

**TESIS DOCTORAL**

**EVALUACIÓN DE PARÁMETROS ENDÓCRINO METABÓLICOS EN LOS  
NUEVOS FENOTIPOS DIAGNÓSTICOS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE  
OVARIO POLIQUÍSTICO.**

**Doctorando:** Médica Fux Otta, Carolina.

**Director de tesis:** Prof. Dra. Marta Fiol de Cuneo

**Comisión de seguimiento:** Prof. Dra. Paula Szafryk de Mereshian

Prof. Dr. Julio Cosiansi Bai

**DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES.  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MATERNIDAD Y NEONATOLOGÍA.  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA.  
CÓRDOBA, 2012.**

**Agradecimiento:**

*A mis padres, mi esposo y mis hijas, a quienes les debo todo.*

**Dedicado:**

*A nuestros pacientes.*

## **Agradecimientos**

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Endocrinología y Diabetes del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de Córdoba, bajo la dirección de la Prof Dra Marta Fiol de Cuneo.

Desearía destacar mi más profundo agradecimiento a las siguientes personas:

A la Prof Dra Marta Fiol de Cuneo, por su paciencia, compromiso y dedicación durante la realización de este proyecto. Por saber transmitir su conocimiento y guiarme hasta el final. Por contagiarme las ganas de seguir investigando.

A la Prof Dra Paula Szafryk de Mereshian, por haber despertado en mí el deseo de trabajar en el área de endocrinología ginecológica. Por brindarme su conocimiento, resultado de una larga trayectoria de trabajo y dedicación.

Al Dr Gabriel S Iraci, por su interés y mirada crítica en todas las etapas de la elaboración y publicación de este proyecto.

A todas las personas que han colaborado, directa o indirectamente, en la realización de este trabajo.

## RESUMEN

**Introducción:** el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la endocrinopatía ginecológica más frecuentes en mujeres en edad fértil, se caracteriza por hiperandrogenismo, anovulación crónica y/u ovarios poliquísticos. Debido a su asociación con la insulino resistencia las pacientes tienen mayor riesgo de padecer alteraciones metabólicas. En la actualidad no existe un único criterio diagnóstico universalmente aceptado para definir SOP, estando en vigencia dos: los formulados en 1990 por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (*Criterios NIH*) y el más reciente, publicado en 2004 por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (*Criterios de Rotterdam*). El hiperandrogenismo y la anovulación crónica son los elementos cardinales de ambas definiciones, siendo el patrón ecográfico de ovario poliquístico el tercer elemento incorporado en el último consenso. Así, aplicando los Criterios de Rotterdam, el diagnóstico se realiza con dos de los tres elementos mencionados; generando cuatro fenotipos de mujeres con SOP: 1- hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y morfología de ovario poliquístico [**SOP clásico tipo I con ovarios poliquísticos**], 2- hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria pero con ecografía normal [**SOP clásico tipo II con ovarios normales**], 3- hiperandrogenismo y ovario poliquístico pero con ciclos ovulatorios [**SOP ovulador**] y 4- disfunción ovulatoria y ovario poliquístico pero sin hiperandrogenismo [**SOP normoandrogénico**]. Los nuevos criterios han incrementado la prevalencia, la heterogeneidad y también la controversia; siendo prematuro asumir que todos los fenotipos tienen el mismo riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas.

**Objetivos:** Generales: Describir y analizar las características endocrino-metabólicas de los 4 fenotipos del SOP, según los criterios del consenso de Rotterdam.

Específicos: Evaluar en los distintos fenotipos del SOP: presencia de síndrome metabólico, marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular (adiponectina y proteína C-reactiva), factores tóxico-ambientales (tabaquismo, alcohol, alimentación, actividad física) y antecedentes heredo-familiares (SOP, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular precoz).

**Materiales y métodos:** prospectiva y consecutivamente, fueron seleccionadas del consultorio externo del Departamento de Endocrinología y Diabetes del HUM y N, pacientes en edad reproductiva (entre 18 y 35 años) con diagnóstico de SOP de acuerdo

con los Criterios de Rotterdam. Otro grupo de mujeres sanas de similar edad fueron incorporadas como grupo control. A todas las participantes se les confeccionó una historia clínica, determinaciones bioquímicas clínicas y hormonales y ecografía transvaginal.

**Resultados:** ingresaron al protocolo 332 mujeres: 238 con diagnóstico de SOP (55,4%: fenotipo clásico tipo I; 18%: clásico tipo II; 16,8%: ovulador; 9,6% normoandrogénico) y 94 pertenecían al grupo control. Los parámetros clínicos (índice de masa corporal, presión arterial, acantosis nigricans, circunferencia de cintura y relación cintura/cadera) y bioquímicos de alteraciones metabólicas (perfil lipídico, concentración plasmática de insulina e índices de insulino resistencia e insulino sensibilidad) fueron significativamente mayores en el fenotipo clásico tipo I respecto del fenotipo ovulador y el grupo control. El fenotipo normoandrogénico, evidenció diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de insulino resistencia e índice de andrógenos libres, 17-hidroxiprogesterona y androstenediona respecto del grupo control. No hubo diferencias entre el fenotipo ovulador y el grupo control en dichos parámetros metabólicos. La relación LH/FSH y los niveles de proteína C-reactiva fueron mayores en todos los fenotipos del SOP comparados con el grupo control, independientemente del índice de masa corporal. Las pacientes del fenotipo clásico tipo I tuvieron los niveles séricos más bajos de adiponectina, siendo significativamente menores al compararlos con el SOP ovulador y el grupo control.

**Conclusiones:** las pacientes que presentan las características completas del SOP (clásico tipo I) se asocian con mayor porcentaje de perturbaciones clínicas, endocrinológicas y metabólicas. El fenotipo ovulador no evidencia compromiso reproductivo ni metabólico, sin embargo se sugiere el seguimiento clínico, estimulando conductas preventivas de modificación en los hábitos de vida tendientes a evitar que evolucionen a formas más severas del SOP. El fenotipo normoandrogénico comparte estigmas de anormalidades endocrino-metabólicas encontradas en el SOP clásico, por lo cual deberíamos solicitar las pruebas de tamizaje metabólico en este grupo de pacientes. Una cuidadosa historia clínica es fundamental para reconocer a las pacientes con mayores condiciones de presentar alteraciones metabólicas a lo largo de la vida.

## **ABSTRACT**

**Background:** Polycystic ovary syndrome (PCOS), the most common gynecological endocrinopathy in women of childbearing age, is characterized by hyperandrogenism, chronic anovulation and / or polycystic ovaries. Because of its association with insulin resistance patients have increased risk of metabolic disorders. At present there is no single universally accepted diagnostic criteria to define PCOS, being in effect two: those made in 1990 by the National Institute of Health USA (NIH criteria) and the most recent, published in 2004 by the American Society of Reproductive Medicine and European Society of Human Reproduction and Embryology (Rotterdam criteria). Hyperandrogenism and chronic anovulation are the cardinal elements of both definitions, with the ultrasonographic pattern of polycystic ovary the third element incorporated in the last consensus. Thus, using the Rotterdam criteria, the diagnosis is made with two of the three elements, generating four phenotypes of women with PCOS:

1- hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and polycystic ovarian morphology [PCOS classic type I with polycystic ovaries], 2- hyperandrogenism and ovulatory dysfunction but with normal ultrasound [PCOS classic type II with normal ovaries], 3- and polycystic ovarian hyperandrogenism but with ovulatory cycles [PCOS ovulating] and 4- ovulatory dysfunction and polycystic ovaries without hyperandrogenism [PCOS normoandrogenic]. The new criteria have increased the prevalence, diversity and controversy. It is still premature to assume that all phenotypes have the same risk of developing metabolic complications.

### **Objectives:**

General: Describe and analyze the endocrine-metabolic characteristics of the four phenotypes of PCOS, according to consensus diagnostic criteria of Rotterdam.

Specific: To assess in the different phenotypes of PCOS: metabolic syndrome, cardiovascular risk biochemical markers (adiponectin and C-reactive protein), toxic and environmental factors (smoking, alcohol, diet, physical activity) and family history-inherited (PCOS, type 2 diabetes mellitus, hypertension, early cardiovascular disease).

**Materials and methods:** We prospectively and consecutively, selected from the outpatient Department of Endocrinology and Diabetes HUMN patients of childbearing age (between 18 and 35 years) diagnosed with PCOS according to Rotterdam criteria. Another group of healthy women of similar age were included as controls. All

participants were drawn up a medical history, clinical biochemical and hormonal and transvaginal ultrasound.

**Results:** We studied 332 women: 238 diagnosed with PCOS (55.4% classic type I phenotype, 18% classic type II 16.8%: ovulating; normoandrogenic 9.6%) and 94 belonged to the control group. Clinical parameters (body mass index, blood pressure, acanthosis nigricans, circumference waist and waist / hip ratio) and biochemical markers of metabolic alterations (lipid profile, plasma insulin concentration and indices of insulin resistance and insulin sensitivity) were significantly higher in the classic type I phenotype than the ovulating phenotype and the control group. The normoandrogenic phenotype, showed statistically significant differences in parameters of insulin resistance and free androgen index, 17-hydroxyprogesterone and androstenedione than in controls. There were no differences between the phenotype ovulating and control groups in these metabolic parameters. The LH / FSH ratio and levels of C-reactive protein were higher in all phenotypes of PCOS compared with controls, regardless of BMI. The patients in the classical type I phenotype had lower serum levels of adiponectina with respect to the rest of the groups and reached statistical significance with ovulating phenotype and control group.

**Conclusions:** Patients with full features of PCOS (classic type I) are associated with higher percentage of clinical, endocrine and metabolic disturbances. The ovulating phenotype showed no evidence of reproductive or metabolic compromise. However it is suggested clinical follow-up, encouraging preventive behavior and lifestyle changes, aiming to prevent the progression to more severe forms of PCOS. The phenotype normoandrogenic shares stigmas of the endocrine-metabolic abnormalities found in PCOS classic, which should apply metabolic screening tests in this group of patients. A careful history is essential to recognize those patients with higher metabolic conditions present throughout life.

## **ÍNDICE**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	9
<b>HIPÓTESIS</b>	33
<b>OBJETIVOS</b>	34
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	35
<b>RESULTADOS</b>	46
<b>DISCUSIÓN</b>	68
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	91
<b>ANEXOS</b>	130

## INTRODUCCIÓN

### I- SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una disfunción endócrino-metabólica compleja, caracterizada por oligoanovulación crónica, hiperandrogenismo y/u ovarios poliquísticos (1).

Hace más de 70 años dos ginecólogos de Chicago, *Stein I* y *Leventhal M* (2), fueron los primeros en describir una inusual asociación de signos y síntomas en siete pacientes que presentaban amenorrea y ovarios poliquísticos, tres eran obesas, cuatro tenían hirsutismo y una acné. Estas manifestaciones representaron posteriormente criterios estrictos para el diagnóstico de un complejo síndrome que por muchos años, en homenaje a los dos investigadores que lo divulgaron en la literatura científica, se denominó con el epónimo **“Síndrome de Stein y Leventhal”**. Una década más tarde, *Stein I* (3), comunica la restauración de los ciclos menstruales e incluso algunos embarazos luego de practicar la resección ovárica cuneiforme en un porcentaje significativo de pacientes. Estos resultados permitieron inferir que la causa del síndrome estaba localizada en el ovario y el trastorno se designó con el nombre de **“Enfermedad Ovárica Poliquística”**.

Las distintas hipótesis sobre los mecanismos propuestos como causa de esta entidad, han ido cambiando acorde a la época y al avance científico. En la década del 70, con el advenimiento del radioinmunoanálisis, *Yen S* (4) describe una serie de alteraciones funcionales en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario responsables del cuadro clínico. Se determinó la hiperfunción del eje luteinizante (LH) - células de la teca con producción excesiva de andrógenos e hipofunción del eje folículo estimulante (FSH) - células de la granulosa con producción acíclica de estrógenos e interrupción del desarrollo folicular (5). Esta secreción inapropiada de gonadotrofinas (desproporcionalmente elevada de LH en relación a la de FSH), secundaria a una disfunción hipotalámica, fue considerada por muchos años la causante del síndrome (hipótesis neuroendócrina).

En 1980, *Burghen G* (6) demuestra que el síndrome estaba asociado con hiperinsulinemia. Mucho tiempo antes de que se identifique la asociación del SOP con la insulino resistencia ya se habían descrito modelos de síndromes hiperandrogénicos con

alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono; así la primera descripción fue en 1921 por *Archard C* y *Thiers J* (7) y la denominaron “*Diabetes de femmes a barbe*”. El reconocimiento de esta asociación incentivó la realización de numerosas investigaciones entre la relación de la insulina con la función gonadal, sugiriendo que la insulino resistencia podría tener implicancia en la etiopatogenia del SOP (hipótesis de la insulino resistencia) (8).

Posteriores estudios clínicos, bioquímicos y la aparición de la ecografía revelaron un espectro de alteraciones, reflejo de múltiples mecanismos, que condujeron al término “*Síndrome de Ovario Poliquístico*” (SOP) para reflejar la heterogeneidad de este trastorno (9). En la actualidad, si bien no se conoce con certeza su etiología se jerarquiza a la insulino resistencia como la causante del síndrome y su implicancia en las alteraciones metabólicas.

## **PREVALENCIA**

El SOP es la endocrinopatía más frecuente en mujeres de edad reproductiva. Aunque los datos de prevalencia son limitados, la misma se estima entre un 5 a 10 % (8). Esta variación se podría adjudicar a los diferentes criterios diagnósticos empleados para definir al síndrome, al proceso de reclutamiento en las poblaciones estudiadas y a la influencia de factores genéticos y ambientales.

Los estudios más divulgados en la literatura que estimaron la prevalencia fueron realizados en poblaciones étnicamente diferentes. *Knochenhauer E y col* (10) examinaron 277 mujeres premenopáusicas entre 18 y 45 años que realizaban exámenes preocupacionales sugiriendo una prevalencia del 4 % en Birmingham, una población del sureste de Estados Unidos. *Azziz R y col* (11) publicaron posteriormente una prevalencia mayor (6,6 %) al evaluar en la misma población una cifra sustancialmente mayor de mujeres. En la isla griega de Lesbos, *Diamante-Kandaraki E y col* (12) reportan una prevalencia del 6,8 % al estudiar 192 mujeres reclutadas tras ofrecer examen médico gratuito. Entre 154 mujeres donantes de sangre voluntarias en Madrid, *Asunción M y col* (13) hallaron un 6,5 % de afectación en la población femenina en edad reproductiva.

Recientemente, *March W y col* (14) publicaron un estudio retrospectivo de cohorte en 728 mujeres nacidas entre 1973 y 1975 en el Hospital Maternal Queen

Elizabeth, en Adelaida, sur de Australia, evaluadas en la etapa adulta (27-34 años). Al adoptar diferentes criterios diagnósticos hallaron un incremento en las cifras tradicionalmente estimadas, mostrando al 18 % de las mujeres afectadas, 70 % de las cuales desconocía el diagnóstico.

## **FISIOPATOGENIA**

La exacta fisiopatogenia del SOP es desconocida, existiendo múltiples factores, que interactuando entre sí, serían los responsables de la variabilidad clínica del síndrome (15). Existen varias hipótesis que tratan de explicar el defecto primario, siendo las más aceptadas las siguientes:

### **- Hipótesis neuroendócrina:**

*Yen S y col* (4, 5) detectaron que la secreción inapropiada de gonadotrofinas era un rasgo singular del SOP, caracterizado por un aumento en la frecuencia y amplitud de la pulsatilidad de LH asociada a un nivel normal o reducido de FSH. El mecanismo de esta alteración estaría originado por una disfunción hipotalámica, donde existiría un aumento en la frecuencia de pulsos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) (16). Aún no está claro si esta aceleración en la frecuencia de pulsos es debida a una anomalía intrínseca en el generador de pulsos en el hipotálamo o es causada por los niveles relativamente bajos de progesterona presentes en el SOP (17, 18). La pulsatilidad del GnRH está fuertemente controlada por la modulación que ejercen los esteroides gonadales y se ha postulado una acción inhibitoria de la progesterona a nivel central, tanto hipotalámica como hipofisaria. Las mujeres con SOP, al padecer comúnmente anovulación por períodos prolongados, presentan niveles séricos de progesterona bajos y esto favorecería no sólo un aumento en la actividad hipotalámica del generador de pulsos, sino además, a nivel hipofisario un aumento en la sensibilidad del gonadotropo al GnRH, resultando como consecuencia un incremento en la liberación de LH (19). En respuesta a la estimulación por la LH, las células de la teca del ovario sintetizan andrógenos y la FSH, responsable de regular la actividad aromatasa de las células de la granulosa, determina cuanto estrógeno se sintetiza a partir de los precursores androgénicos. Cuando existe un incremento en las concentraciones de LH sobre las de FSH, los ovarios sintetizan preferentemente andrógenos (20).

La elevación en los niveles de LH se puede encontrar en un porcentaje importante de pacientes, aproximadamente entre el 40 y 60 % (21). Si bien un aumento en el cociente LH/FSH apoya el diagnóstico de SOP en una mujer anovulatoria, se debe tener en cuenta que niveles bajos de LH no lo descartan. Estas diferencias se podrían explicar por la heterogeneidad del síndrome, los diferentes métodos empleados en las mediciones de LH y la influencia del tejido adiposo sobre la amplitud de sus pulsos. Es conocido que existe una correlación inversamente proporcional entre el índice de masa corporal y los niveles séricos de LH, encontrándose una disminución en la amplitud de pulsos directamente proporcional al grado de adiposidad (22).

#### **- Hipótesis ovárica:**

Existen evidencias de que la causa primaria del exceso de andrógenos en el SOP se encontraría a nivel ovárico. En la década del 90, diferentes autores como *Rosenfield R* (23) y *Ehrmann D* (24) identificaron un desorden en la biosíntesis esteroidea con elevación de precursores C-19 a nivel ovárico y adrenal y sugirieron que en las pacientes con SOP habría una alteración en la enzima citocromo P-450c17. Este citocromo es una enzima bifuncional con actividad 17 alfa hidroxilasa y 17, 20 liasa y es codificada por el mismo gen en la suprarrenal y el ovario. En las células de la teca, la 17 alfa hidroxilasa convierte a la progesterona en 17- hidroxiprogesterona, que por medio de la 17, 20 liasa pasa a androstenediona y ésta posteriormente a testosterona (20). Según dichos autores existiría un estado de hiperandrogenismo funcional ovárico en el 80 % de las pacientes con SOP, caracterizado por una respuesta tecal aumentada en la biosíntesis de andrógenos, consecuencia de una mayor actividad enzimática de la P-450c17 (24). Diversos estudios, realizados tanto *in vivo* como *in vitro*, sobre la función de las células de la teca demostraron que existe una anomalía intrínseca en la esteroidogénesis ovárica. *Franks S y col* (25) detectaron que los cultivos de células tecales de ovarios poliquísticos producen niveles significativamente mayores de androstenediona que los de ovarios normales; asimismo, en otros estudios realizados en estos cultivos se identificó un aumento en el RNAm de las enzimas que intervienen en la esteroidogénesis (26). Estos hallazgos sugieren que podría haber algunos genes que codifican para las enzimas de la esteroidogénesis implicados en la etiología del SOP (27).

Teorías más recientes sostienen que el mecanismo responsable de la producción intraovárica de andrógenos está asociado a estados de insulino resistencia. *Nestler J y col*

(28) demostraron que la hiperinsulinemia estimula la actividad de la enzima P-450c17 en mujeres con SOP y que la misma puede revertirse al reducir la secreción de insulina.

**- Hipótesis adrenal:**

El ovario y la corteza suprarrenal comparten las mismas vías de esteroidogénesis, siendo similares las enzimas involucradas en ambas glándulas y reguladas por la LH en el ovario y la hormona adrenocorticotrofina (ACTH) en la suprarrenal (29). Si bien hay muchos aspectos por dilucidar, las evidencias disponibles sustentan un aumento en la actividad de la enzima P-450c17 en la zona reticular de la glándula suprarrenal en las pacientes con hiperandrogenismo adrenal funcional (30). En un 25 a 50 % de las pacientes con SOP se ha demostrado un aumento en los niveles séricos de precursores de esteroides sexuales adrenales dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y 11  $\beta$  hidroxiandrostenediona (31, 32). La causa de esta disregulación en la esteroidogénesis adrenal se desconoce, pero al igual que en el ovario se postula que el exceso de insulina podría amplificar la acción enzimática y la síntesis de andrógenos adrenales mediada por la ACTH (29).

Una de las teorías que trata de explicar los diversos factores involucrados es la de *Yen S y col* (33), que propone como primer eslabón una adrenerca exagerada, con exceso en la secreción adrenal de andrógenos que, por conversión periférica en el tejido adiposo dan estrógenos. El hiperestrogenismo incrementaría la sensibilidad hipofisaria a GnRH, con aumento en la amplitud y frecuencia de pulsos de LH, incremento de la relación LH/FSH, hiperplasia tecal con hiperandrogenismo y bloqueo de la aromatización por niveles inadecuados de FSH. Esta teoría, en la que la fuente de andrógenos parece ser mixta (adrenal-ovárica), intenta integrar ambos factores como causantes del síndrome.

