de investigación***

Para terminar, se concluye que los estudios de intervención nutricional bien hechos en esta población son escasos y, además, faltan estudios de intervención nutricional a largo plazo en esta población [26].

Por otro lado, aplicando lo que se sabe sobre la intervención dietético-nutricional en la obesidad, se sabe que las dietas cetogénicas, altas en proteínas y bajas en hidratos de carbono, a largo plazo resultan tener efectos perjudiciales para el organismo: pueden producir debilidad, riesgo de fractura ósea, ganancia de peso a largo plazo, síndrome metabólico, daño renal, desórdenes gastrointestinales, pérdida de la autoestima, depresión y alteraciones en el comportamiento alimentario [27]. Es decir, a largo plazo, las dietas bajas en hidratos de carbono resultan ineficaces [28].

Las dietas para la pérdida de peso han de ser ambiciosas y no buscar solamente la pérdida de peso; también deben buscar la pérdida de grasa corporal preservando la masa magra, mantener la pérdida de peso a largo plazo, prevenir la ganancia de peso, ha de haber una educación alimentaria para evitar malos hábitos en la alimentación, ha de minimizar los riesgos asociados, prevenir las comorbilidades, mejorar el autoestima y aumentar la calidad de vida [28].

Aplicando estos conocimientos a la pregunta de que da título a este trabajo, podemos concluir lo siguiente: lo que se busca en una mujer con SOP que presente sobrepeso u obesidad es la pérdida de peso para mejorar el ambiente metabólico y hormonal de su organismo. Por otro lado, los estudios encontrados hablan de dietas con un alto porcentaje de proteínas a expensas de disminuir la carga calórica de los hidratos de carbono. Sin embargo, se sabe que estas dietas a largo plazo son perjudiciales, por lo tanto, se abre una vía de investigación que estudie la eficacia de una dieta hipocalórica equilibrada frente a la eficacia de una dieta hipocalórica baja en hidratos de carbono y alta en proteínas a largo plazo en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico que, además, presenten sobrepeso u obesidad. Por otro lado, como no hay estudios de la intervención dietética en mujeres con el síndrome que estén en normopeso, también se abre una futura línea de investigación donde se muestren los posibles beneficios de una intervención dietética en estas mujeres.

## Bibliografía

- [1] Stein IF, Leventhal ML. **Amenorrhea associated with bilateal polycystic ovaries.** Amer J Obstr Gynecol. 1935.
- [2] Sociedad Española de Fertilidad. **Síndrome del Ovario Poliquístico.** 1º ed. Madrid. Editorial Panamericana. 2005.
- [3] Homburh R. **Polycystic ovary syndrome.** Best Prac Res Clin Obstet Gyneacol. 2008;22(2):261-274.
- [4] Paker VER., Semple RK. **Genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologist should know.** Eur J Endocrinol, 2013;169 R71-R80.
- [5] Richard S, Legro MD. **Obesity and PCOS: Implications for Diagnosis and Treatment.** Reprod Med,. 2012;30(6):496-506.
- [6] Xita N, Tsatsoulis A. **Review: Fetal programming of Polycystic Ovary Syndrome by androgen excess: experimental, clinical, and genetic association studies.** J Cling Endocrinol Metab. 2006;91(5):1660-1666.
- [7] Sirmans SM, Pate KA. **Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome.** Clin Epidemiol. 2014; 2014:6, 1-13.
- [8] Vilmann LS, Thisted E, Baket JL, Holm J.C. **Development of obesity and Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents.** Horm Res Paediatr. 2012; 78(5-6):269-278.
- [9] Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Maros MV. **Endocrinology and gynecology of girls and Women with Low Birth Weight.** Fetal Diagn Ther, 2011; 30(4):243-249.
- [10] Shafiee MN, Chapman C, Barrett D, Abu J, Antimo W. **Reviewing the molecular mechanism wich increase endometrial cancer (EC) risk in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): Time for paradigm shift?.** Gynecol Onco.. 2013, 131(2):489-492.
- [11] Hohl A, Ronsoni MF, Oliveira MD. **Hirsutism: diagnosis and treatment.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58(2):97-107.
- [12] Dantas WS, Gualano B, Rocha MO, Barcellos CR, dos Reis Vieira Yanve V *et al.* **Metabolic disturbance in PCOS. Clinical and Molecular Effets on Skeletal Muscle Tissue.** Scientific Wordl Journal. 2013:178364.
- [13] Madnani N, Khan KM, Chauhan P, Parmar G. **Polycystic ovarian syndrome.** Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013; 79(3):310-21.
- [14] Brewer CJ, Balen AH. **The adverse effects of obesity on conception and implantation.** Reproduction. 2010; 140(3):347-364.
- [15] Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. **Polycystic ovary syndrome.** The Lancet, 2007; 370:685-697.
- [16] Baba T, Endo T, Ikeda K, Shimizu A, Morishita M *et al.* **Weight reduction and pioglitazone ameliorate polycystic ovary syndrome after removal of a Sertoli-stromal cell tumor.** Int J Womens Healh. 2012; 4:607-611.
- [17] Landson G, Dodson WC, Sweet SD, Achibong AE, Kunselman AR *et al.* **The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double blind study.** Fertil Steril. 2011; 95(3):1059-1066.
- [18] Thomson RL, Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ *et al.* **The effect of diet and excercise on markers of endotelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome.** Hum Reprod. 2012; 27(7):2169-2176.

- [19] Kuchenbecker WK, Groen H, van Asselt SJ, Bolster JH, Zwerver J *et al.* In **women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation.** Hum Reprod. 2011; 26(9):2505-2512.
- [20] González F. **Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction.** Steroides. 2012; 77(4):300-305.
- [21] Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M *et al.* **Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome. A systematic review to inform evidence based guidelines.** J Acad Nutri Diet. 2013; 113(4):520-545.
- [22] Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. **Beyond weight loss: a review of therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets.** Eur J Nutri. 2013; 67(8):789-796.
- [23] Sorensen LB, Soe M, Halkier KH, Stigsby B, Astrup A. **Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome.** Am J Clin Nutr. 2012; 95(1):39-48.
- [24] Moran L, Samantha K, Robert J, Helena J. **Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome.** Cochrane Database on Systematic Reviews. 2011. Issue 2.
- [25] Phelan N, O'Connor A, Kywaw Tun T, Correia N, Boran G *et al.* **Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome. Results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial.** Am J Clin Nutr. 2011; 93(3):652-662.
- [26] Ortega I, Villanueva JA, Wong DH, Cress AB, Sokalska A *et al.* **Resveratrol potentiates effects of simvastatin on inhibition of rat ovarian theca-interstitial cells steroidogenesis.** J Ovarian Res. 2014; 7(1):21.
- [27] Basulto J, Manera M, Balaidia E. **Dietas hiperproteicas o proteinadas para adelgazar. Innecesarias y arriesgadas. Dieta Dukan y método PronoKal como ejemplo.** GREP. 2012, 19(7):411-418.
- [28] SEEDO. **Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos.** Revista Española de Obesidad. 2011;9(1).