**- Hipótesis insulino resistencia-hiperinsulinemia:**

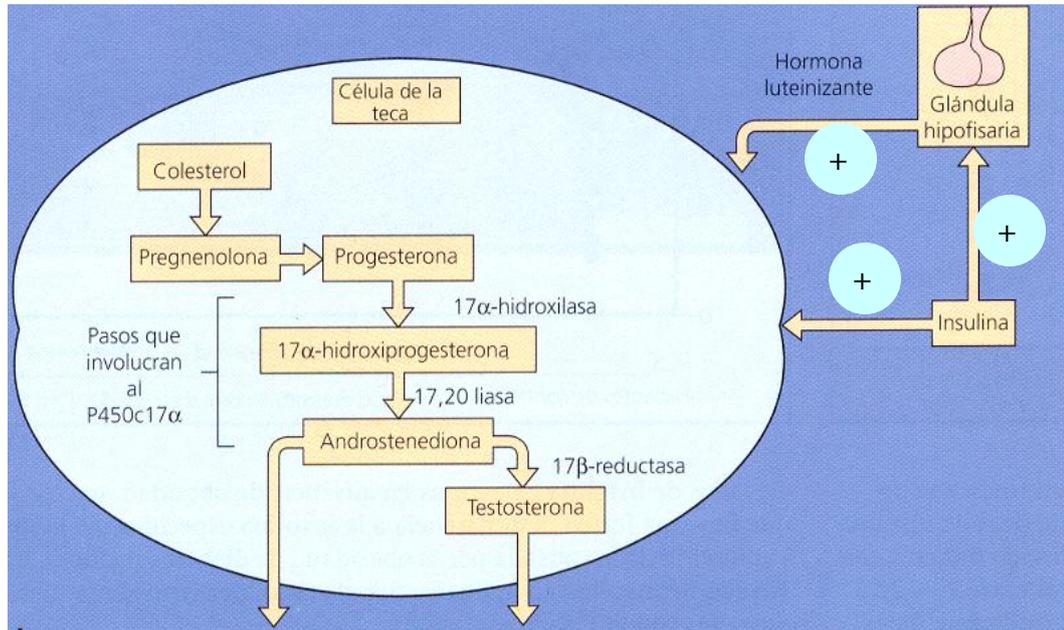
La insulino resistencia, definida como la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, es comúnmente encontrada en la población general (20-25%) (34). En las mujeres con SOP, dependiendo de la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas empleadas y de la heterogeneidad del síndrome,

la prevalencia es mucho mayor (60 al 80%) y se caracteriza por ser independiente de la presencia de obesidad (35-37).

En la actualidad la insulino resistencia cumple un rol fundamental en la fisiopatogenia del SOP, ya que la hiperinsulinemia compensatoria puede contribuir al hiperandrogenismo a través de múltiples mecanismos directos e indirectos (Fig.1). *In vitro*, la insulina estimula la biosíntesis de andrógenos al aumentar la actividad enzimática del citocromo P-450c17, tanto a nivel ovárico como adrenal. En el ovario, esta acción la ejerce en forma directa actuando sobre su propio receptor -receptor de insulina- o sobre receptores alternativos: el *receptor del Factor de Crecimiento Similar a la Insulina-1 (IGF-1)* - que presenta gran homología con el de insulina - y *receptores híbridos* - tetrámero formado por un heterodímero del receptor de insulina y otro del IGF-1 (8, 38, 39). Por otro lado, la insulina inhibe la síntesis hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG: Sex Hormone Binding Globulin), incrementando la fracción de testosterona que circula libre, considerada la biológicamente activa (40).

Estudios realizados por *Prelevié G* (41) definen la importancia de la insulina como co-gonadotrofina, al demostrar que actúa sinergizando la acción de la LH para incrementar la producción de andrógenos en las células de la teca. A nivel de la corteza suprarrenal, también se describió que potencia la acción de la ACTH con efectos similares. Otro de los factores que actúa a nivel del ovario amplificando la respuesta de andrógenos a la acción de la LH, es el IGF-1, considerado igualmente una co-gonadotrofina. Dado que la hiperinsulinemia inhibe la síntesis hepática de la proteína transportadora de IGF-1 (IGFBP-1) la fracción libre se une a su receptor y amplifica la respuesta de la LH para la secreción de andrógenos (39).

En la actualidad, si bien los mecanismos íntimos involucrados en la causa de la insulino resistencia no están bien establecidos, se jerarquiza esta hipótesis como la principal determinante del síndrome. Múltiples factores, tanto genéticos como ambientales, contribuirían al desarrollo de la misma. Se ha postulado que la insulino resistencia en las pacientes con SOP se debe a un defecto intrínseco por susceptibilidad genética, debido a que es independiente de la obesidad. Entre los aspectos moleculares propuestos se ha demostrado que existe un defecto genético a nivel post-receptor que afecta la fosforilación del receptor de la insulina (8).



**Figura 1:** Microambiente androgénico. Defecto en la esteroideogénesis ovárica secundario a la hiperinsulinemia. Adaptado de *Nestler J* (28).

La heterogeneidad y multifactorialidad del SOP hacen difícil la enunciación de una hipótesis unívoca responsable del síndrome. Además de las mencionadas, se describen en los últimos años factores genéticos y prenatales que podrían estar involucrados en su fisiopatogenia.

**- Factores hereditarios y genéticos:**

A pesar de que aún no se ha encontrado un patrón hereditario particular, existen múltiples evidencias de que los factores genéticos están implicados en la patogenia del SOP (42). Así lo sugiere la comunicación de casos de agrupación familiar, al demostrarse que aproximadamente el 35% de las madres y el 40% de las hermanas de mujeres con SOP son afectadas (43). Estudios realizados en grandes familias proponen la existencia de una herencia autosómica dominante, con calvicie precoz masculina, como el equivalente del SOP correspondiente a varones (44, 45).

Son muchos los genes candidatos involucrados, pero existe un interés especial en los relacionados a la regulación del eje hipotálamo hipófisis gonadal, los vinculados con el metabolismo, transporte y biosíntesis de andrógenos, como así también aquellos relacionados con la secreción y acción de la insulina. Estudios recientes han evaluado la

participación de genotipos proinflamatorios, teniendo en cuenta la asociación demostrada en diferentes estados de insulino resistencia con la inflamación crónica (46).

Si bien los aspectos relacionados con el carácter familiar y las alteraciones genéticas potenciales aún no fueron clarificados, la evidencia disponible indica que el SOP es un síndrome poligénico de herencia no mendeliana como lo son la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial (HTA) y la obesidad (42).

El SOP, considerado un desorden multifactorial, se desarrollará por la combinación de factores de riesgo genéticos y factores ambientales desencadenantes. La importancia de conocer la etiología genética reside en la necesidad de adecuar los hábitos de vida que permitan retrasar la aparición de la patología y sus posibles complicaciones.

#### **- Factores de reprogramación fetal: exposición prenatal a andrógenos:**

Nuevas investigaciones realizadas por diferentes autores, proponen que el SOP sería consecuencia de un proceso que se inicia *in útero*. La reprogramación fetal ha sido definida por *Lucas A* (47) como el readecuamiento fisiológico por efecto de un insulto o estímulo precoz en un período sensible del desarrollo fetal, lo que resulta en consecuencias funcionales adversas a largo plazo. Una de las primeras observaciones epidemiológicas vinculadas a la reprogramación fetal fue la de *Barker D* (48, 49), quien estableció que el retardo en el crecimiento intrauterino, se relacionaba con mayor riesgo de síndrome metabólico y alteraciones reproductivas en la vida postnatal. La reprogramación fetal propone que la desnutrición intrauterina materno-fetal programa la actividad metabólica y hormonal del recién nacido como una respuesta compensatoria para sobrevivir, pero con consecuencias adversas a lo largo de la vida. Las hormonas, al regular el crecimiento fetal y el desarrollo de órganos y tejidos específicos, jugarían un papel fundamental en el mecanismo de adaptación del feto a estas condiciones. La insulina, los factores de crecimiento insulino-símiles, la tiroxina, los glucocorticoides y los esteroides sexuales actuarían como señales endócrinas o de maduración, maximizando las condiciones de supervivencia en períodos críticos de la vida (50). Se hipotetiza que la exposición prenatal a andrógenos, podría actuar como un factor de reprogramación fetal favoreciendo el desarrollo del SOP. Estudios realizados en modelos animales (monas y ovejas) establecen que la exposición prenatal a testosterona conduce a

retardo en el crecimiento intrauterino, obesidad, insulino resistencia, infertilidad y cambios de conductas en las crías en la vida postnatal (51-54). En humanos, un modelo de exposición prenatal a andrógenos es la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante, por déficit de 21 hidroxilasa, produciendo un hiperandrogenismo originado en las adrenales del feto (autoandrogenización), que en la vida postnatal se manifestará con genitales ambiguos, trastornos menstruales en las niñas, virilización progresiva, disminución de la fertilidad y comportamiento agresivo en ambos sexos, similar a lo descrito en modelos animales (55, 56).

Un nuevo modelo de exposición prenatal a andrógenos propuesto en humanos es el SOP. El mismo surge a partir de la demostración de niveles elevados de andrógenos en las embarazadas con el síndrome, lo cual podría constituir un ambiente androgénico anormal para el desarrollo fetal (57). Estudios en monas y ovejas androgenizadas *in útero* presentan cambios neuroendócrinos, gonadales y metabólicos similares al desarrollado en el SOP, lo que sugiere que el mismo podría tener un origen prenatal (51- 54). No obstante, se desconoce cual sería la fuente de andrógenos prenatales en estas pacientes; si es la gónada fetal la que genera una excesiva producción de andrógenos condicionando una autoandrogenización (como la adrenal en el modelo humano de la hiperplasia suprarrenal congénita) o si es la madre con SOP la que traspassa el hiperandrogenismo al feto (semejante al modelo animal).

Tanto en modelos animales como humanos se observa una relación entre la exposición prenatal a andrógenos y el retardo en el crecimiento intrauterino, que dará generalmente origen a un recién nacido pequeño para la edad gestacional y cambios en el eje reproductivo y metabólico que se manifestarán en la vida postnatal (58, 59, 60). Se ha sugerido una relación entre las niñas pequeñas para la edad gestacional y el desarrollo ulterior de SOP. *Sir Petermann T y Benítez R* (59, 61) han demostrado que las mujeres con SOP tienen mayor porcentaje de antecedente de pequeños para la edad gestacional en comparación con mujeres normales (18 vs 7 %) y por otro lado que la prevalencia de pequeños para la edad gestacional es mayor en niños nacidos de madres con SOP en comparación con madres controles (14 vs 2%).

Las consecuencias de la exposición prenatal a andrógenos y el retardo en el crecimiento intrauterino son similares, por lo que se propone que podrían tener mecanismos comunes de reprogramación. Las explicaciones propuestas se fundamentan

en que las concentraciones suprafisiológicas de andrógenos durante la etapa fetal producen: mayor aromatización a estrógenos, modifican la sensibilidad y la acción metabólica de la insulina, disminuyen la bioactividad de los sistemas de factores de crecimiento simil-insulina (IGF-1) y posiblemente actúen como un factor de estrés produciendo activación del eje adrenal (fetal o materno) con mayor liberación de glucocorticoides (62-66).

En las niñas con el antecedente de haber nacido pequeñas para su edad gestacional, la mayoría de los estudios documenta un inicio puberal normal o temprano pero de avance más rápido y menarca más temprana en aquellas con mayor adiposidad (67). Estas niñas que hacen un crecimiento compensatorio y por ende presentan menor sensibilidad a la insulina, muestran mayor evidencia de hiperandrogenismo adrenal y ovárico con manifestaciones de pubertad precoz e hiperandrogenismo funcional ovárico (68). Estos estudios sugieren que el antecedente de retardo en el crecimiento intrauterino y pubertad precoz podrían ser la ante sala para el desarrollo del SOP durante la adolescencia. En esta secuencia de eventos, actuarían múltiples factores genéticos y ambientales que determinarían las características del SOP (67, 69).

Si bien es indudable que en los últimos años se abrieron nuevos horizontes relacionados con el estudio del ambiente intrauterino, hasta el momento los estudios efectuados en humanos relacionados con el SOP son limitados, siendo este un factor aún por aclarar y confirmar en futuras investigaciones.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las mujeres con SOP pueden presentar un espectro de signos y síntomas clínicos cuya expresión puede variar a lo largo de la vida.

### **Características endócrino- reproductivas:**

#### **Disfunción menstrual**

Una de las características más importantes del SOP es el antecedente de disfunción ovulatoria crónica, que en el 70 al 80 % de los casos se presentará

clínicamente con oligomenorrea o amenorrea secundaria y menos frecuentemente con metrorragia disfuncional, amenorrea primaria o polimenorrea (70). Las alteraciones menstruales usualmente se inician en la etapa peripuberal, con normal o leve retraso de la menarca seguido de ciclos irregulares. En otras ocasiones pueden tener ciclos aparentemente regulares al comienzo y posteriormente, asociado a la ganancia de peso, desarrollar ciclos irregulares. A menudo, el uso de anticonceptivos orales, enmascaran estos síntomas, hasta que al suspenderlos, las anormalidades en los ciclos recurren. Debido a que los disturbios menstruales pueden representar cambios fisiológicos en esta etapa del desarrollo sexual, el diagnóstico de SOP debe considerarse al menos dos años posteriores a la edad de la menarca (71).

Los datos actuales sugieren que entre el 20 y 30 % de las mujeres con SOP pueden tener historia de ciclos menstruales regulares, pero los mismos no excluyen que sean anovulatorios, por lo cual en este grupo de pacientes se sugiere confirmar la presencia o ausencia de ovulación con dosajes de progesterona durante la fase lútea tardía y en dos ciclos menstruales consecutivos (72).

El SOP es la causa más común de anovulación e infertilidad (73). El 90 % de las mujeres que se atienden en clínicas de fertilidad con anovulación padecen SOP y en un alto porcentaje de los casos presentan exceso de peso. Esta asociación las predispone a mayor porcentaje de abortos, diabetes gestacional y preeclampsia (74). Recientemente se ha implicado a la insulino resistencia e hiperinsulinemia como posibles mecanismos que explican estas complicaciones, aún desde el embarazo temprano, generando un ambiente endometrial hostil para la implantación (75).

La prevalencia de los disturbios menstruales en las mujeres con SOP se modificará con la edad, disminuyendo a medida que se aproxima la menopausia en correlación con el descenso de los niveles de andrógenos que ocurren fisiológicamente a esta edad (76). *Vulpoi C y col* (77) sugieren, a partir de observaciones clínicas, una mejoría de la fertilidad de las mujeres con SOP a medida que pasan los años.

Además de afectar la esfera reproductiva, la anovulación crónica produce una constante estimulación mitogénica del tejido endometrial atribuido a la acción estrogénica, sin la acción inhibitoria de la proliferación y diferenciación progestacional. A largo plazo, este “hiperestrogenismo relativo”, puede conducir a un incremento en la prevalencia de hiperplasia y probablemente carcinoma de endometrio. El mismo ha sido

asociado a obesidad y diabetes mellitus tipo 2, ambas entidades presentes frecuentemente en las pacientes con SOP (78, 79).

### **Hiperandrogenismo**

El hiperandrogenismo es la expresión clínica del aumento en la secreción de andrógenos, de una mayor sensibilidad de los receptores periféricos o de una combinación de ambos mecanismos. Se caracteriza clínicamente por la presencia de hirsutismo, acné, seborrea o alopecia androgenética. Cuando este cuadro se agrava, progresa rápidamente y aparece engrosamiento en el tono de la voz, atrofia mamaria, clitoromegalia o hipertrofia muscular se denomina virilización y se impone descartar el origen tumoral del hiperandrogenismo (80).

Desde el punto de vista dermatológico la mayoría de los autores acuerdan que el mejor marcador de hiperandrogenismo es el hirsutismo, debido a que el acné es un signo común y puede ser transitorio durante la adolescencia normal y existen pocos datos acerca de la prevalencia de la alopecia androgenética en las mujeres con SOP (71, 72, 81).

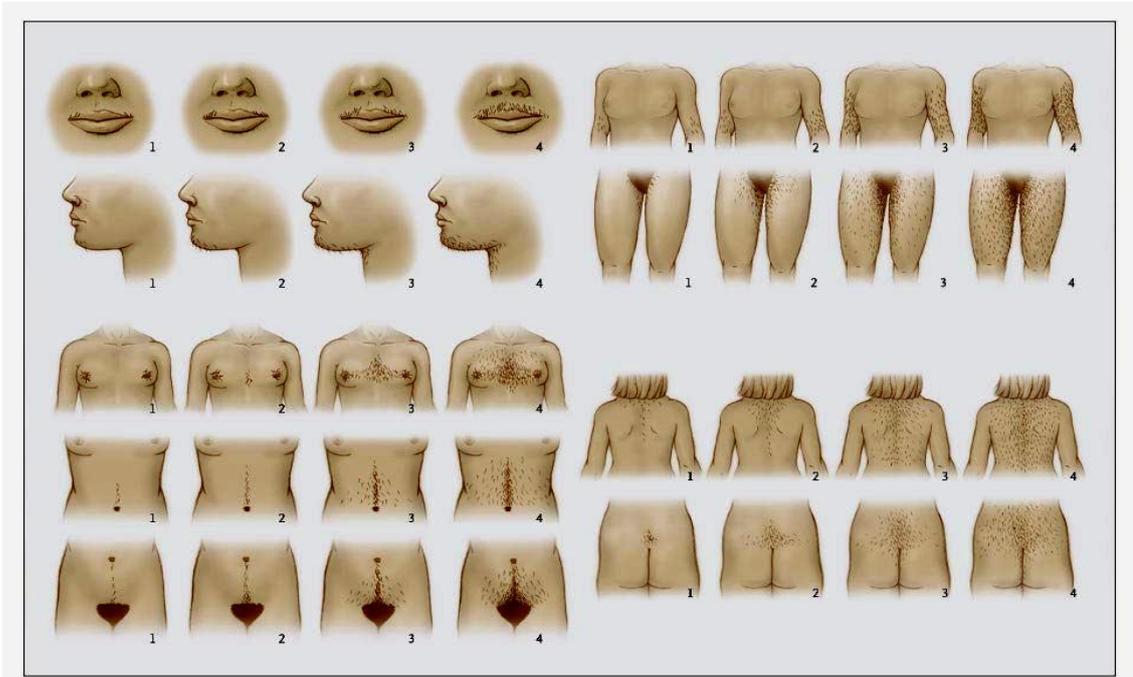
El hirsutismo es la aparición de pelo terminal, duro, pigmentado y medulado en áreas donde normalmente no existe pelo en la mujer, consideradas sensibles al estímulo androgénico, con un patrón de distribución masculina. La hipertrichosis, en cambio, es la aparición de pelo en zonas no sensibles a dicho estímulo, como es la región del antebrazo, en forma generalizada y relacionada frecuentemente con el uso de drogas o factores genéticos (80). En la práctica clínica, el hirsutismo se investiga utilizando el puntaje o score de Ferriman y Gallwey (82). El mismo es un método semicuantitativo, de naturaleza subjetiva, que evalúa con puntaje de 0 a 4, según la densidad del vello terminal, nueve regiones del cuerpo andrógeno-dependientes (Fig. 2). Si bien una puntuación mayor o igual a 8 se considera patológica, muchos autores aplican como límite máximo de lo normal, un score a partir de 6 (10). Entre las limitaciones del método figuran la escasa reproductibilidad, las variaciones inter-observador y la falta de evaluación de otras regiones andrógeno sensibles como patillas, glúteos y región perineal. Además, no tiene en cuenta que el hirsutismo puede existir en una sola región corporal, aún sin proporcionar el puntaje diagnóstico, siendo igualmente patológico y por otro lado

no diferencia el origen racial o étnico de la población estudiada (80, 81). Este último aspecto es fundamental, ya que existe una variación racial en los patrones de crecimiento del vello corporal; por ejemplo, las mujeres del este asiático o descendientes de indígenas tienen menor prevalencia de hirsutismo que las árabes (72). En nuestra población no existen datos normativos, por lo cual en la práctica clínica se ha consagrado un puntaje mayor o igual a 8 como sinónimo de hirsutismo (83).

Las manifestaciones dermatológicas del hiperandrogenismo son frecuentes en la población general, observándose hirsutismo en aproximadamente el 5 % de mujeres en edad reproductiva (80). Si bien no existe un algoritmo aceptado por todos los autores, el diagnóstico bioquímico o hiperandrogenemia se define con niveles elevados de testosterona total, acompañados o no del aumento de otros andrógenos, como delta 4-androstenediona y dehidroepiandrosterona sulfato. La testosterona, ligeramente elevada o en el límite alto de la normalidad en el 70 % de las mujeres con SOP, es el andrógeno más potente y el principal determinante del hirsutismo. En el 20-40% de los casos, su valor puede ser normal y su concentración plasmática no correlacionar con los hallazgos clínicos (72). La ausencia de criterios de validación en las técnicas empleadas, la falta de valores normales determinados según distintos grupos etáreos y la gran variabilidad en los ensayos empleados, son parte de las limitaciones en las determinaciones de testosterona (84). Algunos autores aconsejan determinar el índice de andrógenos libres que equivale a la fracción de testosterona libre, biológicamente activa, para el diagnóstico bioquímico. Una ventaja en la determinación del mismo es que emplea en su fórmula el dosaje de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), la cual ha demostrado ser un marcador de insulino resistencia en mujeres, siendo su medición de doble utilidad (15, 72, 85).

Debido a que el diagnóstico de SOP es de exclusión, otras causas, aunque infrecuentes, de hiperandrogenismo, deben ser descartadas. La hiperplasia adrenal congénita no clásica de expresión tardía está presente en el 1,5 a 2,5 % de mujeres con hiperandrogenismo (86). Los tumores secretores de andrógenos en aproximadamente el 0,2 % (87). El síndrome de Cushing, la hiperprolactinemia, la disfunción tiroidea y la acromegalia pueden considerarse en el diagnóstico diferencial pero generalmente se presentan con otros síntomas, además del hirsutismo (72, 80, 81).

El desafío frente a una paciente con hiperandrogenismo es evaluar si el exceso de andrógenos es un problema dermatológico aislado o forma parte de un síndrome más amplio como es el SOP. Una historia clínica cuidadosa será fundamental para reconocer los hallazgos que puedan identificar a las pacientes en quienes el hiperandrogenismo es parte de una condición mas seria.



**Figura 2:** Score de Ferriman y Gallwey. Puntaje asignado a cada una de las nueve regiones corporales sensibles a los andrógenos: 0 (ausencia de pelo terminal) a 4 (crecimiento severo). *Adaptado de Rosenfield R (80).*

### **Morfología de ovarios poliquísticos**

Con el advenimiento de las nuevas técnicas ecográficas de alta resolución, preferentemente por vía transvaginal, los hallazgos histológicos del SOP pueden ser corroborados de forma no invasiva. Aplicando los criterios imagenológicos tradicionales de *Adams J (88)*, entre el 80 a 100% de las mujeres con SOP tienen la apariencia ultrasonográfica clásica consistente con los hallazgos histológicos. En la misma se visualizan múltiples y pequeños folículos dispuestos en corona alrededor de un estroma prominente, con volumen ovárico aumentado. Sin embargo, estos hallazgos morfológicos, se han observado en otras entidades diferentes al SOP:

- En el 92 % de mujeres con hirsutismo idiopático (88)
- En el 87 % con oligomenorrea (88)

- En el 82 % de hiperplasia adrenal congénita (89)
- En el 26 % de amenorreas (88)
- En el 82 % de mujeres premenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2 (90)
- En el 40 % de mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (91)
- En el 23 % de mujeres con ciclos menstruales regulares (81)
- En el 67 % de mujeres con alopecia androgénica (92)

El criterio diagnóstico actual por ecografía transvaginal, requiere un volumen ovárico  $\geq 10$  mL y/o 12 o más folículos de 2-9 mm de diámetro presentes en al menos un ovario (72, 81). Más del 80 % de las pacientes con diagnóstico de SOP tienen esta morfología ovárica. Sin embargo, en estudios recientes, se ha propuesto definir incremento del volumen ovárico a partir de 7-7,5 mL (93).

Si bien la prevalencia de ovarios poliquísticos en el SOP es elevada, debemos reconocer que la tasa de falsos positivos es relativamente alta y que su presencia como único elemento, es decir, en ausencia de otros signos y síntomas, no hacen el diagnóstico de SOP. Es importante que la paciente no esté en tratamiento con anticonceptivos debido a que modificarán la morfología ovárica y se deberá repetir nuevamente el estudio en el próximo ciclo si se observa la presencia de un folículo dominante ( $> 10$  mm), cuerpo lúteo o asimetría ovárica (81).

La ecografía es de utilidad fundamentalmente en aquellas pacientes con hiperandrogenismo que cursan con ciclos regulares, en las delgadas con oligomenorrea sin hiperandrogenismo para diferenciar al SOP de las disfunciones hipotalámicas y adicionalmente como elemento de valoración inicial en la búsqueda de hiperplasia endometrial (81).

### **Características metabólicas:**

A pesar de que no es necesario demostrar la insulino resistencia para realizar el diagnóstico de SOP, un alto porcentaje de pacientes tienen intolerancia a los hidratos de carbono, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico a edades más tempranas que la población general (94). Si bien se ha demostrado que la insulino resistencia es un fenómeno independiente de la obesidad en las pacientes con SOP, el aumento de peso y la historia familiar incrementan el riesgo de presentar alteraciones metabólicas y

cardiovasculares. Debido a la alta prevalencia de insulino resistencia y su asociación con el síndrome metabólico, *Dunaif A* y *Sam S* (95), llegaron a sugerir una sola entidad denominada “Síndrome XX”.

Los factores de riesgo que comparten ambas entidades incluyen: obesidad abdominal, intolerancia a los hidratos de carbono, diabetes mellitus tipo 2, HTA, dislipidemia, disfunción endotelial y probablemente enfermedad cardiovascular (1,15, 33, 81, 94).

### **Síndrome Metabólico**

El síndrome metabólico se define como la asociación de varios factores de riesgo precursores de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de diabetes mellitus tipo 2 (96). Ya en 1988, *Reaven G* (97) observó que algunos factores de riesgo cardiovasculares, como la dislipidemia, la HTA y la hiperglucemia solían aparecer agrupados y denominó a esta asociación síndrome X. Postuló que la insulino resistencia tenía un rol central en la etiopatogenia, de ahí que también comenzó a denominarse síndrome de insulino resistencia. Desde entonces se han divulgado una multitud de trabajos y se han empleado diferentes términos para esta entidad: síndrome cardiometabólico, dismetabólico cardiovascular, plurimetabólico, cuarteto de la muerte, entre otros, siendo el más aceptado y popular el de síndrome metabólico (98-101).

En la actualidad existen distintos criterios para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico según las diferentes sociedades científicas, pero el más aceptado es el establecido por el III Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación en Colesterol de Adultos de Estados Unidos (National Cholesterol Education Program: NCEP) conocido como ATP III (Adult Treatment Panel III) y lo definen en base a los factores de riesgo que se muestran en la tabla 1 (34).

La importancia de diagnosticar el síndrome metabólico radica en que su presencia quintuplica la posibilidad de presentar diabetes mellitus tipo 2 y duplica o triplica el riesgo de padecer eventos cardiovasculares. A pesar de ser sencillo y poder diagnosticarse fácilmente una de sus principales limitaciones es que no tiene en cuenta otros factores de riesgo cardiovasculares clásicos como son el tabaquismo, sedentarismo o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura. Además, subestima el riesgo en aquellos pacientes que no cumplen con al menos tres factores y actualmente se

sabe que es igual de importante tomar medidas preventivas tanto en pacientes que cumplan 1 ó 2 como el que tiene los 5 elementos diagnósticos (96).

**Tabla 1:** Criterios para definir síndrome metabólico según ATP III: se realiza el diagnóstico cuando están presentes 3 o más de los factores de riesgo que se describen a continuación:

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Definición</b>
1. Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura > 88 cm en las mujeres y > 102 cm en hombres
2. Triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dL o medicación específica
3. Colesterol HDL bajo	≤ 50 mg/dL en mujeres y ≤ 40 mg/dL en hombres o medicación específica
4. HTA	≥ 130 / 85 mmHg o medicación específica
5. Hiperglucemia en ayunas	≥ 100 mg/dL o medicación específica

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA (285): 2486-2497, 2001.

Debido a que aún no existe un acuerdo entre los distintos criterios diagnósticos, es difícil comparar la prevalencia entre diferentes países. También existen diferencias relacionadas al sexo, origen étnico y estilo de vida. Varios estudios concuerdan en que alrededor de un 20-25 % de la población adulta padece síndrome metabólico y que el mismo aumenta significativamente con la edad (34). Los resultados publicados por *Ford E y col* (102), en su análisis de los datos recogidos por el Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), encontró que la prevalencia de síndrome metabólico, definido según los criterios del ATP III, en > de 20 años era del 24%, en > de 50 años 30 % y en > de 60 años del 40%. En mujeres entre 20 y 29 años la prevalencia fue del 6 % y entre los 30 y 39 años del 14 %.

En nuestro país, existen dos estudios epidemiológicos de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que difieren en las regiones geográficas evaluadas: uno publicado en el año 2002 por el Ministerio de Salud de la Nación, investigó la región noreste y sur del país y el otro, un estudio multicéntrico, en el que participaron siete hospitales públicos y privados de la ciudad de Buenos Aires, en el que evaluaron a un

grupo de sujetos considerados presuntamente sanos (dadores de sangre) (103, 104). Las cifras aportadas por el Ministerio de Salud de la Nación fueron del 20 % de prevalencia de síndrome metabólico y 14 % en mujeres y 21 % en hombres en el estudio de la población presuntamente sana. Es posible que estas diferencias se deban a que el último estudio incluye a una población más joven, como así también a las diferencias étnicas y distintos hábitos de vida que varían según la comunidad estudiada.

Existen varios estudios que demuestran una mayor prevalencia de síndrome metabólico en mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de SOP (33,5 a 43 %) respecto de la población femenina sana (6 a 14 %) (34, 94, 95, 102, 105). Estos porcentajes varían según las poblaciones estudiadas, siendo las cifras más altas las registradas en Estados Unidos (33- 53 %), donde existe mayor porcentaje de obesidad en la población general. En otros países, donde la prevalencia de síndrome metabólico es menor, los porcentajes varían desde un 8% según las cifras publicadas por *Carmina E* (106) en una población del sur de Italia a un 25 % en mujeres españolas registradas por el grupo de trabajo de *Escobar-Morreale H* (94).

### **Alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono**

Debido a que el 60-80 % de las mujeres con SOP tienen diagnóstico de insulino resistencia, no sorprende que exista un alto porcentaje de intolerancia a los hidratos de carbono y diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 aún en edades tempranas de la vida (94). Aunque los datos de incidencia no son precisos, las cifras publicadas indican que más del 40 % de mujeres con SOP clásico desarrollan intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus tipo 2 alcanzar la cuarta década de la vida y que el control glucémico empeora con la edad y la ganancia de peso (1,70, 72, 81, 94). En un estudio realizado por *Boudreaux MY y col* (107), luego de 8 años de seguimiento y comparado con un grupo control de mujeres sanas apareadas por edad y peso corporal, las mujeres con SOP tuvieron 5 veces más riesgo de desarrollar intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes mellitus tipo 2.

### **Dislipidemia**

La dislipidemia es un factor de riesgo común en las mujeres con SOP, alcanzando el 70 % de los casos, según estudios realizados en Estados Unidos (108, 109). Se puede presentar con diferentes patrones, el más frecuente es el denominado “perfil lipídico aterogénico” que se caracteriza por hipertrigliceridemia, elevación de partículas de colesterol de baja densidad (LDL) y descenso en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (94). Este perfil, similar al que padecen los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, contribuye a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con SOP (109). Tanto la insulino resistencia como el hiperandrogenismo son determinantes de este patrón lipídico. Por un lado la insulino resistencia afecta la capacidad de la insulina para ejercer su acción antilipolítica y por otro lado la testosterona disminuye la actividad de la lipoproteinlipasa en las células del tejido adiposo abdominal (94).

### **Hipertensión arterial**

Existe controversia sobre la prevalencia de HTA en las mujeres con diagnóstico de SOP. Se hipotetiza que la insulino resistencia y la hipersinsulinemia contribuirían al desarrollo de la misma (111, 112). Es conocida la asociación entre la elevación de la presión arterial y los niveles de insulina, que se produce con independencia del peso corporal, como surge de las observaciones de pacientes hipertensos, un 50% presentan insulino resistencia (111). Las pacientes de edad avanzada presentan mayor incidencia de HTA que los controles, pero los estudios que evalúan a mujeres durante la edad reproductiva son contradictorios (113, 114). *Ehrmann D y col* (105) en un estudio sobre predictores de síndrome metabólico publicado en el año 2006, encuentran mayor prevalencia de HTA en las mujeres con SOP (21%), siendo la insulino resistencia el principal factor determinante. *Holte J y col* (115) publicaron un estudio en el que se comparó la presión arterial media en 24 hs en mujeres con SOP con los registros de un grupo control de mujeres sanas, presentando las primeras mayor labilidad de la presión arterial, lo cual se interpretó como un estado pre hipertensivo. Sin embargo, estos resultados no fueron reproducidos por otros autores (116). *Zimmerman S y col* (117) compararon la presión arterial y el grosor del ventrículo izquierdo de mujeres con SOP y controles sanas y no hallaron diferencias significativas en estos parámetros a pesar de la profunda insulino resistencia e hiperinsulinemia presente en las primeras.

La HTA sería el reflejo de anormalidades en la compliance vascular y disfunción endotelial, demostrado en varios estudios. Las alteraciones de la función vasodilatadora dependiente del endotelio apoyan el modelo de disfunción endotelial y SOP, ya demostrado para otros grupos de riesgo (118). Estas evidencias de daño vascular se continúan con la demostración, *in vivo*, mediante técnicas no invasivas, de lesiones ateroscleróticas en arterias carótidas y coronarias en mujeres con SOP (110,119).

En las mujeres con SOP que logran embarazarse se registra mayor incidencia de HTA respecto a los controles sanas, probablemente secundario a mayor alteración en la adaptación vascular presente en estas pacientes (74).

### **Obesidad central**

La obesidad está presente en el 50% de las mujeres con SOP y en algunas series el porcentaje se eleva a 75% (86, 120). Esto podría estar determinando por la gran epidemia de obesidad presente en Estados Unidos, ya que en otros países donde la población tiende a ser más delgada, la prevalencia de obesidad en el SOP es menor (120-123).

La distribución de la adiposidad puede tener diferentes efectos en el desarrollo de las manifestaciones del SOP. La presencia de acumulación grasa en la parte superior del cuerpo (patrón androide o adiposidad central) se asocia con incremento en la incidencia de hiperandrogenismo y disminución de la fertilidad (124,125). Este patrón se puede observar independientemente del peso corporal en las mujeres con SOP (126). Se ha visto además que se relaciona con marcadores de inflamación crónica y aumento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, cuyo nexo estaría dado por la insulino resistencia (118). Muchas de las alteraciones endócrinas y metabólicas asociadas a la adiposidad central se atenúan al reducir la insulino resistencia, ya sea a través de la pérdida de peso o con fármacos insulinosensibilizantes (127-129).

Los “estándares de oro” para evaluar adiposidad intra-abdominal son la tomografía computada y la resonancia magnética nuclear a nivel de las vértebras lumbares 3-5. Estudios realizados por *Deprés J* (130) y *Pouliot M* (131) encuentran una excelente correlación entre la circunferencia abdominal y la grasa visceral cuantificada por estas técnicas. Si bien se acepta que la circunferencia abdominal no discrimina la grasa subcutánea de la visceral, a los fines de la práctica clínica, simplemente tomando esta medida podemos tener una estimación de la cuantía de la grasa visceral.

## **ADIPONECTINA Y PROTEÍNA C- REACTIVA: BIOMARCADORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO**

Tradicionalmente, los adipocitos eran considerados depósitos de energía que almacenaban los triglicéridos durante la alimentación y liberaban ácidos grasos durante el ayuno para proporcionar energía a otros tejidos. Sin embargo, actualmente se conoce que presentan otras funciones importantes y que producen sustancias con acción hormonal que tienen repercusión local y sistémica, tales como angiotensinógeno, leptina, factor de necrosis tumoral alfa, resistina, adiponectina, inhibidor del activador del plasminógeno-1, ácidos grasos libres, interleucina-6, estrógenos, cortisol, etc. El conocimiento de que el tejido adiposo funciona como un órgano endócrino tiene importancia en la comprensión de la relación fisiopatológica entre el exceso de grasa corporal y los estados patológicos ligados a la insulino resistencia, como la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular (132).

La expansión del tejido adiposo visceral produce una serie de cambios en su metabolismo que modifican la secreción adiposa de los factores mencionados. Citoquinas y proteínas derivadas del adipocito, conocidas como “adipocitoquinas”, podrían contribuir al desarrollo de la insulino resistencia y en consecuencia a las alteraciones metabólicas descritas en el SOP (133, 134).

La adiponectina, secretada exclusivamente en el tejido adiposo, puede inhibir la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales vasculares, inducidas por el factor de necrosis tumoral alfa, habiéndose propuesto un rol antiaterogénico para ella (135). En la obesidad y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 con insulino resistencia, en los cuales la incidencia de aterosclerosis coronaria es alta, se presenta hipoadiponectinemia (135-138).

Recientemente, *Xyriax BC y col* (139), utilizando los datos del estudio CORA (Coronary Risk factors for Atherosclerosis) efectuado en un número importante de mujeres (200 con antecedentes de enfermedad cardiovascular y 255 controles), investigaron las concentraciones plasmáticas de adiponectina y su correlación con factores de riesgo relacionados con enfermedad cardiovascular. Los niveles de adiponectina fueron significativamente menores en las mujeres con enfermedad

cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Ambas co-morbilidades, consideradas riesgos sobre la salud a largo plazo en pacientes con SOP (1, 81). Estudios recientes proponen a la misma como un marcador precoz de riesgo metabólico en mujeres con SOP (140-144).

Actualmente, se ha postulado a la adiponectina no sólo como un mediador más del tejido adiposo visceral involucrado en la patogénesis de la insulino resistencia, sino además favoreciendo el desarrollo del hiperandrogenismo. Otras adipoquinas como la leptina, citoquinas como factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina-6 y varias enzimas expresadas en el tejido adiposo (3 $\beta$  hidroxisteroide dehidrogenasa, 17 $\beta$  hidroxisteroide dehidrogenasa, aromatasa, 11 $\beta$  hidroxisteroide dehidrogenasa tipo 1) pueden contribuir al hiperandrogenismo en el SOP (133). Si bien está claramente establecido el rol de la insulino resistencia y la hiperinsulinemia como factores facilitadores del exceso de andrógenos, estas moléculas secretadas por el tejido adiposo pueden también influir sobre la función ovárica y adrenal, interviniendo directamente el tejido adiposo en el metabolismo de las hormonas esteroideas (134, 145, 146).

En la última década, ha quedado bien establecido que un estado inflamatorio crónico es un factor determinante en el inicio y progresión de la aterosclerosis, a través de la intervención de mediadores proinflamatorios, como interleucinas y quimiocinas. La inflamación es una manifestación vital y útil para proteger al organismo frente a la lesión tisular, con la activación de una cascada inflamatoria e inmunológica, conocida como “respuesta de fase aguda”. La consecuencia es el estímulo de la síntesis de proteínas proinflamatorias, moléculas de adhesión y factores de crecimiento, que expresados en forma crónica o en exceso, generan un fenómeno perjudicial. Históricamente se consideró a la aterosclerosis como una simple acumulación de lípidos pero actualmente este concepto se ha modificado y se la define como una “enfermedad sistémica inflamatoria”, con una génesis multifactorial, donde interactúan células inflamatorias, citoquinas y sustancias quimiotácticas en la pared arterial. La proteína C- reactiva de alta sensibilidad, considerada un biomarcador muy sensible de inflamación sistémica, permite identificar a sujetos con riesgo cardiovascular elevado (147). En mujeres fue sugerida como un predictor de evento cardiovascular primario aún superior al colesterol LDL (148,149). Este último hecho es refrendado por la creación del score de riesgo de Reynolds; que agrega al clásico score de Framingham el uso de la proteína C-reativa en mujeres, aumentando su valor pronóstico (150).

En las mujeres portadoras de SOP se han descrito valores superiores de proteína C-reactiva respecto de los controles normales (151-153). *Morin-Papunen L y col* (154) examinaron la respuesta de la proteína C- reactiva en mujeres con SOP tratadas con metformina y observaron su descenso en correlación con mejoría de los parámetros metabólicos, por lo cual proponen su uso como un marcador de respuesta eficaz al tratamiento con dicho fármaco.

## **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

Tanto desde el punto de vista clínico como biológico el SOP es heterogéneo y como todo síndrome en el cual la fisiopatogenia no es clara, es inevitable que se discuta acerca de su definición y diagnóstico. Desde los primeros hallazgos publicados por *Stein I y Leventhal M* (2) hasta la actualidad los criterios diagnósticos sufrieron múltiples modificaciones (9, 72, 81).

En 1990, un grupo de expertos con el auspicio del National Institute of Health (NIH), consideraron afectadas con SOP a todas las mujeres con hiperandrogenismo y anovulación crónica; tras haber excluido otras etiologías específicas que simulen la sintomatología tales como: síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos e hiperplasia adrenal congénita no clásica (***Criterios NIH***). La presencia de ovarios poliquísticos por ecografía, fueron considerados un elemento particularmente controversial y no se los incluyó para el diagnóstico (9).

En mayo de 2003, un nuevo comité de expertos reunidos en Rotterdam (***Criterios de Rotterdam***) y auspiciado por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), reconocieron una condición funcional del síndrome e incluyeron a los ovarios ecográficamente poliquísticos dentro del grupo de componentes básicos para el diagnóstico (81). Así, acordaron que el mismo, debe realizarse con al menos dos de los siguientes tres elementos:

- \* oligo y /o anovulación
- \* hiperandrogenismo (clínico y / o bioquímico) y
- \* morfología de ovario poliquístico por ecografía

El consenso de Rotterdam amplió la definición del SOP propuesta por el NIH de 1990, generando cuatro fenotipos o subgrupos:

1- mujeres con hiperandrogenismo (H), oligo-anovulación (O) y morfología de ovario poliquístico (P) **-HOP- “Fenotipo clásico tipo I con ovarios poliquísticos”**

2- mujeres con hiperandrogenismo (H) y oligo-anovulación (O) quienes tienen morfología ovárica normal por ecografía **-HO- “Fenotipo clásico tipo II con ovarios normales”**

3- mujeres con hiperandrogenismo (H) y morfología de ovario poliquístico (P) pero con ciclos menstruales normales y ovulatorios **-HP- “Fenotipo ovulador”**

4- mujeres con oligo-anovulación (O) y morfología de ovario poliquístico (P) pero sin hiperandrogenismo **-OP- “Fenotipo normoandrogénico”**

Estos nuevos criterios incrementaron la prevalencia y diversidad del SOP y también ampliaron la controversia. Algunos autores como *Franks S* (155), aceptan que el nuevo consenso ha aportado avances significativos en el conocimiento etiológico del síndrome, mientras otros, como *Azziz R* (156), postulan que es prematuro incluir en la definición al grupo de mujeres ovuladoras y fundamentalmente a las que se presentan sin evidencia clara de exceso de andrógenos; ya que en estos subgrupos no se ha estudiado aún si tienen un riesgo aumentado de padecer patología metabólica o cardiovascular. Para confirmar su postura, en una publicación reciente de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP, liderada por el mencionado autor, propone que el SOP sea considerado primariamente un desorden por exceso de andrógenos, con lo cual el hiperandrogenismo debería ser una condición *sine qua non* para establecer el diagnóstico. Sin embargo, reconoce que esta postura puede cambiar con futuros estudios (72).

Con los hallazgos descritos se asume *a priori*, que las mujeres con SOP tienen un riesgo aumentado de contraer enfermedad cardiovascular. Sin embargo, al no existir una única definición del SOP universalmente aceptada, los estudios que analizan su asociación con la enfermedad cardiovascular están comprometidos desde el inicio. Como lo refiriera *Legro R* (157), es prematuro asumir, que todos los fenotipos de mujeres con SOP tienen el mismo riesgo cardiometabólico.

Por estos motivos, evaluar los aspectos endócrinos y metabólicos en los distintos fenotipos de mujeres con SOP permitirá adoptar medidas de prevención tempranas

(modificaciones en el estilo de vida) y tratamiento (drogas insulinosensibilizantes, estatinas, etc.) en los subgrupos afectados, lo cual beneficiará el pronóstico a largo plazo. Asimismo, evitar en los fenotipos que no evidencien riesgo cardiometabólico, conductas innecesarias que puedan repercutir en la calidad de vida y costos que conlleva el diagnóstico de esta entidad para la mujer.

## **II- HIPÓTESIS**

De acuerdo a lo expuesto, la hipótesis del presente trabajo es que los cuatro fenotipos diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico exhiben diferencias en los factores de riesgo cardiovascular y metabólico.

Al considerar que la insulino resistencia-hiperinsulinemia impacta en diferentes órganos (ovarios, suprarrenales, hipófisis, hígado) ocasionando hiperandrogenismo y alteraciones metabólicas; la presencia de obesidad estará más asociada a las formas clásicas del síndrome.

Dada la demostrada correlación inversa entre las concentraciones séricas de adiponectina y el desarrollo de distintos estados ligados a la insulino resistencia, es que dicha adipocitoquina estará descendida en los fenotipos metabólicamente más comprometidos del síndrome de ovario poliquístico.

### III- OBJETIVOS

▶ Generales:

Describir y analizar las características clínicas, hormonales y metabólicas de los distintos fenotipos del síndrome de ovario poliquístico, según los nuevos criterios diagnósticos del consenso de Rotterdam.

▶ Específicos:

Evaluar en los distintos fenotipos del síndrome de ovario poliquístico:

- la presencia de síndrome metabólico aplicando los criterios diagnósticos del ATP III, mediante la determinación de elementos clínicos (presión arterial, circunferencia de cintura) y bioquímicos (glucemia, colesterol HDL y triglicéridos) (34).
- los niveles séricos de adiponectina y proteína C- reactiva; ambos marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular.
- la presencia concomitante de factores tóxicos y ambientales (tabaquismo, alcohol, hábitos alimenticios, actividad física).
- la presencia de antecedentes heredo-familiares de: síndrome de ovario poliquístico, alopecia coronal temprana masculina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia y enfermedad cardiovascular prematura.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **- Diseño del estudio:**

Estudio observacional, de corte transversal analítico.

Entre diciembre de 2007 y 2009, prospectiva y consecutivamente, fueron seleccionadas del consultorio externo del Departamento de Endocrinología y Diabetes las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

### **- Lugar de trabajo:**

Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de Córdoba (HUM y N), Departamento de Endocrinología y Diabetes. Facultad de Ciencias Médicas, UNC.

Cátedra de Fisiología Humana. Laboratorio de Reproducción. Facultad de Ciencias Médicas, UNC.

### **- Pacientes:**

Las mujeres que participaron del estudio fueron divididas en dos grupos: uno con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (grupo síndrome de ovario poliquístico) y otro constituido por mujeres sanas (grupo control).

#### **\* Grupo síndrome de ovario poliquístico:**

*Criterios de inclusión:* mujeres en edad reproductiva, entre 18 y 35 años, con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, realizado con la presencia de dos de los siguientes tres elementos, de acuerdo con los Criterios de Rotterdam (81):

**(I)- Disfunción ovulatoria:** definida clínicamente por los siguientes patrones menstruales:

- oligomenorrea: ciclos menstruales mayores a 35 días.
- amenorrea: ausencia de menstruación en los últimos 90 días.
- eumenorrea anovulatoria: intervalos menstruales normales, entre 25 y 35 días, con niveles séricos de progesterona bajos durante la fase lútea tardía del ciclo

menstrual (entre el día 21 y 23). Los dosajes de progesterona  $< 4$  ng/ml, confirmado en dos ciclos consecutivos, definen la presencia de anovulación crónica (72, 86).

**(II)- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico:**

- hiperandrogenismo clínico: empleamos el score de Ferriman y Gallwey, considerando como valor patológico una cifra  $\geq 8$  para definir la presencia de hirsutismo (82), (figura 2).
- hiperandrogenismo bioquímico: fue definido con niveles séricos de testosterona total  $\geq 80$  ng/dl.

**(III)- Morfología de ovario poliquístico:** fue evaluada mediante ecografía ginecológica con transductor transvaginal multiplanar 3D, IC 5-9 MHz (Voluson 730 Expert, General Electric, Milwaukee, WI). Se definió morfología de ovario poliquístico con la presencia 12 o más folículos, con un diámetro entre 2 y 9 mm y / o volumen ovárico  $\geq 10$  mL, en al menos un ovario.

**\* Grupo Control:**

Criterios de inclusión: mujeres en edad reproductiva, entre 18 y 35 años, que presenten:

-Ciclos menstruales regulares (intervalos entre 25-35 días) y ovulatorios (niveles séricos de progesterona entre el día 21 y 23 del ciclo  $> 4$  ng/ml, en al menos dos ciclos consecutivos).

-Ausencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico.

-Ecografía ginecológica transvaginal normal.

-Sin antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 ni intolerancia a los hidratos de carbono.

**\* Ambos grupos (síndrome de ovario poliquístico y controles):**

Criterios de exclusión:

- Hiperprolactinemia.

- Hipotiroidismo sin tratamiento.

-Otras causas de hiperandrogenismo: síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congénita no clásica, tumores virilizantes.

-Terapia farmacológica que afecte los parámetros endocrinológicos o metabólicos (anticonceptivos, antiandrógenos, metformina, estatinas) usada tres meses previos al inicio del estudio.

Las pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico fueron divididas en cuatro fenotipos según las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas:

**[1]-Síndrome de ovario poliquístico clásico tipo I con ovarios poliquísticos:** hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y morfología de ovario poliquístico.

**[2]-Síndrome de ovario poliquístico clásico tipo II con ovarios normales:** hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y morfología ovárica normal por ecografía.

**[3]-Síndrome de ovario poliquístico ovulador:** hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico pero eumenorreicas con ciclos ovulatorios.

**[4]-Síndrome de ovario poliquístico normoandrogénico:** disfunción ovulatoria y morfología de ovario poliquístico pero sin evidencia de hiperandrogenismo.

**- Aprobación ética:**

A las participantes se les entregó la información clínica y el consentimiento informado en el cual se detallaron los objetivos del estudio, posibles implicancias de sus resultados y las pruebas requeridas (Anexo I). El mismo fue diseñado según las normativas de la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité de Docencia, Investigación y Ética del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de

Córdoba (Anexo II). Una vez firmado el consentimiento, tanto las pacientes como el grupo control, ingresaron al protocolo de estudio.

**- Registro internacional:** (Anexo III)

El protocolo fue registrado en el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH): Clinical Trial Registration: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) Identifier: NCT00784615. El mismo es un requisito para acceder a publicaciones en revistas internacionales.

**- Protocolo de estudio:** (Anexo IV)

Las participantes concurren al consultorio externo del Departamento de Endocrinología y Diabetes del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología durante la mañana. En la primera visita se confeccionó una historia clínica donde se detalló:

► **Perfil clínico y endocrinológico:**

*Anamnesis:*

- Peso al nacer
  
- Antecedentes ginecológicos y obstétricos:
  - Edad de la menarca
  - Ciclos menstruales: ciclicidad y duración del sangrado
  - Embarazos
  - Abortos espontáneos
  - Hipertensión inducida por el embarazo
  - Diabetes gestacional
  - Recién nacidos macrosómicos ( $\geq 4000$  g)
  
- Antecedentes tóxicos y medidas higiénico dietéticas: con la finalidad de contar con un cuestionario estándar, válido y confiable adaptamos en el interrogatorio de estos antecedentes la metodología empleada en la primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (103). La misma empleó las definiciones, en los distintos indicadores de factores

de riesgo, propuesta por la Organización Panamericana de Salud (OPS) en el documento “Herramienta para Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles” (159).

En el cuestionario se interrogó:

\* Tabaquismo: se consideró positivo cuando el consumo de cigarrillos era  $\geq 1$  por día.

\* Consumo de alcohol: se consideró positivo tanto al consumo regular (más de un trago promedio por día en los últimos 30 días) como al episódico excesivo (cinco tragos o más en una oportunidad en los últimos 30 días). Según el tipo de bebida se define un trago a: una latita de cerveza o una copa de vino o una medida de bebida fuerte (licores, whisky, vodka, gin o similares).

\* Actividad física: se consideró positiva a la persona que realizaba el nivel mínimo de actividad física recomendado a nivel nacional: un mínimo de 30 minutos de actividad física de intensidad moderada (por ejemplo caminata rápida) la mayor parte de días de la semana o 3 días de 20 minutos de actividad física intensa.

\* Hábitos alimenticios: se consideraron saludables según los datos referidos por la participante durante la entrevista: bajo consumo de sodio, ingesta de frutas y verduras al menos cinco veces por semana, alto contenido en fibras, etc.

• Antecedentes étnicos y raciales

• Antecedentes hereditarios en familiares de primer grado:

- Síndrome de ovario poliquístico en madres o hermanas
- Alopecia coronal temprana masculina en padres o hermanos: definida como calvicie masculina que se manifiesta antes de los 30 años (45).
- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus tipo 2
- Dislipidemia
- Obesidad
- Enfermedad cardiovascular prematura: definida como infarto agudo de miocardio en hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años (158).

***Examen físico:***

- Índice de Masa Corporal (IMC): en balanza con altímetro se obtuvo el peso y la talla. Posteriormente se calculó el IMC mediante la fórmula: peso (kg) / talla <sup>2</sup> (m).
- Índice cintura/cadera (C/C): la circunferencia de cintura fue medida con cinta métrica inextensible en la mitad de la distancia entre la última costilla y la cresta ilíaca antero-superior y calculada como la media de tres mediciones consecutivas y la de cadera se midió como la máxima circunferencia sobre los glúteos.
- Presión arterial (PA): medida con esfigmomanómetro de mercurio, en el brazo derecho, con la paciente sentada y luego de un reposo de 5 minutos. El promedio de dos mediciones fue usado para el análisis.
- Acantosis nigricans: en nuca, axilas, región submamaria, interna de muslos y codos.
- Hirsutismo: definido con score de Ferriman y Gallwey  $\geq 8$  (82).
- Otros signos clínicos de exceso de andrógenos: acné y alopecia androgenética (160).

Luego de completar la historia clínica, se citó a las pacientes a concurrir al laboratorio para realizar las determinaciones bioquímicas por la mañana entre las 8:00 y 8:30 h, luego de un ayuno nocturno de 12 h. Las mismas fueron realizadas durante los días correspondientes a la fase folicular temprana del ciclo menstrual (días 3 al 5), ya sea espontáneo o posterior a la prueba de progesterona en las pacientes con amenorrea. Durante el mismo período se les indicó realizar la ecografía ginecológica. Las muestras de sangre fueron utilizadas para determinar:

► **Perfil hormonal:**

Se dosó testosterona total (TT), LH, FSH, androstenediona, dehidroepiandrosterona sulfato, 17- hidroxiprogesterona y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Se calculó el índice de andrógenos libres con la siguiente fórmula:  $TT \text{ (nmol/L)} / SHBG \text{ (nmol/L)} \times 100$  (161).

► **Perfil metabólico:**

Se realizó la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Se obtuvieron muestras de sangre para la medición de la glucemia en tiempo 0 (basal) y 120 minutos posterior a la ingesta de 75 gr de glucosa anhidra disuelta en 375 mL de agua. Las muestras basales fueron utilizadas para la determinación de las concentraciones séricas de:

- Insulina

- Lípidos: colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol y triglicéridos

- Adiponectina: se determinó en las primeras 15 a 20 pacientes de cada uno de los cuatro fenotipos que ingresaron al estudio y en 16 mujeres sanas de similar edad e índice de masa corporal.

- Proteína C- reactiva.

De las determinaciones clínicas y bioquímicas (basales) se calcularon diferentes índices para estimar insulino resistencia e insulino sensibilidad (162-169) (Tabla 2).

**Tabla 2:** Índices basales para estimar insulino resistencia e insulino sensibilidad.

Índice	Fórmula	Valor de corte
HOMA (Homeostasis Model Assessment) *	$\text{Glucemia}(\text{mmol/L}) \times \text{Insulinemia} (\mu\text{UI/mL}) / 22.5$	$\geq 2.5$
QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) **	$1 / (\log \text{Insulinemia} + \log \text{Glucemia})$	$\leq 0.332$
LAP(Lipid Accumulation Product)*	$[\text{Cintura (cm)} - 58] \times \text{Triglicéridos (mmol/L)}$	$\geq 34.5$
Glucemia/ Insulinemia **	$\text{Glucemia}(\text{mg/dL}) / \text{Insulinemia} (\mu\text{UI/mL})$	$\leq 4.5$
Triglicéridos/HDL- colesterol *	$\text{Triglicéridos}(\text{mg/dL}) / \text{HDL-colesterol (mg/dL)}$	$\geq 3.5$

\* Índices de insulino resistencia, \*\* índices de insulino sensibilidad

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

-Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* (85): 2402-2410, 2000

- Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* (24): 1726-1731, 2009

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

-McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* (96): 399-404, 2005

► **Síndrome metabólico:** según criterios adaptados del III Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación en Colesterol de Adultos de Estados Unidos (ATP III), definido con 3 o más de los siguientes factores de riesgo (34):

- 1- Circunferencia de cintura : > 88 cm
- 2- Triglicéridos:  $\geq 150$  mg/dL o medicación específica
- 3- HDL-c:  $\leq 50$  mg/dL o medicación específica
- 4- Presión arterial:  $\geq 130 / 85$  mmHg o medicación específica
- 5- Glucemia:  $\geq 100$  mg/dL o medicación específica

► **Morfología ovárica:** la exploración ecográfica se realizó por vía transvaginal (transductor multiplanar 3D, IC 5-9 MHz, Voluson 730 Expert, General Electric, Milwaukee, WI), durante el equivalente de la fase folicular temprana del ciclo menstrual o en amenorrea.

#### **- Métodos de laboratorios:**

Testosterona total, LH, FSH, dehidroepiandrosterona sulfato, insulina y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) fueron determinadas por Electroquimioluminiscencia (Autoanalizador Elecsys 2010, Roche). 17-hidroxiprogesterona y androstenediona fueron medidas por Radioinmunoensayo (Contador de Pozo ZX Alfa Nuclear). La determinación sérica de adiponectina se realizó por Radioinmunoensayo (Linco-Research Inc., St Charles, Missouri, USA). La medición plasmática de glucemia se efectuó mediante el método enzimático UV Hexoquinasa. El colesterol total y triglicéridos con el método enzimático; el HDL y LDL-colesterol por método directo homogéneo y proteína C-reactiva por inmunoturbidimétrico cuantitativo (Autoanalizador COBAS Modular 6000, Roche). La sensibilidad, coeficiente de variación (CV) intra e interensayo de las determinaciones hormonales y de la proteína C-reactiva se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3:** Sensibilidad, coeficientes de variación intra e interensayo de las determinaciones hormonales y proteína C- reactiva.

<b>Determinación</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Coefficiente de variación intraensayo (%)</b>	<b>Coefficiente de variación interensayo (%)</b>
Testosterona Total (ng/mL)	0.02	0.9	1.6
LH (mUI/mL)	0.10	0.8	2.0
FSH (mUI/mL)	< 0.10	1.4	2.9
Dehidroepiandrosterona-S (ug/dL)	0.10	2.2	2.6
Androstenediona (ng/mL)	0.04	4.1	4.1
17-hidroxiprogesterona (ng/mL)	0.07	5.0	5.0
SHBG (nmol/L)	0.35	2.1	2.1
Insulina (uUI/mL)	0.20	1.5	2.5
Adiponectina (ng/mL)	1	1.78	9.25
Proteína C- reactiva (mg/L)	0.3	1.16	2.90

**- Análisis estadístico:**

Las variables con distribución normal (expresadas como media  $\pm$  desvío estándar), fueron analizadas por ANOVA y *post hoc* de Bonferroni; las de distribución no paramétrica (mediana y rango intercuartílico) fueron comparadas con el test de Mann Whitney U. Las variables cualitativas, presentadas en porcentajes absolutos, se compararon con el test  $\chi^2$ . El análisis de las correlaciones fue realizado con el coeficiente de correlación de Pearson para las variables cualitativas y de Spearman en el caso de las dicotómicas. Debido a la falta de distribución normal de los valores séricos de proteína C-reativa, se utilizó la transformación logarítmica de los mismos. El modelo de regresión lineal multivariado fue aplicado para evaluar la influencia de diferentes

variables sobre las concentración sérica de proteína C- reactiva y adiponectina. Se consideró estadísticamente significativo a un valor de  $p < 0.05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SPSS versión 17.0, Chicago, Illinois, USA.

## **RESULTADOS**

Ingresaron al protocolo de estudio 332 mujeres; de las cuales 238 tenían diagnóstico de SOP y 94 pertenecían al grupo control.

### ***Características étnicas de la población estudiada:***

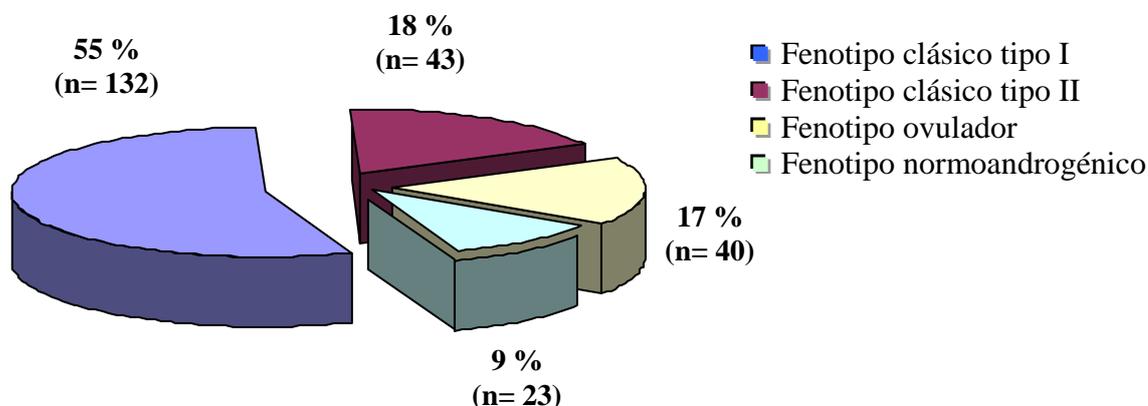
El análisis de los antecedentes étnicos fue tomado de 326 mujeres debido a que 6 fueron excluidas por desconocer a sus padres biológicos. Todas pertenecían a la raza blanca y la mayoría refería antecedentes de descendencia europea de tercera y cuarta generación. El 87 % (n= 283) tenía antecedentes italianos y/o españoles. El resto de la población estuvo constituido por otros grupos étnicos: mestizo (10 %, n= 33) y árabe (3%, n= 10).

### ***Prevalencia relativa de los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico:***

Del total de pacientes con diagnóstico de SOP, 132 (55.4 %) presentaron las características completas del síndrome según los criterios del consenso de Rotterdam: hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y morfología de ovario poliquístico (fenotipo clásico tipo I). Cuarenta y tres pacientes (18 %) exhibieron hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria pero con ovarios ecográficamente normales (fenotipo clásico tipo II). Encontramos 40 pacientes (16.8 %) que presentaron hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos pero con ciclos ovulatorios (fenotipo ovulador). Veintitrés pacientes (9.6 %) presentaron disfunción ovulatoria y ovarios poliquísticos pero sin evidencia de hiperandrogenismo clínico y / o bioquímico (fenotipo normoandrogénico) (Fig.3). El 90 % de las pacientes cursaron con hiperandrogenismo, el 82 % tenía morfología de ovario poliquístico en el estudio ecográfico y el 83 % evidenció ciclos anovulatorios.

### ***Motivo de consulta al momento del diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico:***

En la tabla 4 se describen los principales signos y síntomas que motivaron la consulta en los distintos fenotipos del SOP.



**Figura 3.** Distribución porcentual de los cuatro fenotipos del síndrome de ovario poliquístico, según los criterios del consenso de Rotterdam.

**Tabla 4.** Principales motivos de consulta en los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico.

Variable	Fenotipos del SOP			
	clásico I n=132	clásico II n=43	ovulador n=40	normoandr n=23
Hirsutismo (%)	30	40	64	-
Acné (%)	7	7	16	-
Alteraciones menstruales (%)	23	29	-	34
Sobrepeso (%)	24	8	10	4
Infertilidad (%)	14	14	7	28
Patología tiroidea (%)	2	2	3	34

SOP: síndrome de ovario poliquístico; clásico I: hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y ovario poliquístico; clásico II: hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria; ovulador: hiperandrogenismo y ovario poliquístico; normoandr (normoandrogénico): disfunción ovulatoria y ovario poliquístico. Los datos son expresados en porcentajes (%).

***Características clínicas y antropométricas de los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico:***

Las pacientes pertenecientes al fenotipo clásico tipo I consultaron con menor edad respecto al fenotipo normoandrogénico y controles ( $p < 0.05$ ). Las cifras de presión arterial tanto sistólica como diastólica y la presencia de acantosis nigricans fueron significativamente mayores en el fenotipo clásico tipo I respecto al fenotipo ovulador y controles ( $p < 0.05$ ). Al considerar las medidas antropométricas las pacientes con SOP clásico tipo I fueron las de mayor índice de masa corporal. Tanto la circunferencia de cintura como la relación cintura/cadera fueron significativamente mayores en el fenotipo clásico tipo I respecto del tipo II, del ovulador y del grupo control ( $p < 0.001$ ) (Tabla 5).

Solamente 13 pacientes tenían antecedentes de bajo peso al nacer, la mayoría (69 %) pertenecían al fenotipo clásico tipo I y el resto, en similar porcentaje, al clásico tipo II y al normoandrogénico (15 %).

***Factores tóxicos y ambientales:***

La mayoría de las pacientes pertenecientes al fenotipo clásico tipo I no realizaba el nivel mínimo recomendado de actividad física. La anamnesis alimenticia reveló en este fenotipo menor ingesta de frutas y/o verduras. El fenotipo ovulador y el normoandrogénico son los que referían mayor porcentaje de actividad física y mejores hábitos alimenticios. Tanto el consumo de alcohol como el hábito de fumar fueron mayores en el fenotipo clásico tipo I al compararlo con el grupo control (Tabla 6).

***Antecedentes heredo-familiares:***

En la tabla 7 se muestra el porcentaje de patologías metabólicas y factores de riesgo cardiovascular en familiares de primer grado de pacientes con diagnóstico de SOP y en el grupo control.

Antecedentes de SOP en madres y hermanas, así como calvicie masculina antes de los 30 años en padres o hermanos de las pacientes estudiadas se registraron en la historia clínica y se muestran en la misma tabla.

## *Características endocrinológicas de los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico:*

### ► **Andrógenos y gonadotropinas**

Los fenotipos que por definición cursaron con hiperandrogenismo (clásicos y ovulador) tuvieron mayores niveles de testosterona total, dehidroepiandrosterona sulfato y de 17- hidroxiprogesterona en comparación con el SOP normoandrogénico y el grupo control.

En el fenotipo clásico tipo I, las concentraciones de androstenediona y el índice de andrógenos libres fueron más elevados, mientras que el nivel de SHBG fue más bajo, con diferencias estadísticamente significativas respecto de los fenotipos ovulador, normoandrogénico y el grupo control.

Tanto el fenotipo ovulador como el normoandrogénico evidenciaron niveles séricos significativamente menores de SHBG respecto del grupo control.

A pesar de estar dentro de los valores normales, el índice de andrógenos libres, el dosaje de androstenediona y el de 17-hidroxiprogesterona, fueron significativamente mayores en el fenotipo normoandrogénico comparado con el grupo de mujeres sin SOP.

Las pacientes con SOP tuvieron niveles de LH y relación LH/FSH estadísticamente mayores que los controles. El fenotipo clásico tipo I y el normoandrogénico tuvieron similares concentraciones de LH. A pesar que el fenotipo ovulador registró los niveles más bajos de dicha hormona, los mismos resultaron más elevados cuando los comparamos con el grupo control, con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8). La relación LH/FSH fue mayor en todos los fenotipos del SOP al compararlas con el grupo control.

Dividimos a todos los grupos (fenotipos y controles) en dos categorías según el índice de masa corporal (IMC): normopeso ( $IMC \leq 24.9 \text{ kg/m}^2$ ) y sobrepeso-obesidad ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Tanto el índice de andrógenos libres, como los niveles séricos de andrógenos, SHBG, LH y la relación LH/FSH mantuvieron la significancia estadística, independientemente del índice de masa corporal.

### ► Signos clínicos de hiperandrogenismo

El porcentaje de hirsutismo fue elevado en las pacientes pertenecientes a los fenotipos clásico tipo I, II y ovulador (91, 93 y 90 % respectivamente). Estos grupos cursaron con más acné y alopecia androgénica respecto al resto de la población estudiada (Fig. 4-7).

### *Características ginecológicas y obstétricas de los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico:*

En la tabla 9 se detalla la edad de la menarca y los ciclos menstruales. La oligomenorrea fue la alteración menstrual más común en los fenotipos que cursaron con ciclos menstruales anormales. En la misma tabla se muestra el volumen ovárico.

El 34 % (n=114) de la población estudiada había estado embarazada, siendo el porcentaje con complicaciones obstétricas mayor en las pacientes con diagnóstico de SOP respecto al grupo control (55 % vs 25 % respectivamente).

La ocurrencia de las distintas complicaciones en cada fenotipo del SOP y en los controles se detalla en la tabla 10. Más del 75 % de las pacientes del grupo control y las pertenecientes al fenotipo clásico tipo I que tuvieron antecedentes de aborto o hipertensión tenían sobrepeso y/u obesidad.

En el fenotipo normoandrogénico tres de ocho embarazos finalizaron en aborto, todas con registros de peso normal, mientras que las que tuvieron hipertensión tenían sobrepeso y /u obesidad.

Las pacientes del fenotipo clásico tipo I fueron las únicas que padecieron de diabetes gestacional, 67 % de las cuales tenían exceso de peso.

**Tabla 5.** Características clínicas y antropométricas en los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles.

Variable	Control	Fenotipos del SOP			
		clásico I n=132	clásico II n=43	ovulador n=40	normoandr n=23
	n=94				
Edad (años)	28 ± 6	26 ± 5 <sup>a, e</sup>	26 ± 6	27 ± 5	29 ± 5 <sup>b</sup>
P. al nacer (g)	3390 ± 442	3127 ± 425 <sup>a, d</sup>	3209 ± 464	3214 ± 663 <sup>b</sup>	3257 ± 573
Peso (kg)	70 ± 18	76 ± 18 <sup>c, d</sup>	68 ± 16 <sup>b</sup>	64 ± 11 <sup>b</sup>	69 ± 15 <sup>b</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 6	29 ± 7 <sup>a, c, d, e</sup>	25 ± 5 <sup>b</sup>	24 ± 4 <sup>b</sup>	25 ± 7 <sup>b</sup>
Cintura (cm)	89 ± 14	96 ± 14 <sup>a, c, d</sup>	89 ± 13 <sup>b</sup>	86 ± 10 <sup>b</sup>	90 ± 12
C/C (cm) §	0.84 (0.80-0.89)	0.90 (0.85-0.95) <sup>a, c, d</sup>	0.85 (0.81-0.92) <sup>b</sup>	0.84 (0.80-0.88) <sup>b</sup>	0.86 (0.82-0.91)
PAS (mm Hg)	114 ± 11	120 ± 11 <sup>a, d</sup>	116 ± 10	114 ± 9 <sup>b</sup>	114 ± 13
PAD (mm Hg)	74 ± 7	80 ± 8 <sup>a, d</sup>	76 ± 7	74 ± 7 <sup>b</sup>	76 ± 10
Acantosis (%)	25	55 <sup>a, d</sup>	49 <sup>a</sup>	35 <sup>b</sup>	39

SOP: síndrome de ovario poliquístico; normoandr: normoandrogénico; P. al nacer: peso al nacer; IMC: índice de masa corporal; C/C: cintura/cadera; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. Los datos son expresados como media ± DS (*p* fue calculado usando ANOVA y *pos hoc* de Bonferroni), § mediana rango intercuartílico (Mann Whitney U) y porcentajes absolutos (test  $\chi^2$ ). <sup>a</sup> *p* <0.05 comparado con controles, <sup>b</sup> *p* <0.05 comparado con fenotipo clásico tipo I, <sup>c</sup> *p* <0.05 comparado con fenotipo clásico tipo II, <sup>d</sup> *p* <0.05 comparado con fenotipo ovulador, <sup>e</sup> *p* <0.05 comparado con fenotipo normoandrogénico.

**Tabla 6.** Nivel de actividad física, hábitos alimenticios, consumo de tabaco y alcohol en los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles.

Variable	Control	Fenotipos del SOP			
		clásico I n=132	clásico II n=43	ovulador n=40	normoandr n=23
Actividad física mínima recomendada (%)	43.6	35.6 <sup>d, e</sup>	39.5 <sup>d</sup>	62.5 <sup>a, b, c</sup>	61 <sup>b</sup>
Alimentación saludable (%)	44	34 <sup>d, e</sup>	44.2	62.5 <sup>a, b</sup>	65.2 <sup>b</sup>
Tabaco (%)	5.3	16 <sup>a</sup>	11.6	10	4.3
Alcohol (%)	5.3	19 <sup>a</sup>	11.6	25	4.3 <sup>d</sup>

SOP: síndrome de ovario poliquístico; normoandr: normoandrogénico. Los datos se expresan en porcentajes absolutos. El valor de  $p$  fue calculado usando el test  $\chi^2$ . Actividad física mínima recomendada: 30 minutos de actividad física de intensidad moderada (por ejemplo caminata rápida) la mayor parte de días de la semana o 3 días de 20 minutos de actividad física intensa. Alimentación saludable: bajo consumo de sodio, ingesta de frutas y verduras al menos cinco veces por semana, alto contenido en fibras, etc. Tabaco: se consideró positivo cuando el consumo de cigarrillos era  $\geq 1$  por día. Alcohol: se consideró positivo tanto al consumo regular (más de un trago promedio por día en los últimos 30 días) como al episódico excesivo (cinco tragos o más en una oportunidad en los últimos 30 días). <sup>a</sup> $p < 0.05$  comparado con controles, <sup>b</sup> $p < 0.05$  comparado con fenotipo clásico tipo I, <sup>c</sup> $p < 0.05$  comparado con fenotipo clásico tipo II, <sup>d</sup> $p < 0.05$  comparado con fenotipo ovulador, <sup>e</sup> $p < 0.05$  comparado con fenotipo normoandrogénico.

**Tabla 7.** Antecedentes familiares de factores de riesgo cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico y alopecia precoz masculina en los distintos fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles.

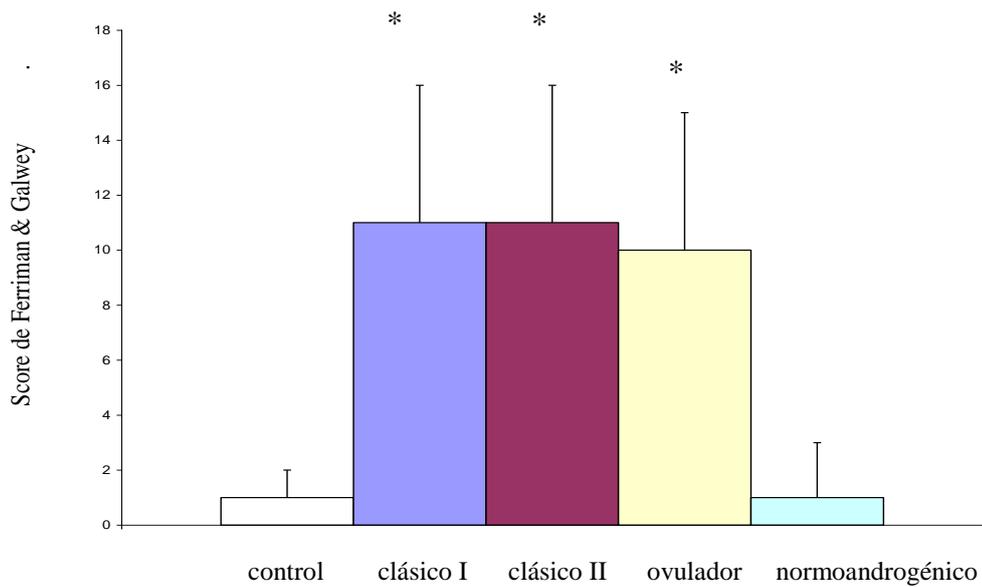
Variable	Control	Fenotipos del SOP			
		clásico I	clásico II	ovulador	normoandr
	n=94	n=132	n=43	n=40	n=23
Obesidad (%)	35	44 <sup>d</sup>	37	23 <sup>b</sup>	39
HTA (%)	29	57 <sup>a</sup>	53 <sup>a</sup>	49 <sup>a</sup>	43.5
Dislipidemia (%)	31	56 <sup>a</sup>	56 <sup>a</sup>	46	39
DBT (%)	15	37 <sup>a, c, d</sup>	23 <sup>b</sup>	18 <sup>b</sup>	35 <sup>a</sup>
ECV (%)	7	14	9	15	22
SOP madre (%)	1	38 <sup>d, e</sup>	26	15 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>
SOP hermana (%)	3	21 <sup>a, e</sup>	26	28	26 <sup>b</sup>
Alopecia precoz masculina (%)	5	13 <sup>a</sup>	16	3	17

SOP: síndrome de ovario poliquístico; normoandr: normoandrogénico; HTA: hipertensión arterial; DBT: diabetes; ECV: enfermedad cardiovascular. Los datos se expresan en porcentajes absolutos ( $p$  fue calculado usando el test  $\chi^2$ ). ECV prematura: definida como infarto agudo de miocardio en hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años. <sup>a</sup>  $p < 0.05$  comparado con controles, <sup>b</sup>  $p < 0.05$  comparado con fenotipo clásico tipo I, <sup>c</sup>  $p < 0.05$  comparado con fenotipo clásico tipo II, <sup>d</sup>  $p < 0.05$  comparado con fenotipo ovulador, <sup>e</sup>  $p < 0.05$  comparado con fenotipo normoandrogénico.

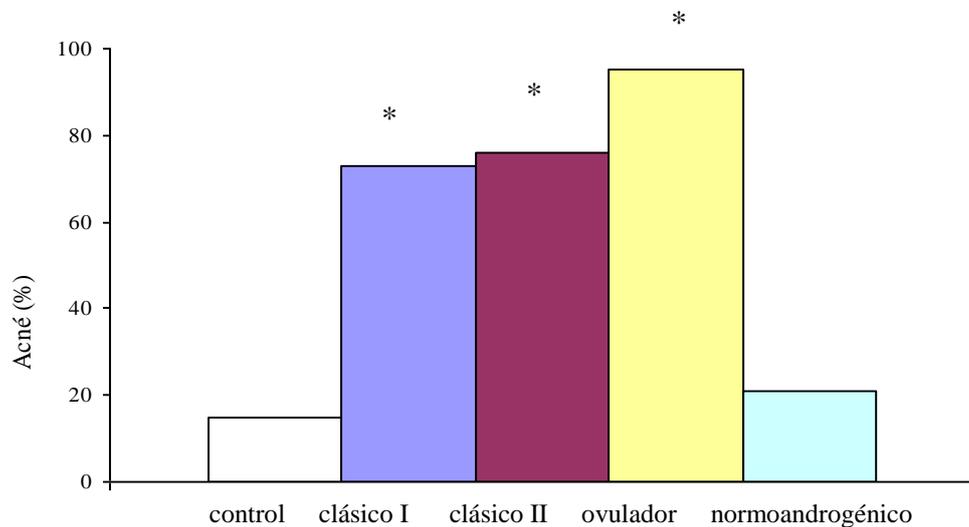
**Tabla 8.** Niveles séricos de andrógenos y gonadotrofinas en los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles.

Variable	Control n=94	Fenotipos del SOP			
		clásico I n=132	clásico II n=43	ovulador n=40	normoandr n=23
TT (ng/dL)	31 ± 14	98 ± 23 <sup>a,e</sup>	97 ± 19 <sup>a,e</sup>	90 ± 10 <sup>a,e</sup>	34 ± 13 <sup>a,b,c,d</sup>
SHBG (nmol/L)	77 ± 27	39 ± 20 <sup>a,d,e</sup>	46 ± 21 <sup>a,e</sup>	51 ± 21 <sup>a,b</sup>	56 ± 22 <sup>a,b,c</sup>
IAL	1.4 ± 0.8	11 ± 6 <sup>a,d,e</sup>	9 ± 5 <sup>a,e</sup>	7 ± 3 <sup>a,b,e</sup>	2.5 ± 1 <sup>a,b,c,d</sup>
17-OHP (ng/mL)	0.5 ± 0.2	1.7 ± 0.5 <sup>a,e</sup>	1.6 ± 0.4 <sup>a,e</sup>	1.5 ± 0.4 <sup>a,e</sup>	0.9 ± 0.3 <sup>a,b,c,d</sup>
DHEAS (ug/dL)	117 ± 4	355 ± 109 <sup>a,e</sup>	366 ± 85 <sup>a,e</sup>	205 ± 53 <sup>a,e</sup>	177 ± 42 <sup>b,c,d</sup>
Δ4-A (ng/mL)	1.1 ± 0.8	4.8 ± 1.1 <sup>a,d,e</sup>	4.3 ± 1.1 <sup>a,e</sup>	4.1 ± 1.2 <sup>a,b,e</sup>	1.9 ± 0.7 <sup>a,b,c,d</sup>
LH (mUI/mL)	5 ± 1	9 ± 3 <sup>a,d</sup>	9 ± 2 <sup>a</sup>	7 ± 2 <sup>a,b,e</sup>	10 ± 3 <sup>a,d</sup>
LH/FSH	0.9 ± 0.3	2 ± 0.6 <sup>a</sup>	2 ± 0.7 <sup>a</sup>	1.5 ± 0.4 <sup>a</sup>	1.7 ± 0.4 <sup>a</sup>

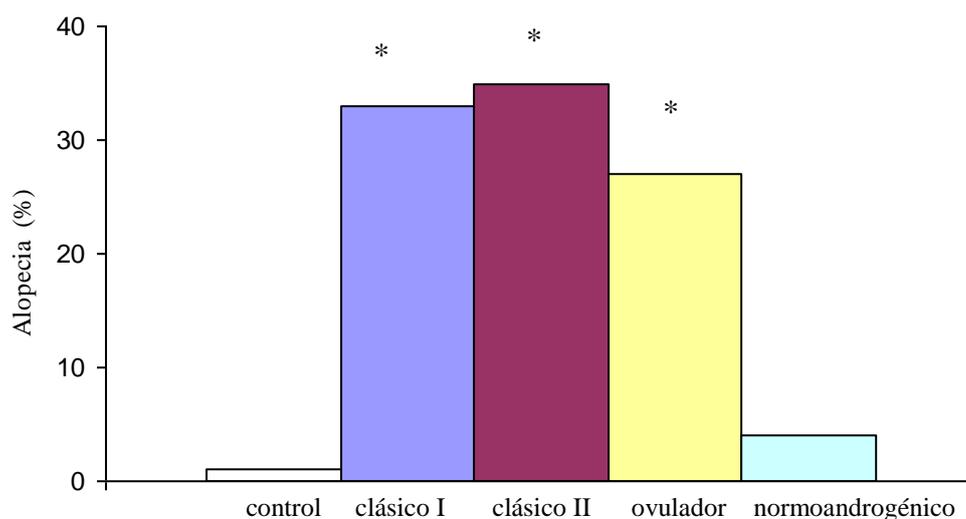
SOP: síndrome de ovario poliquístico; normoandr: normoandrogénico. TT: testosterona total; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales; IAL: índice de andrógenos libres; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; DHEA-S: dehidroepiandrosterona sulfato; Δ4-A: androstenediona; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona folículo estimulante. Los datos son expresados como media ± DS. El valor de *p* fue calculado usando ANOVA y *pos hoc* de Bonferroni. <sup>a</sup>*p* <0.001 comparado con controles, <sup>b</sup>*p* <0.001 comparado con fenotipo clásico tipo I, <sup>c</sup>*p* <0.001 comparado con fenotipo clásico tipo II, <sup>d</sup>*p* <0.001 comparado con fenotipo ovulador, <sup>e</sup>*p* <0.001 comparado con fenotipo normoandrogénico.



**Figura 4.** Score de Ferriman y Gallwey en los cuatro fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles. Los datos son expresados como media  $\pm$  DS y analizados por ANOVA y *pos hoc* de Bonferroni. \*  $p < 0.001$  comparado con controles y fenotipo normoandrogénico.



**Figura 5.** Acné en los cuatro fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles. Los datos son expresados en porcentajes absolutos (%). El valor de  $p$  fue calculado usando el test  $\chi^2$ . \*  $p < 0.05$  comparado con controles y fenotipo normoandrogénico.



**Figura 6.** Alopecia androgenética en los cuatro fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles. Los datos son expresados en porcentajes absolutos (%). El valor de  $p$  fue calculado usando el test  $\chi^2$ . \*  $p < 0.05$  comparados con controles y fenotipo normoandrogénico.

**Tabla 9.** Características menstruales y volumen ovárico en los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles.

Variable	Control	Fenotipos del SOP			
		clásico I	clásico II	ovulador	normoandr
	n=94	n=132	n=43	n=40	n=23
Menarca (años)	12 ± 1.1	12 ± 1.3	13 ± 1.5	13 ± 1.5	12 ± 1.8
Ciclos regulares (%)	100	0	0	100	0
Oligomenorrea (%)	0	81 <sup>c</sup>	97.7 <sup>b</sup>	0	100
Amenorrea (%)	0	18.9 <sup>c</sup>	2.3 <sup>b</sup>	0	0
Volumen ovárico (mL)	5.5 ± 1	12.5 ± 4 <sup>a, c</sup>	5.5 ± 1 <sup>b, d, e</sup>	11.2 ± 3 <sup>a, c</sup>	12.6 ± 5 <sup>a, c</sup>

SOP: síndrome de ovario poliquístico; normoandr: normoandrogénico. La edad de la menarca y el volumen ovárico se expresan como media ± DS ( $p$  fue calculado usando ANOVA y *pos hoc* de Bonferroni) y los ciclos menstruales como porcentajes absolutos (comparados con el test  $\chi^2$ ). <sup>a</sup>  $p < 0.001$  comparado con controles, <sup>b</sup>  $p < 0.001$  comparado con fenotipo clásico tipo I, <sup>c</sup>  $p < 0.001$  comparado con fenotipo clásico tipo II, <sup>d</sup>  $p < 0.001$  comparado con fenotipo ovulador, <sup>e</sup>  $p < 0.001$  comparado con fenotipo normoandrogénico.

**Tabla 10.** Complicaciones obstétricas en los fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles.

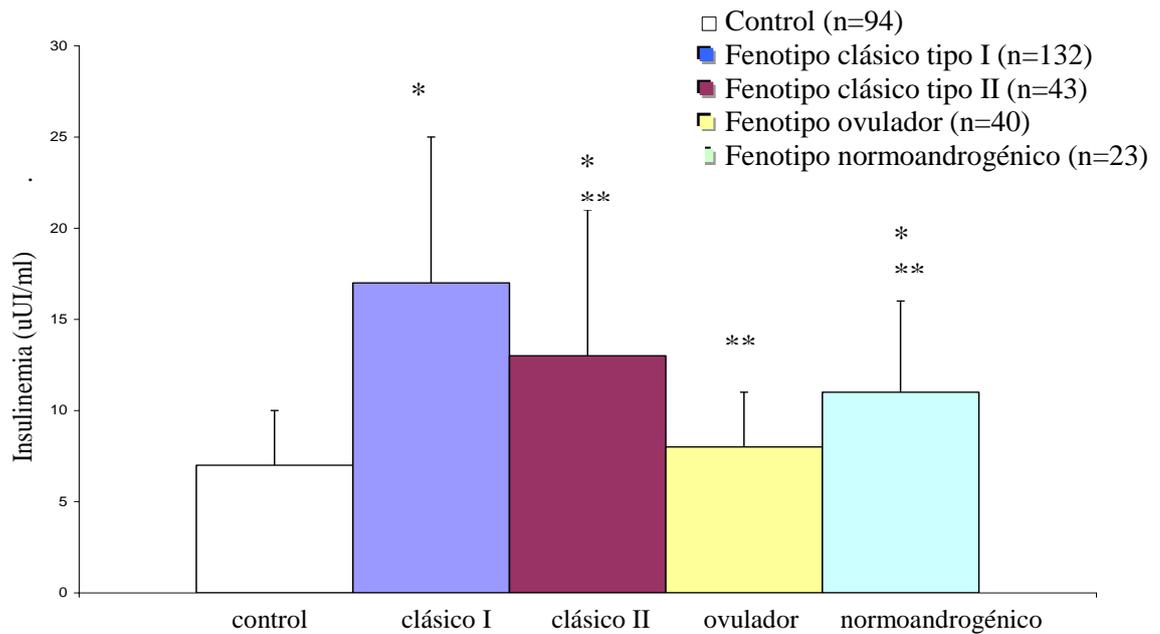
Variable	Control	Fenotipos del SOP			
		clásico I	clásico II	ovulador	normoandr
	n=42	n=43	n=7	n=14	n=8
Abortos (%)	21.4	30	14.3	21.4	37.5
HIE (%)	11.9	33	14.3	14.3	25
DMG (%)	0	14	0	0	0
Macrosomía (%)	4	10	14	0	20

SOP: síndrome de ovario poliquístico; normoandr: normoandrogénico. HIE: hipertensión inducida por el embarazo; DMG: diabetes mellitus gestacional. Los datos se expresan en porcentajes absolutos (%).

***Características metabólicas de los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico:***

**► Niveles de insulinemia e índices de resistencia y sensibilidad insulínica**

Las pacientes del fenotipo clásico tipo I tuvieron mayor concentración plasmática de insulina en ayunas y presentaron mayor alteración en los índices de insulino resistencia como de insulino sensibilidad comparadas con el resto de los grupos. En el grupo de pacientes pertenecientes al fenotipo ovulador pudimos determinar que todas las variables mencionados fueron similares al grupo control (Fig. 7 y Tabla 11).



**Figura 7.** Niveles plasmáticos de insulina en el grupo control y fenotipos del síndrome de ovario poliquístico. Los datos son expresados como media  $\pm$  DS. El valor de  $p$  fue calculado usando ANOVA y *pos hoc* de Bonferroni. \*  $p < 0.001$  comparado con controles, \*\*  $p < 0.001$  comparado con fenotipo clásico tipo I.

### ► Perfil lipídico

Como puede verse en la tabla 12 no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las cifras de colesterol total entre los grupos estudiados. Sin embargo, la fracción de colesterol HDL fue menor y los niveles de triglicéridos fueron mayores en el fenotipo clásico tipo I respecto del ovulador y del grupo control ( $p = 0.001$ ). La misma tendencia se observó en la fracción del colesterol LDL ( $p = 0.01$ ).

### ► Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa

Los datos de la prueba de tolerancia oral a la glucosa se muestran en las tablas 12 y 13. Las pacientes del fenotipo clásico tipo I fueron las que presentaron mayor porcentaje de disglucemias tanto en ayunas (Glucemia Alterada en Ayuno:  $\geq 100$  y  $< 126$  mg/dL) como posteriores a la carga de glucosa (Tolerancia a la Glucosa Alterada:  $\geq 140$  y  $< 200$  mg/dL).

**Tabla 11.** Índices de resistencia y sensibilidad insulínica en los fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles.

Variable	Control	Fenotipos del SOP			
		clásico I	clásico II	Ovulador	normoandr
	n=94	n=132	n=43	n=40	n=23
HOMA-IR	1.6 ± 1	4 ± 2 <sup>a, c, d</sup>	3 ± 2 <sup>a, b</sup>	2 ± 1 <sup>b</sup>	2,5 ± 1 <sup>a</sup>
G/I	14 ± 7	7 ± 4 <sup>a, c, d</sup>	10 ± 6 <sup>a, b</sup>	13 ± 7 <sup>b</sup>	10 ± 6 <sup>a</sup>
QUICKI	0,37 ± 0,03	0,33 ± 0,03 <sup>a, c, d</sup>	0,35 ± 0,04 <sup>a, b</sup>	0,37 ± 0,03 <sup>b</sup>	0,34 ± 0,03 <sup>a</sup>
PAL	37 ± 33	56 ± 37 <sup>a, c, d</sup>	42 ± 40 <sup>b</sup>	26 ± 16 <sup>b</sup>	38 ± 30
TG/HDL-c	1.8 ± 1	3 ± 2 <sup>a, c, d</sup>	2.2 ± 2 <sup>b</sup>	1.5 ± 1 <sup>b</sup>	2 ± 1

SOP: síndrome de ovario poliquístico; normoandr: normoandrogénico; HOMA I-R: *Homeostasis Model Assessment* (modelo homeostático); G/I: Glucemia/Insulinemia; QUICKI: *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (índice cuantitativo de sensibilidad insulínica); PAL: Producto de acumulación lipídica; TG/HDL-c: Triglicéridos/ HDL colesterol. Los datos son expresados como media ± DS. El valor de *p* fue calculado usando ANOVA y *pos hoc* de Bonferroni. <sup>a</sup> *p* <0.001 comparado con controles, <sup>b</sup> *p* <0.001 comparado con fenotipo clásico tipo I, <sup>c</sup> *p* <0.001 comparado con fenotipo clásico tipo II, <sup>d</sup> *p* <0.001 comparado con fenotipo ovulador, <sup>e</sup> *p* <0.001 comparado con fenotipo normoandrogénico.

**Tabla 12.** Prueba de tolerancia oral a la glucosa y perfil lipídico en los fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles.

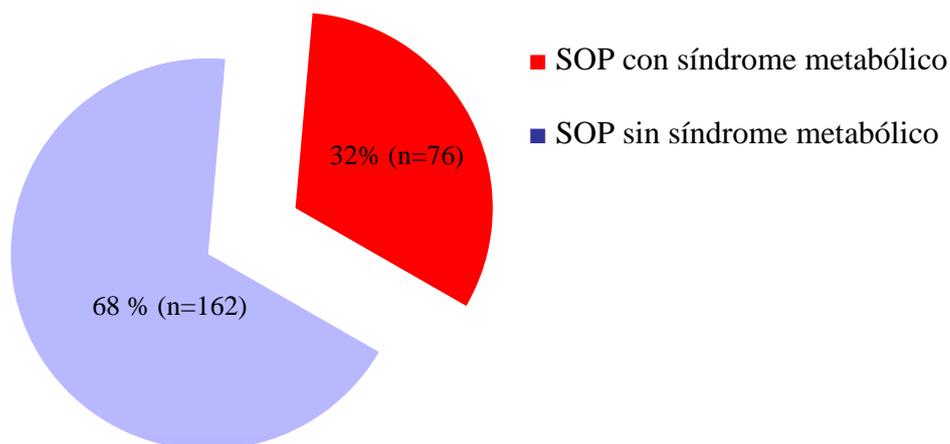
Variable	Control	Fenotipos del SOP			
		clásico I n=132	clásico II n=43	ovulador n=40	normoandr n=23
Glucemia ayunas (mg/dL)	83 ± 7	89 ± 13 <sup>a, c, d</sup>	83 ± 9 <sup>b</sup>	82 ± 8 <sup>b</sup>	85 ± 10
Glucemia post 120´(mg/dL) §	89 (80-94)	90 (82-110) <sup>a, c, d, e</sup>	89 (78-98) <sup>b</sup>	82 (76-89) <sup>a, b</sup>	82 (78-95) <sup>b</sup>
CT (mg/dL)	175 ± 28	182 ± 30	178 ± 27	170 ± 28	173 ± 26
HDL-c (mg/dL)	55 ± 11	49 ± 10 <sup>a, d</sup>	53 ± 10	56 ± 12 <sup>b</sup>	51 ± 11
LDL-c(mg/dL)	105 ± 25	113 ± 28 <sup>a, d</sup>	111 ± 28	99 ± 23 <sup>b</sup>	105 ± 20
TG (mg/dL)	93 ± 47	122 ± 54 <sup>a, d</sup>	105 ± 61	83 ± 32 <sup>b</sup>	95 ± 49

SOP: síndrome de ovario poliquístico; normoandr: normoandrogénico. CT: colesterol Total; LDL-c: LDL colesterol; HDL-c: HDL colesterol; TG: Triglicéridos. Los datos son expresados como media ± DS (*p* fue calculado usando ANOVA y *pos hoc* de Bonferroni), § mediana rango intercuartílico (Mann Whitney U).<sup>a</sup> *p* <0.05 comparado con controles, <sup>b</sup> *p* <0.05 comparado con fenotipo clásico tipo I, <sup>c</sup> *p* <0.05 comparado con fenotipo clásico tipo II, <sup>d</sup> *p* <0.05 comparado con fenotipo ovulador, <sup>e</sup> *p* <0.05 comparado con fenotipo normoandrogénico.

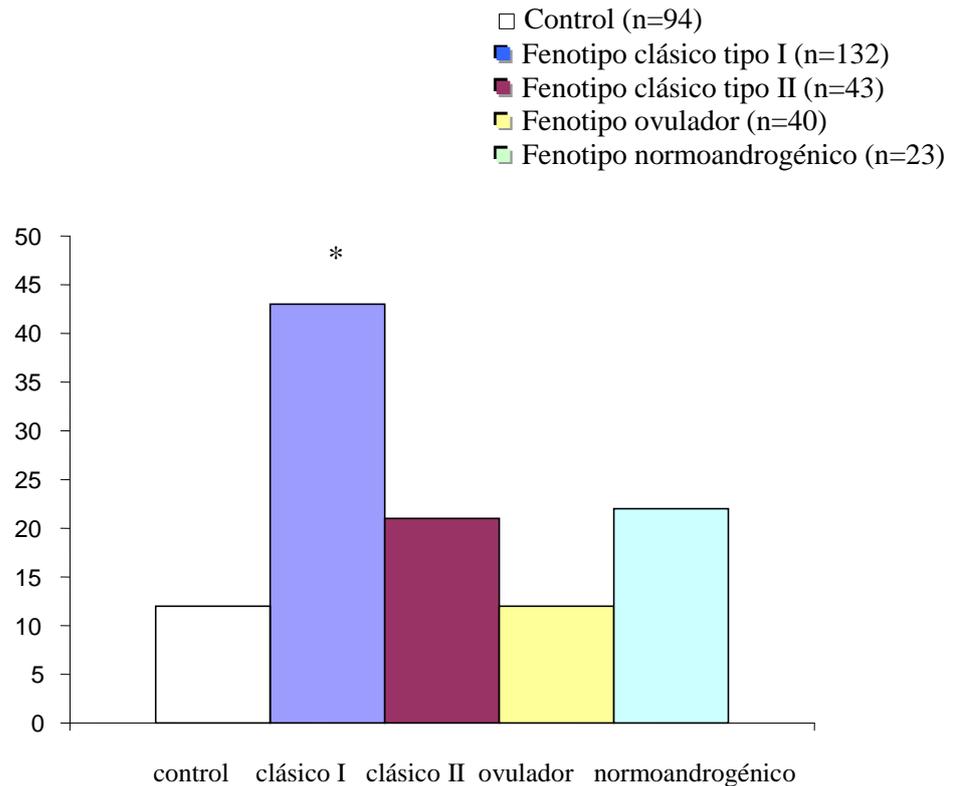
### ► Síndrome metabólico

La prevalencia de síndrome metabólico en mujeres con SOP fue del 32% (Fig. 8). En la figura 9 se especifica la frecuencia de presentación de dicho síndrome en cada fenotipo y en el grupo control.

El aumento en la circunferencia de cintura en primer lugar y el descenso del HDL colesterol fueron los factores de riesgo cardiovascular más afectados en todos los grupos. La distribución del resto de los componentes que constituyen el síndrome metabólico varió según los fenotipos y el grupo control (Tabla 13).



**Figura 8.** Porcentaje de síndrome metabólico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico atendidas en el consultorio externo del Departamento de Endocrinología y Diabetes del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de Córdoba según ATP III (III Panel de Expertos). Los datos son expresados en porcentajes absolutos y número de casos entre paréntesis.



**Figura 9.** Porcentaje de síndrome metabólico en el grupo control y en los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico. Los datos son expresados en porcentajes absolutos (%).  $p$  fue calculado usando el test  $\chi^2$ . \*  $p < 0.05$  comparado con el grupo control, fenotipo clásico tipo II y ovulador.

***Marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular:***

**► Proteína C Reactiva**

Las pacientes con diagnóstico de SOP presentaron niveles de proteína C- reactiva mayores que los controles ( $-1.89 \pm 1.15$  vs  $-3.12 \pm 1.14$ ,  $p= 0,003$ ), sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los fenotipos (Fig. 10).

Los niveles de proteína C- reactiva se correlacionaron positivamente con las siguientes variables: peso corporal (+  $r = 0.50$ ), índice de masa corporal (+  $r = 0.50$ ), circunferencia de cintura (+  $r = 0.50$ ), relación cintura/cadera (+  $r = 0.40$ ), presión arterial sistólica (+  $r = 0.40$ ), presión arterial diastólica (+  $r = 0.40$ ), glucemia basal (+  $r = 0.40$ ), glucemia 120' post prueba de tolerancia oral a la glucosa (+  $r = 0.35$ ), insulinemia (+  $r = 0.60$ ), índice HOMA-IR (+  $r = 0.60$ ), triglicéridos (+  $r = 0.30$ ), testosterona total (+  $r =$

0.34), índice de andrógenos libres (+  $r = 0.51$ ), androstenediona (+  $r = 0.40$ ), dehidroepiandrostenediona sulfato (+  $r = 0.33$ ) y 17- hidroxiprogesterona (+  $r = 0.32$ ). Los niveles séricos de SHBG (-  $r = 0.55$ ), HDL-colesterol (-  $r = 0.33$ ) y el índice Glucemia/Insulinemia (-  $r = 0.50$ ) se correlacionaron negativamente con los valores de proteína C-reactiva. Todas las correlaciones fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.0001$ ). Con el objeto de evaluar el impacto de la masa corporal en los niveles de la proteína C-reactiva, clasificamos ambos grupos en dos categorías: normopeso ( $IMC \leq 24.9 \text{ kg/m}^2$ ) y sobrepeso-obesidad ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Los niveles de proteína C-reactiva fueron más elevados en las pacientes con sobrepeso-obesidad respecto a las normopeso ( $p < 0.05$ ). A su vez, cada uno de los cuatro fenotipos del SOP tuvieron niveles más elevados de dicha proteína con respecto a los controles, ya sea en las pacientes de peso normal como en las que pertenecían a la categoría de sobrepeso u obesidad ( $p < 0.05$ ). El análisis de regresión lineal puso en evidencia que el índice HOMA-IR ( $\beta = 0.384$ ), la circunferencia de cintura ( $\beta = 0.225$ ) y los niveles séricos de testosterona total ( $\beta = 0.197$ ) fueron las variables que influyeron significativamente en los niveles de proteína C-reactiva ( $R^2 = 0.412$ ,  $p < 0.0001$ ).

### ► Adiponectina

El dosaje sérico de adiponectina se efectuó en 69 pacientes con diagnóstico de SOP, las cuales fueron consideradas una muestra representativa de las 238 pacientes incluidas en el estudio. Además, se dosó adiponectina en 16 mujeres sanas de similar edad e índice de masa corporal (grupo control). Las pacientes con diagnóstico de SOP tuvieron niveles séricos de adiponectina más bajos comparados con el grupo control ( $15 \pm 8.4$  vs  $20 \pm 7.8 \text{ ug/ml}$ , respectivamente) ( $p < 0.05$ ). El análisis comparativo entre los diferentes fenotipos y el grupo control se muestra en la figura 11. El SOP clásico tipo I tuvo los valores más bajos de adiponectina; siendo significativamente menores ( $p=0.002$ ) al compararlos con el fenotipo ovulador y el grupo control.

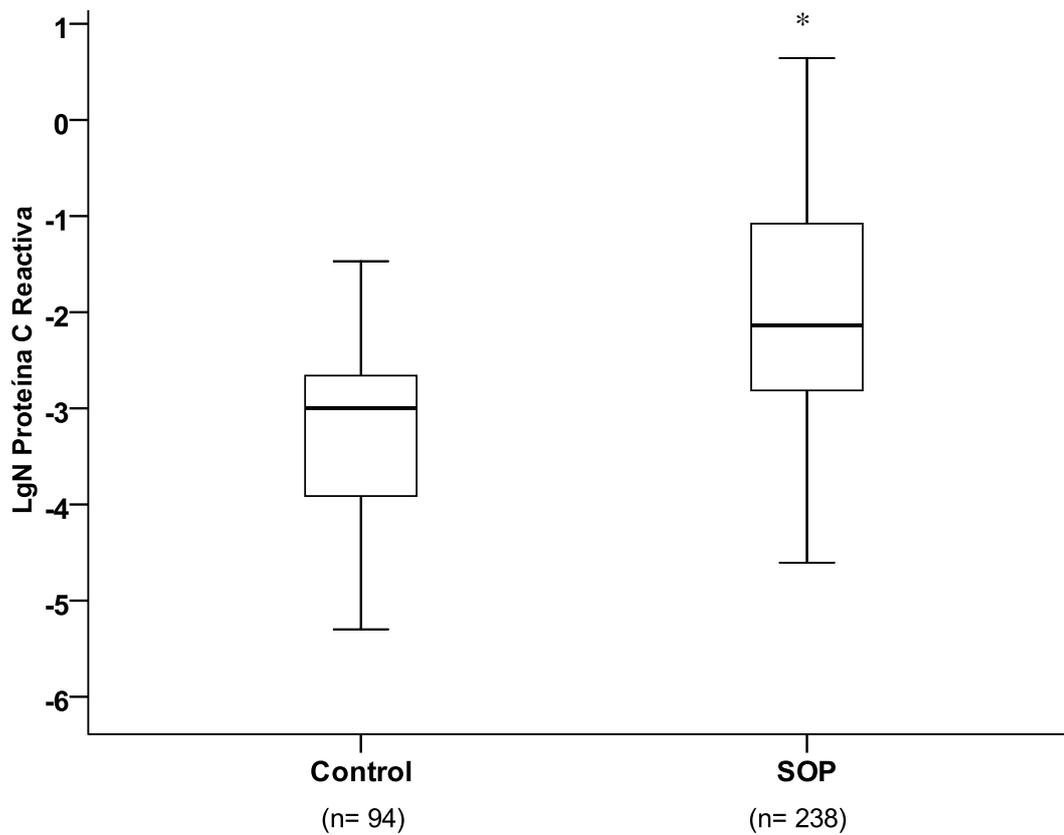
Los niveles séricos de adiponectina se correlacionaron negativamente con: andrógenos, relación LH/FSH y parámetros de insulina resistencia. Hallamos correlación positiva con el índice Glucemia:Insulinemia, HDL-c y la actividad física (Tabla 14). El análisis de regresión lineal constató que los niveles de testosterona total ( $\beta = -0.383$ ,  $p < 0.0001$ ), HDL-c ( $\beta = 0.225$ ,  $p = 0.02$ ) y glucemia ( $\beta = -0.210$ ,  $p = 0.04$ ) fueron factores

que contribuyeron en la disminución de los niveles séricos de adiponectina. El modelo explica el 21% de la variación de los niveles de adiponectina por dichas variables ( $R^2 = 0.21$ ,  $F=7.12$ ,  $p < 0.0001$ ).

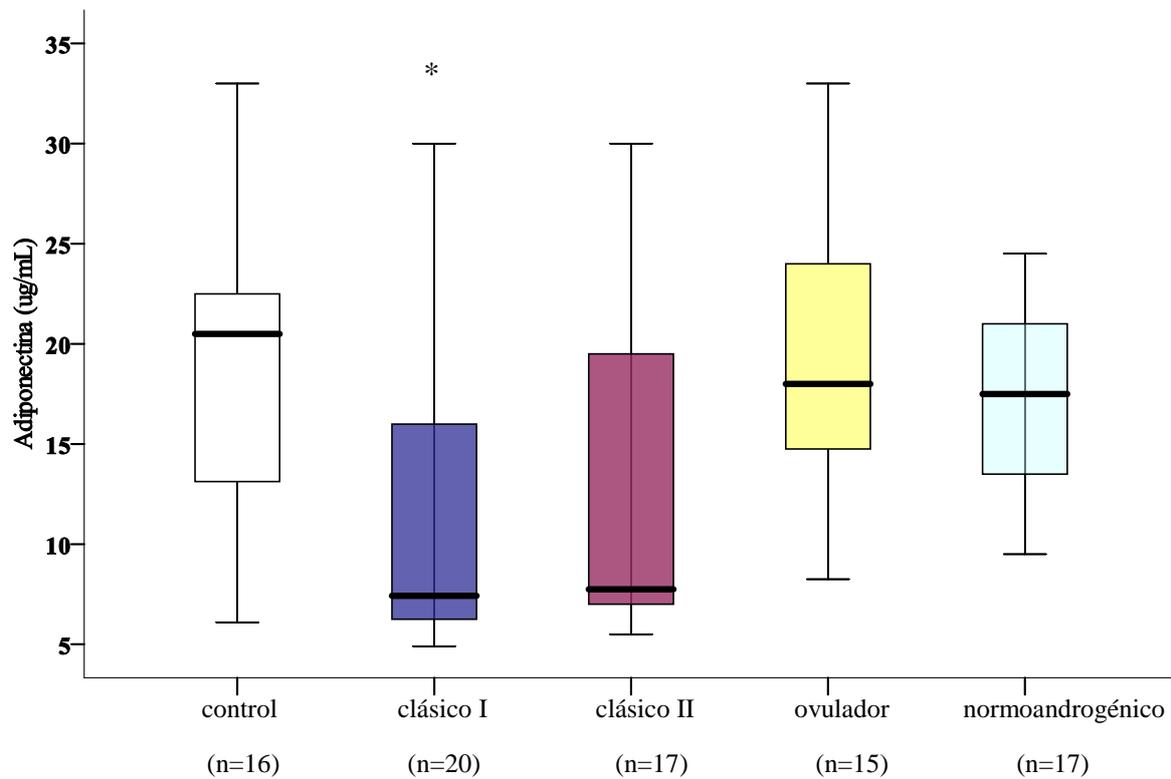
**Tabla 13.** Porcentaje de parámetros metabólicos alterados en los diferentes fenotipos del síndrome de ovario poliquístico y controles.

Variable	Control	Fenotipos del SOP			
		clásico I	clásico II	ovulador	normoand
	n=94	n=132	n=43	n=40	n=23
C. de cintura > 88 cm (%)	38	71 <sup>a,c,d</sup>	42	38	52
TG ≥ 150 mg/dL (%)	12	32 <sup>a</sup>	21 <sup>a,d</sup>	5 <sup>c</sup>	13
HDL-c ≤ 50 mg/dL (%)	29	59 <sup>a,c,d</sup>	39 <sup>b,e</sup>	37 <sup>b,e</sup>	62 <sup>a,c,d</sup>
PA ≥ 130 / 85 mmHg (%)	13	31 <sup>a,c</sup>	14	15	17
Glucemia ayunas ≥ 100 mg/dL (%)	2	20	5	2	13
Glucemia post PTOG ≥ 140 mg/dL (%)	1	10	5	0	4

SOP: síndrome de ovario poliquístico; normoand: normoandrogénico; C. de cintura: circunferencia de cintura; TG: Triglicéridos; HDL-c: HDL colesterol; PA: Presión arterial. Los datos son expresados en porcentajes absolutos (%),  $p$  fue calculado usando el test  $\chi^2$ . <sup>a</sup>  $p < 0.05$  comparado con controles, <sup>b</sup>  $p < 0.05$  comparado con fenotipo clásico tipo I, <sup>c</sup>  $p < 0.05$  comparado con fenotipo clásico tipo II, <sup>d</sup>  $p < 0.05$  comparado con fenotipo ovulador, <sup>e</sup>  $p < 0.05$  comparado con fenotipo normoandrogénico.



**Figura 10.** Proteína C-reactiva en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y controles. Los datos son expresados en medianas (línea interna) del LgN (logaritmo natural)  $\pm$  rango intercuartílico 25-75 (cajas). Las barras de error  $\pm$  1,5 veces el rango de la caja. \*  $p < 0,003$  comparado con control.



**Figura 11.** Niveles séricos de adiponectina en el grupo control y fenotipos del síndrome de ovario poliquístico. Los datos son expresados en medianas (línea interna) y rango intercuartílico  $\pm$  25-75 % (cajas). Las barras de error  $\pm$  1,5 veces el rango de la caja. El valor de  $p$  fue calculado usando ANOVA y *pos hoc* de Bonferroni. \*  $p < 0.05$  comparado con el grupo control y el fenotipo ovulador.

**Tabla 14.** Correlaciones entre adiponectina y parámetros endócrinos y metabólicos.

<b>Variable</b>	<b>Adiponectina ( r )</b>	<b>p valor</b>
Testosterona total	- 0.40	0.001
Indice de andrógenos libres	- 0.40	0.005
Androstenediona	- 0.30	0.007
17 OH Progesterona	-0.30	0.005
Dehidroepiandrosterona sulfato	- 0.30	0.005
LH/FSH	- 0.40	< 0.001
Insulinemia	- 0.32	0.003
HOMA- IR	- 0.32	0.003
Triglicéridos	- 0.30	0.007
Proteína C-reactiva	- 0.34	0.001
Glucemia/Insulinemia	+ 0.30	0.005
HDL-colesterol	+ 0.20	0.02
Actividad física	+ 0.40	< 0.001

LH: hormona luteinizante; FSH: hormona folículo estimulante; HOMA I-R: *Homeostasis Model Assessment* (modelo homeostático); El valor de *p* fue calculado usando el coeficiente de correlación de Pearson para las variables cualitativas y de Spearman en el caso de las dicotómicas.

## DISCUSIÓN

El SOP constituye la más frecuente y cuestionada endocrinopatía ginecológica en mujeres en edad fértil (9, 14, 72, 155, 156). Las siete pacientes descritas originalmente por los ginecólogos *Stein I* y *Leventhal M* (2) en la década del 30 reflejaron por primera vez la heterogeneidad clínica del síndrome. Posteriormente, al detectarse formas más sutiles de esta entidad fue más difícil establecer criterios diagnósticos en los que todos los grupos de investigadores estuvieran de acuerdo. La heterogeneidad del SOP ha motivado a múltiples grupos de expertos a intentar encontrar una única definición que sea útil desde un punto de vista clínico y de protocolos de investigación (9, 72, 81).

El consenso de Rotterdam, al ampliar la definición del SOP establecida por los criterios del NIH, generó mayor prevalencia y heterogeneidad y con ello mayor controversia (81). Intensos debates surgen a partir de su publicación y son divulgados en la literatura científica por distintos grupos de especialistas, defendiendo posturas a favor o rechazando los nuevos criterios diagnósticos (72, 155, 156). La mayor controversia surge a partir de la inclusión en el diagnóstico de dos fenotipos que no habían sido contemplados por la reunión de expertos del NIH en la década del 90 (9, 81). Las pacientes que cursan con hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico pero con ciclos ovulatorios (fenotipo ovulador) y aquellas con imágenes ecográficas de ovario poliquístico y anovulación pero sin evidencia de exceso de andrógenos (fenotipo normoandrogénico) son los grupos más cuestionados (155, 156). Estos dos fenotipos suman mayor variabilidad a los dos preexistentes validados por la reunión del NIH: anovulación e hiperandrogenismo, con o sin ovarios de aspecto poliquístico (identificados como fenotipos clásicos tipo I y II, respectivamente) (9).

La elevada frecuencia de presentación del SOP en mujeres jóvenes y la demostrada asociación que tiene este síndrome con distintas alteraciones metabólicas relacionadas con la insulino resistencia, hace de estas pacientes un grupo de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (35-37). En este sentido cabe preguntarse si todos los fenotipos planteados se comportan en forma similar en cuanto al riesgo de sufrir complicaciones metabólicas.

Nuestros resultados muestran claramente la importancia de caracterizar a las pacientes con diagnóstico de SOP en distintos fenotipos. Los cuatro grupos que se

desprenden de las directrices del consenso de Rotterdam difieren en base a la presencia o ausencia de hiperandrogenismo, anovulación y morfología de ovario poliquístico, contemplando un amplio espectro de presentación clínica (81).

Una revisión de la bibliografía disponible muestra que este tema ha ocupado a diversos grupos de investigadores, sin embargo comparar las características de los diferentes fenotipos del SOP alrededor del mundo es extremadamente difícil debido a la falta de implementación en sus protocolos de criterios diagnósticos claramente establecidos (170, 175, 176, 182-189, 207).

El objetivo principal del presente estudio fue investigar las características antropométricas, hormonales y metabólicas entre distintos fenotipos de pacientes con diagnóstico de SOP aplicando rigurosamente los criterios del consenso de Rotterdam (81). Nuestro trabajo examina un importante número de pacientes reclutadas del Departamento de Endocrinología y Diabetes de una institución pública de la ciudad de Córdoba. A su vez, para esclarecer si el espectro fenotípico de nuestras pacientes con SOP constituye matices de una misma patología, comparamos sus características con un grupo control de mujeres sin diagnóstico de SOP.

Luego de realizar una exhaustiva revisión de la literatura internacional identificamos los estudios que evaluaron las implicancias del diagnóstico de los diferentes fenotipos del SOP; posteriormente sus resultados los confrontamos con nuestros hallazgos (145, 170, 175, 176, 182-189, 207, 253).

En concordancia a lo descrito internacionalmente, nuestras pacientes son en su mayoría hiperandrogénicas, con ciclos anovulatorios y evidencian ovarios ecográficamente poliquísticos (72). La distribución porcentual de los diferentes fenotipos de nuestra población podría estar determinada, al menos en parte, por ser el hospital un centro de derivación de ginecología y obstetricia. El hiperandrogenismo en primer lugar, los ciclos menstruales irregulares en segundo y la infertilidad en tercer lugar como motivos de consulta principales, reflejan la tendencia a la derivación por otros especialistas al Departamento de Endocrinología y Diabetes. Posiblemente de haberse obtenido la información de pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología, la infertilidad como motivo de consulta hubiera sido más prevalente y el fenotipo ovulador de presentación menos frecuente.

Al evaluar cada fenotipo en particular, podría plantearse que el clásico es de detección relativamente fácil, dado que las manifestaciones clínicas llevan a la paciente frecuentemente a la consulta. La presencia de los elementos diagnósticos tradicionales en este grupo de pacientes hace que este fenotipo sea más llamativo y por lo tanto más fácilmente diagnosticable.

*Welt C y col* (170) estudiaron un importante número de pacientes de dos poblaciones: Islandia (n=154) y Boston en Estados Unidos (n=246). La distribución porcentual de los diferentes fenotipos hallados es similar a la nuestra, aunque se diferencian en el escaso porcentaje del fenotipo clásico sin morfología de ovario poliquístico (clásico tipo II). El origen de esta diferencia posiblemente esté determinado por varios sesgos que detectamos en dicho estudio. En primer lugar, el reclutamiento de las pacientes proviene de la consulta ginecológica en el caso de la población de Islandia y endocrinológica en las de Boston, siendo conocida la marcada diferencia que puede existir entre las dos especialidades en los criterios diagnósticos para definir SOP. Esto fue confirmado en una encuesta realizada por *Cussons A y col* (171) y reproducida en nuestra población, confirmando los diferentes enfoques diagnósticos y terapéuticos de ambos especialistas (datos no publicados). Además, las pacientes fueron incorporadas no sólo a partir del diagnóstico en la consulta médica, sino convocadas a través de avisos publicitarios, rescatadas de familiares con diagnóstico de SOP y seleccionadas de un estudio de obesidad. Finalmente, las diferencias previamente publicadas entre las dos poblaciones incluidas y el amplio rango de edad (18 - 45 años) y de índice de masa corporal (16 - 56 kg/m<sup>2</sup>) admitido, representan factores de confusión trascendentales en el momento de analizar sus resultados (172). No sorprende entonces que el fenotipo sin características ecográficas de ovario poliquístico sea sumamente escaso (2 %), teniendo en cuenta las variaciones fisiológicas en los niveles de gonadotrofinas, la cantidad de folículos y el tamaño ovárico que se suscitan con la edad (173, 174). La diferencia en la prevalencia de dicho fenotipo con nuestros datos (18 %) estaría determinada por la inclusión en nuestro protocolo de pacientes en edad reproductiva, siendo los 35 años el límite máximo aceptado. Sorprendentemente encontramos la misma limitación en otros estudios que además incluyen pacientes adolescentes, donde el diagnóstico de SOP puede ser sospechado pero difícilmente confirmado (175, 176). No hay acuerdo entre los diferentes autores en los criterios diagnósticos que se deben implementar en este grupo

etario (177, 178). Debido a que varias de las características del SOP pueden estar en plena evolución o ser fisiológicas y transitorias (como la anovulación y el hiperandrogenismo en los primeros años de edad ginecológica, es decir posteriores a la menarca), o ser los ovarios multifoliculares fácilmente confundidos con el patrón de ovarios poliquísticos, es que las últimas recomendaciones sugieren esperar al menos dos años de finalizada esta etapa del desarrollo sexual para confirmar el diagnóstico de SOP (71). Nuestro trabajo incluyó pacientes con un mínimo de 18 años y con al menos tres años de edad ginecológica, con lo cual esto puede explicar las diferencias con otros estudios que admiten pacientes adolescentes en cuanto a los niveles séricos de andrógenos y de insulina, fisiológicamente más elevados en la población más joven (175, 176). En concordancia con nuestros resultados, el fenotipo clásico es el metabólicamente más afectado en el estudio de *Welt C y col.* Sin embargo, describen un porcentaje de alteraciones metabólicas intermedio en el ovulador y bajo en el fenotipo normoandrogénico (170). Nuestras pacientes pertenecientes al fenotipo ovulador no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de insulina así como tampoco en los índices de resistencia ni sensibilidad insulínica con respecto a la población de mujeres sin SOP. En relación con estos hallazgos, las medidas antropométricas, el perfil lipídico y la prueba de tolerancia oral a la glucosa fueron similares en ambos grupos. En el fenotipo normoandrogénico hallamos valores más elevados de insulina plasmática con respecto a las mujeres sin SOP pero menores al compararlos con el fenotipo clásico. En los parámetros clínico-antropométricos de insulino resistencia, como la circunferencia de cintura, la relación cintura/cadera, las cifras de presión arterial y la presencia de acantosis nigricans, si bien se presentaron alterados en menor frecuencia en el fenotipo normoandrogénico respecto al clásico, no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Estos últimos resultados se podrían explicar en parte por la diferencia de edad entre las pacientes, siendo las del fenotipo normoandrogénico mayores respecto al clásico.

La edad podría ser un factor modificador de los parámetros metabólicos en las pacientes con SOP (179). Sin embargo, el hecho de que las pacientes con SOP clásico tipo I de nuestro estudio presenten una menor edad media en relación con los controles, sugiere que el síndrome metabólico se puede presentar en este fenotipo a edades más precoces.

En relación con los componentes individuales que definen al síndrome metabólico, el aumento del perímetro abdominal en primer lugar y el descenso del HDL colesterol fueron los factores de riesgo cardiovascular más afectados en todos los fenotipos del SOP. Estos resultados son similares a los descritos en otras poblaciones (105, 122, 123).

*Welt C y col* (172) postulan que la ganancia de peso exacerba los síntomas del SOP, siendo más insulino resistentes, más hiperandrogénicas y por lo tanto metabólicamente más afectadas las pacientes con mayor índice de masa corporal. Esto lo pudimos reconocer en nuestra población, siendo el fenotipo clásico el que registró mayor índice de masa corporal. A su vez, en el análisis de dicho fenotipo las pacientes con sobrepeso y /u obesidad tuvieron ciclos menstruales más prolongados, más hirsutismo y mayor insulino resistencia respecto a las pacientes con peso normal del mismo fenotipo. En correlación con este concepto, la intervención de factores genéticos o ambientales podría cambiar la expresión de los diferentes fenotipos. La obesidad abdominal es señalada por algunos autores como el principal factor modificador del SOP (134, 180). Existe evidencia en la literatura, incluso antes del surgimiento del consenso de Rotterdam, sobre la mejoría en la tasa de ovulación, embarazos e hiperandrogenismo en pacientes con SOP luego de una modesta reducción del peso corporal o posteriormente al uso de fármacos insulino sensibilizadores. En estos estudios, tras un corto período de tratamiento, constataron una disminución del nivel de andrógenos circulantes con aumento en la sensibilidad a la insulina asociada a la pérdida de peso y consecutivamente una mejoría en las manifestaciones clínicas (129, 181).

Al presente y con la implementación de la nueva terminología, arbitraria en algunos casos para simplificar la identificación de los fenotipos, podemos decir que los mismos pueden sufrir cambios o transformaciones de un extremo a otro de su espectro, en función de la edad, el peso corporal, el uso de determinados fármacos, de modificadores ambientales, etc. Una paciente en edad cercana a la menopausia, tendrá un menor volumen ovárico y nivel sérico de andrógenos que en su etapa de adulto joven, cambiando de un fenotipo clásico con ecografía de ovario poliquístico a otro clásico pero sin alteraciones imagenológicas o pertenecer en esta etapa de su vida al grupo normoandrogénico. Este es un ejemplo frecuente de como la edad puede ser un factor fundamental en la modificación de las características del SOP. En el mismo sentido, los

fenotipos también pueden empeorar con las modificaciones del estilo de vida. Ejemplos de estas variaciones se dan en las pacientes que sufren aumento de peso, principalmente con distribución central del tejido adiposo y que al pertenecer a un fenotipo ovulador transforman a formas anovuladoras; aflorando las características más llamativas de las formas clásicas del síndrome. En nuestros resultados, se destaca en el SOP clásico tipo I el escaso porcentaje de medidas higiénico-dietéticas saludables (alimentación, actividad física, tabaquismo, ingesta de alcohol) con respecto al resto de los fenotipos. Tanto la alimentación como la existencia de un estilo de vida sedentario podrían intervenir en el desarrollo del mismo. Estos factores ambientales, amplificando las características metabólicas intrínsecas o latentes del SOP, podrían ser determinantes en la heterogeneidad de los fenotipos.

La elevada prevalencia de SOP en la población y el amplio espectro de expresión clínica podrían explicarse por la interacción de factores genéticos y ambientales. Son muchos los genes que se han implicado hasta la fecha, existiendo especial interés en los que codifican proteínas relacionadas con la síntesis de andrógenos y con la secreción y acción de la insulina (42, 46). Se ha comunicado que el SOP es un factor de riesgo para la aparición del síndrome en familiares de la mujer afectada (43, 61). Si bien nuestro estudio no fue diseñado para evaluar en forma directa a los familiares de primer grado, en el interrogatorio constatamos un elevado porcentaje de factores de riesgo cardiovascular como son la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y la obesidad. También apreciamos el antecedente de SOP en las madres y hermanas de nuestras pacientes. El fenotipo clásico fue el que presentó mayor porcentaje de antecedentes con respecto al grupo de mujeres sanas. El destacado antecedente de SOP y de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado sugiere, como se menciona en la literatura, un origen poligénico del síndrome (42, 43, 46). Creemos que el carácter hereditario del SOP, considerado un modelo complejo con varios genes involucrados, al interactuar con factores ambientales como la obesidad y la vida sedentaria, darán lugar a los diferentes fenotipos.

Al comparar el peso al nacer de las pacientes, detectamos valores significativamente menores en el SOP clásico tipo I respecto del fenotipo ovulador y de los controles. Hasta la fecha, no hallamos en la literatura la evaluación de este antecedente entre los fenotipos del SOP. Nuestros resultados se podrían explicar por la

hipótesis que sostienen algunos autores de que las pacientes con SOP tienden a tener un peso al nacer por debajo de la media poblacional y que la recuperación compensatoria, rápida y en la mayoría de los casos exagerada, condicionaría la instauración de hiperinsulinismo que a su vez facilitaría la activación de la secreción de andrógenos suprarrenales y posteriormente ováricos (59, 60, 67, 68). En los últimos años, diferentes investigadores proponen que el SOP sería consecuencia de un proceso que se inicia *in útero*, donde un insulto o estímulo precoz (hiperinsulinismo, hiperandrogenismo materno) en un determinado período crítico del desarrollo fetal reprogramaría al feto para sobrevivir, resultando en consecuencias adversas durante la vida postnatal que afectarían la función metabólica y reproductiva (51-54, 57, 59, 62-69). Como fue mencionado en el párrafo anterior, los familiares de las pacientes con el fenotipo clásico tipo I fueron las que evidenciaron mayor porcentaje de enfermedades metabólicas y SOP. Sería entonces factible que el ambiente intrauterino sea el inicio, de una secuencia de eventos donde participarían factores ambientales y genéticos que determinarían las características que definen a los diferentes fenotipos. Aunque esta hipótesis de la reprogramación fetal abre nuevos horizontes en el estudio del ambiente uterino, los estudios realizados en humanos son limitados (57, 59, 60-69). Futuras investigaciones que evalúen este factor en la etiología del SOP serán necesarias para confirmar estos hallazgos.

La diversidad étnica asociada a los hábitos socioculturales de diferentes países son elementos de trascendental importancia en el análisis de los fenotipos del SOP. *Chae S y col* (182) investigaron en el sur de Corea las diferencias clínicas y bioquímicas entre 166 pacientes con diagnóstico de SOP. Entre las publicaciones analizadas, dicho estudio registra el porcentaje más elevado del fenotipo normoandrogénico, el cual asciende al 31 %, oscilando en el resto de los trabajos entre 7-18 % (172, 176, 183-189). Además, detectamos que el porcentaje de pacientes ovuladoras fue el menos prevalente (2 %) de todas las series (5-25 %) (172, 176, 184-188). En coincidencia con todos los reportes, aunque en menor porcentaje (52 %), el SOP clásico fue el fenotipo más prevalente en este grupo de pacientes (172, 176, 184-188). Los autores postulan que el uso de una definición de hirsutismo demasiado estricta pudo haber sido el determinante del menor porcentaje de pacientes con hiperandrogenismo. Así, fue demasiado elevado un puntaje mayor a 8 en el score de Ferriman y Gallwey para definir hirsutismo en una población que racialmente se conoce tiene menor pilosidad en comparación a otros grupos étnicos

(190). Si bien este es el punto de corte aplicado en la práctica, existen varios reportes que lo descenden a 7, 6 o incluso 5 (10, 190, 191). Serán necesarios realizar estudios de gran escala, con un número importante de mujeres, con el objetivo de establecer el punto de corte para definir hirsutismo en cada población. Al no existir datos normativos en nuestro país, aplicamos en la práctica clínica el puntaje tradicional a partir de 8 para distinguir a las mujeres con hirsutismo. La falta de incorporación de áreas corporales andrógeno dependientes como patillas, glúteos y zona perineal a las 9 regiones descritas en el score; así como aquellas pacientes que padecen de hirsutismo en una sola localización, sin alcanzar el puntaje diagnóstico, son algunas de las limitaciones de su uso.

*De Ugarte C y col* (192), estudiaron 633 mujeres ingresadas por exámenes pre-ocupacionales en Birmingham, ciudad perteneciente al estado de Alabama, ubicada al sureste de Estados Unidos. Con el objetivo de evaluar el efecto de la raza sobre el hirsutismo, incluyeron mujeres blancas y negras y sólo hallaron leves diferencias, estadísticamente no significativas, entre ambos grupos raciales en cuanto al puntaje y distribución del vello terminal. Estos resultados no pueden ni deben extrapolarse a toda la población de Estados Unidos, dada la conocida diversidad étnica característica de este país. Seis es el puntaje considerado patológico en la mayoría de los estudios provenientes de Estados Unidos (10, 72, 80).

Tanto en la población de mujeres sanas como en las pacientes con SOP, las mujeres del este asiático tienen menor prevalencia de hirsutismo respecto de las pertenecientes a otros países. Tres grupos de investigadores, liderados por *Carmina E* en el sur de Italia, *Lobo R* en Estados Unidos y *Chang L* en Japón, a través de un estudio de diseño paralelo, evaluaron la influencia étnica en la prevalencia del hiperandrogenismo y demostraron un menor score de hirsutismo en el grupo de mujeres japonesas (190). Sin embargo, este resultado no es una regla para todo el continente asiático, ya que se ha demostrado que las pacientes con diagnóstico de SOP del sur de Asia (Pakistán y determinadas regiones de India como Bengali, Gujarat y Dravidian) que residen en el Reino Unido tienen más hirsutismo, acné, acantosis nigricans y mayor porcentaje de infertilidad que las pacientes caucásicas del mismo país (193).

En Sudamérica existen varias categorías étnicas y muchas de ellas conservan hábitos culturales y tradiciones, así como características biológicas de sus antepasados. En Chile, dado la marcada ascendencia amerindia, se describe una menor pilosidad que

en otras poblaciones. *Tellez R y Frenkel J* (194) evaluaron el score de Ferriman y Gallwey en mujeres que consultaron en un policlínico de Santiago de Chile y demostraron que el 95 % de ellas tenía un puntaje menor a 5, con lo que concluyeron que en ese país el hirsutismo podría definirse con valores de corte mayor o igual a 6. Sin embargo, reconocen que estos resultados no pueden aplicarse en todo el territorio chileno, dado que las mujeres que consultan en la práctica privada mayoritariamente tienen una composición étnica semejante a la mujer europea, la cual es más hirsuta. Por otro lado, aquellas que asisten a instituciones públicas generalmente tienen ascendencia mapuche, con menor pilosidad y en cuyo caso emplean un puntaje mayor o igual a 5.

La composición étnica de nuestro país ha sido influenciada por la gran ola de inmigración, principalmente de varones europeos, mayoritariamente italianos y en segundo lugar españoles, sucedida entre mediados del siglo XIX y mediados del XX. Al igual que Canadá, Estados Unidos, Australia y Brasil, Argentina es considerada como un país de inmigrantes. Sin embargo, es fundamental reconocer que los distintos grupos que integran nuestra población han establecido intensos mestizajes interétnicos. Se estima que el 90 % de la población tiene algún antepasado europeo, 56 % indígena y alrededor de un 3 % africano (195). Desde mediados del siglo XX, la distribución étnica de nuestro país ha sido influenciada por dos importantes inmigraciones: por un lado la proveniente de países sudamericanos (principalmente Paraguay y Bolivia) y por otro la ocasionada por los grandes desplazamientos internos que se produjeron desde el campo a la ciudad y del norte al litoral. El mestizaje ha desempeñado un papel fundamental en la población Argentina, no sólo por su inusitada intensidad, sino por las variaciones que ha sufrido y sufre según la época, la región y cada grupo étnico en particular. Este proceso registra intercambios sexuales entre las tres grandes ramas étnico-culturales (europeos, indígenas y africanos), así como entre las decenas de etnias que integran cada una de ellas (italianos, españoles, polacos, árabes, judíos, mapuches, diaguitas, collas, guaraníes, etc). Contrariamente, algunas etnias han mantenido, incluso hasta el presente, una acentuada práctica endogámica. Los ejemplos datan desde las primeras colonias de alemanes y sirio-libaneses hasta los menonitas, japoneses, bolivianos y judíos en nuestros días.

En el siglo XIX, se estableció en nuestro país una política estatal de integración étnica, este hecho culturalmente denominado con el término “crisol de razas”, equivalente a “melting pot” u “olla de fundición”, especie de caldera donde se funde todo

y surge una nueva raza, ha reinado en las instituciones educativas, los medios de comunicación y los gobiernos. Sin embargo, no todos los académicos están de acuerdo y muchos remarcan la gran brecha étnica entre los pobladores de las pampas, relacionados con descendientes de inmigrantes europeos y clase media y los habitantes de las zonas extra-pampeanas, más relacionados con los criollos y la clase trabajadora. Esta brecha, agudizada en la década del 40, marca diferencias socioculturales, principalmente notables cuando observamos los sectores más desfavorecidos de nuestro país. El ejemplo más estremecedor, los rostros de la desnutrición y pobreza tienen particularmente rasgos criollos y no precisamente europeos. A la luz de los conocimientos actuales, sería descabellada la idea de pensar una Argentina homogénea, “fundida” en la teoría del crisol de razas concebida hace un siglo y medio. Así, hijos, nietos y bisnietos de inmigrantes, en un intento de conservar parte de sus tradiciones, creencias y costumbres originales fundan en sus comunidades sus propias instituciones (escuelas, universidades, hospitales, mutuales, iglesias, sinagogas, cementerios, etc).

Con el objetivo de tratar de identificar la composición genética de nuestro país, en 1988, un grupo de científicos de la Universidad de Medicina de Buenos Aires, analizaron más de 70.000 muestras de dadores de sangre y encontraron que el 82 % tenían componentes europeos y el 18 % aborígen (196). Más recientemente, otro grupo perteneciente a instituciones científicas de nuestro país y Francia (CONICET; UBA; Centro de Antropología de Toulouse) concluyeron que la mezcla genética promedio de nuestro país contiene un 80 % de contribución europea, 15.8 % indígena y 4.3 % africana (197).

El mapa étnico de Argentina varía según la región. Los datos oficiales del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC) refieren que la mayor densidad poblacional se localiza en la región central, donde el 86.4 % tiene antecedentes italianos y/o españoles. En la región noroeste, la población con antepasados indígenas andinos (resultado de dos corrientes migratorias española y africana durante el período colonial), es proporcionalmente mayor a la media nacional, existiendo en el noreste mayor proporción de descendientes de indígenas guaraníes (chaco-santiagueños y africanos). La población de la patagonia está formada a partir de las etnias aborígenes habitantes de este territorio, combinada con la migración interna de la región pampeana. Se destaca además, la influencia de la inmigración galesa, alemana, suiza y chilena de esta región.

Teniendo en cuenta las particularidades de nuestro país, es importante destacar el aporte de nuestro trabajo, donde la mayoría de las participantes eran de raza blanca y referían antecedentes de descendencia europea de tercera y cuarta generación. Estos datos nos permiten presumir que nuestros resultados se podrían extrapolar a la región central del país, sentando las bases, según nuestro conocimiento, sobre estudios clínicos en los diferentes fenotipos del SOP de la región.

Dada la influencia que ha ejercido la inmigración italiana en Argentina, buscamos comparar nuestros resultados con trabajos realizados en Italia y solamente hallamos dos artículos sobre fenotipos del SOP. *Belosi C y col* (183), evaluaron 375 pacientes entre 17 y 36 años con diagnóstico de SOP, admitidas en los Departamentos de Ginecología y Obstetricia de dos universidades del centro y sur de Italia, Roma y Troina. Si bien no dividieron a las pacientes en los cuatro fenotipos en discusión, las agruparon en 273 que cumplían con los requisitos del consenso de NIH, el cual incluye los fenotipos clásicos (tipo I y II) de la nueva terminología y 72 con diagnóstico de SOP de acuerdo a los criterios de Rotterdam. Este último grupo, que abarcó a los fenotipo ovulador y normoandrogénico, evidenció menor porcentaje de alteraciones metabólicas, concluyendo dichos autores que la aplicación de los criterios diagnóstico de NIH permite identificar individuos metabólicamente más afectados. Sin embargo, dichos autores aplicaron los tradicionales criterios imagenológicos de Adams para definir morfología de ovario poliquístico, que consideran no sólo el número y la distribución periférica de los folículos, sino además la evaluación del estroma ovárico (88). El otro estudio italiano, dirigido por *Carmina E y col* (188), describe los cuatro fenotipos en una población del sur de Italia. Entre el año 2004 y 2006, 382 pacientes recibieron el diagnóstico de SOP de acuerdo a los criterios del consenso de Rotterdam. Las mismas habían consultado por hiperandrogenismo y/o irregularidades menstruales al Departamento de Endocrinología de la Universidad de Palermo. Hasta la fecha, de los estudios publicados sobre fenotipos, compartimos con el grupo de *Carmina E* el mismo diseño y objetivos a evaluar. Sin embargo estos investigadores usaron un puntaje mayor o igual a 6 para definir hirsutismo y además, consideraron 7 mL como punto de corte para definir aumento del volumen ovárico, 3 mL menos que los incluidos en nuestro trabajo y requeridos por el consenso de Rotterdam. La prevalencia de los fenotipos es similar a la nuestra, particularmente en el SOP clásico tipo I y el normoandrogénico (54 % vs 55 % y 8 % vs 9.6%,

respectivamente). La ventaja del grupo de Palermo, respecto a la mayoría de los trabajos, es que evalúa una población considerada étnicamente homogénea, expuestas a similares condiciones socioculturales e influencias ambientales. No podemos afirmar que algunas de las características que compartimos con sus resultados se deban a similitudes genéticas de ambas poblaciones. A pesar del alto porcentaje de descendencia italiana que registra nuestro país y reproducido en nuestros resultados, es importante aclarar que la gran mayoría de los inmigrantes provenían de las regiones del norte (Piamonte, Liguria, Lombardía), siendo el estudio de *Carmina E* representativo del sur, regiones que nunca lograron la unificación con marcadas diferencias socioculturales. Creemos que la similitud en la distribución porcentual de los fenotipos se debe a que en ambas poblaciones las pacientes fueron reclutadas de consultas endocrinológicas y en centros considerados de referencia en cada región. Además, ambos trabajos fueron prospectivos e incluyeron la ecografía en el protocolo para poder definir los fenotipos. Contrariamente, en otras series, con diseños retrospectivos, incorporan en el análisis de sus datos, pacientes con diagnóstico de SOP antes del 2004, con antelación al surgimiento del consenso de Rotterdam e incluyen diferentes criterios ecográficos (176, 184). Otro dato que debemos considerar es la conocida y prestigiosa experiencia de los profesionales europeos en el uso de la ecografía para el estudio del SOP. Esta diferencia, reconocida por profesionales estadounidenses, marca controversias en los parámetros ecográficos propuestos para morfológicamente definir ovario poliquístico (183). Cabe destacar que si bien la relevancia del estudio ecográfico para definir SOP no ha sido evaluada en Argentina, en nuestro protocolo empleamos ecografía de alta resolución informadas por un profesional considerado experto en nuestro medio, dedicado al diagnóstico por imágenes de patologías gineco-obstétricas.

Si bien la morfología de ovario poliquístico se encuentra presente en la mayoría de las pacientes con SOP (88, 170, 172), no es exclusivo de esta patología, ya que puede detectarse en aproximadamente el 20 % de la población de mujeres sanas (72, 81). Estos antecedentes confirman que la presencia de las imágenes de ovario poliquístico, en ausencia disfunción ovulatoria o hiperandrogenismo, no establece el diagnóstico de SOP (72, 81).

Los participantes de la reunión de consenso de Rotterdam definieron la morfología de ovario poliquístico en base al análisis de estudios que buscaban parámetros

ultrasonográficos que se asocian con hiperandrogenismo clínico y con la presencia de SOP (81, 198 - 200). *Jonard y col* (200) demostraron que la presencia de 12 o más folículos entre 2 a 9 mm, al menos en un ovario, tiene una sensibilidad del 75 % y especificidad del 99 % para detectar a las mujeres con SOP. En la población general el volumen ovárico mayor o igual a 10 mL corresponde al percentil 95 y este valor de corte tiene una especificidad de casi el 100 % para detectar a las pacientes con SOP pero presenta baja sensibilidad (200, 201). *Jonard y col* (202) compararon 154 pacientes con diagnóstico de SOP, definido según criterios del NIH, con 57 mujeres sanas y detectaron que al utilizar un volumen ovárico de 7 mL, la sensibilidad diagnóstica subía de 45 a 67.5 %, sin perjudicar la especificidad (91 %). A raíz de estos resultados, dichos autores proponen reducir el valor de corte a 7 mL, en concordancia con las definiciones propuestas por los autores italianos arriba mencionadas (183, 188). Es inevitable preguntarnos qué pacientes estaríamos excluyendo del diagnóstico y consecuentemente privando de tratamiento, al utilizar un mayor volumen ovárico cuando adherimos a las directrices del Consenso de Rotterdam. ¿Serían por definición aquellas con disfunción ovulatoria sin causa aparente y algún porcentaje de las catalogadas como hirsutismo idiopático? ¿El hallazgo de un volumen ovárico cercano a 7 mL, sería un elemento a tener en cuenta para el seguimiento en estos casos? ¿Cuántas pacientes subdiagnosticamos si estos datos son positivos y de ser negativos, cuántas son expuestas a estudios, costos personales y económicos que implica el diagnóstico de esta patología? Para tratar de responder estas preguntas es importante analizar que relación existe entre el rasgo anatómico de ovario poliquístico y el perfil endocrino metabólico. Existen reportes que sugieren que los ovarios poliquísticos *per se* pueden identificar a un grupo de mujeres con estigmas de anormalidades reproductivas y metabólicas encontradas en el SOP, pero estos datos no son concluyentes al no ser confirmados por todos los autores (203). En Essen, Alemania, *Hahn S y col* (204), evaluaron retrospectivamente a 212 pacientes con SOP diagnosticadas con los criterios de NIH e identificaron al 78 % con ovarios poliquísticos definidos según los criterios de Rotterdam. El volumen ovárico y el conteo folicular se correlacionaron positivamente con los niveles de testosterona y el índice de andrógenos libres, siendo negativa la correlación con parámetros metabólicos y de insulino resistencia. Contrariamente, *Carmina E y col* (93) correlacionaron positivamente el tamaño y flujo ovárico con los niveles de insulina plasmática. En

nuestro estudio, no hallamos correlación entre los parámetros ecográficos y los niveles de andrógenos así como tampoco con los índices de insulino resistencia ni insulino sensibilidad. Según un estudio publicado por *Legro R y col* (205) el diagnóstico ecográfico de ovario poliquístico no permite predecir el perfil metabólico de las pacientes con SOP, ya que al igual que nuestros resultados no hallaron correlación entre los criterios ecográficos y los parámetros endocrino metabólicos.

Existen pocos estudios cuyo objetivo fundamental sea comparar las pacientes con SOP clásico con y sin ovarios poliquísticos (fenotipos clásicos tipo I y II respectivamente), encontrando la mayoría resultados similares en cuanto a tolerancia a la glucosa, índices de insulino resistencia y perfil lipídico entre ambos grupos (170, 184, 186-189, 204-206). Contrariamente, *Shi Y y col* (207) tras evaluar 876 pacientes con diagnóstico de SOP clásico (800 con y 76 sin ovarios poliquísticos) en Shandong, China, concluyen que las pacientes con SOP clásico sin imágenes de ovario poliquístico tuvieron mayor score de hirsutismo, niveles séricos de testosterona, colesterol total, LDL colesterol; así como mayor porcentaje de familiares de primer grado con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. El trabajo mencionado previamente de Corea mostró mayores niveles de triglicéridos en las pacientes sin ovarios poliquísticos (182).

En nuestro estudio encontramos que los fenotipos clásicos (tipo I y II) fueron más insulinoresistentes que el grupo control, similar al patrón hallado por otros autores (184, 188, 189). Al comparar ambos fenotipos entre sí, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de andrógenos circulantes, sin embargo detectamos que las pacientes pertenecientes al fenotipo clásico tipo I fueron más insulinoresistentes que las del tipo II, como lo evidenciaron los distintos índices calculados. Las discrepancias de nuestros resultados con los de algunos grupos de trabajo podrían explicarse en parte por la limitada evaluación de índices marcadores de insulino resistencia y la falta de medición de la circunferencia abdominal en alguno de ellos. Además, las diferencias en los criterios ecográficos para definir ovario poliquístico, así como en el score de hirsutismo empleado, generan mayor complejidad al momento de comparar las distintas poblaciones estudiadas (184, 188, 189).

La implementación de ecógrafos de mayor resolución, el rescate del estroma ovárico como parte de la evaluación diagnóstica y futuros trabajos que analicen los

parámetros imagenológicos cuestionados, seguramente reducirá el porcentaje de diagnóstico falso positivo y con ello mejorar la definición de SOP.

La presencia de exceso de andrógenos es aceptada como una condición *sine qua non* del SOP clásico (72, 81). Desde el punto de vista clínico la prevalencia descrita de hirsutismo en el SOP varía entre el 65 al 75 %. Sin embargo, la hiperandrogenemia no necesariamente debe estar acompañada de hirsutismo (72, 81, 208). *Amer S y col* (209) en una serie de 161 pacientes con diagnóstico de SOP y *Falsetti L y col* (210) en otra de 240, registraron la prevalencia más baja de hirsutismo, cercana al 30 %. Contrariamente, *Orio F y col* (211), en una serie de 100 pacientes con SOP, describieron al 100 % con hirsutismo y sólo el 33 % con niveles séricos de testosterona total elevada. Resultados similares se obtuvieron en una de las series más grandes de pacientes con SOP (n= 1741), la cual evidenció hirsutismo en el 66 % de los casos y sólo en el 29 % hiperandrogenemia (212). En nuestra serie, en los fenotipos que por definición cursaron con hiperandrogenismo (clásicos tipo I, II y ovulador), más del 90 % tenía hirsutismo y niveles elevados de testosterona total.

La mayoría de los estudios analizados evalúan al hiperandrogenismo bioquímico a partir de los niveles séricos de testosterona total, dehidroepiandrosterona sulfato y andrógenos libres, ya sea por medición de testosterona libre o por el cálculo del índice de andrógenos libres (72). La medición de testosterona libre tiene dificultades metodológicas para su determinación. Al presentar el radioinmunoanálisis gran variabilidad (intra e interensayo) y el método de equilibrio de diálisis (considerado el “patrón de oro” para la medición de testosterona libre) no estar disponible para su uso en la práctica clínica, el consenso de Rotterdam sugiere emplear el cálculo del índice de andrógenos libres para la evaluación diagnóstica en estas pacientes (81). Se ha demostrado que dicho índice se correlaciona adecuadamente con los niveles de testosterona libre medida por el método de equilibrio de diálisis (213, 214). La interpretación de su resultado lleva implícito que su aumento se puede deber a la elevación de los niveles séricos de testosterona total o al descenso en los de SHBG, existentes en los estados de hiperandrogenismo y de insulino resistencia respectivamente (72, 85). Sin embargo, la medición sérica de testosterona total presenta también limitaciones metodológicas (84). La variabilidad entre los diferentes ensayos hace difícil delimitar un punto de corte universal para definir hiperandrogenismo bioquímico. Otro

factor que influye en sus resultados es la disminución progresiva de los niveles de andrógenos con la edad (174, 215). Todas estas variables fueron consideradas en el análisis de nuestro estudio. Las pacientes con SOP clásico tuvieron el índice de andrógenos libres más elevado y los niveles séricos de SHBG fueron significativamente menores respecto a las pacientes con SOP ovulador y normoandrogénico. Al ser el dosaje de la proteína transportadora de hormonas sexuales considerado un marcador de insulino resistencia e hiperinsulinemia, su determinación es útil en el análisis de los fenotipos (72, 85). La mayoría de los trabajos publicados, en concordancia con nuestros datos, concluyen que los niveles de SHBG son menores en el fenotipo clásico del SOP (170, 176, 182, 183, 186, 188). Cuando analizamos el resto de los fenotipos encontramos que las pacientes con SOP ovulador y normoandrogénico evidenciaron niveles séricos de SHBG más bajos con respecto a las mujeres del grupo control y estos resultados se mantuvieron independientemente del índice de masa corporal. Sin embargo, no todos los autores obtuvieron los mismos resultados en el dosaje de dicha proteína (176, 184, 185). En una publicación reciente de *Panidis D y col* (216), las pacientes con sobrepeso u obesidad pertenecientes al fenotipo normoandrogénico fueron más insulino resistentes que el grupo control y no presentaron diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de insulino resistencia con respecto a las pacientes con SOP clásico. Sin embargo, cuando el análisis se remite a las pacientes con peso normal del fenotipo normoandrogénico, los marcadores de insulino resistencia, entre ellos los niveles séricos de SHBG, no difieren respecto a los controles de mujeres sanas con similar índice de masa corporal.

La Sociedad de Excesos de Andrógenos considera que el SOP debe ser definido como un desorden de exceso de andrógenos asociado a disfunción ovárica (oligoanovulación y/u ovarios poliquísticos) y sugiere que el diagnóstico no debe establecerse en ausencia de hiperandrogenismo, ya sea clínico y/o bioquímico (72). De la definición propuesta por dicha sociedad científica se desprende que quedarían excluidas las pacientes pertenecientes al fenotipo normoandrogénico. Parte de la discusión en la validez diagnóstica de este fenotipo se debe a las dudas que genera en relación a su asociación con las alteraciones metabólicas descritas en las formas clásicas del síndrome (72). Sin embargo, hasta la fecha existe escasa evidencia en el estudio de este grupo de pacientes, ya sea para avalar o refutar su exclusión como fenotipo del SOP (217).

En nuestra serie, las pacientes pertenecientes al fenotipo normoandrogénico evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de insulina plasmática, así como en los marcadores de resistencia y sensibilidad insulínica respecto del grupo control. A pesar de que por definición cursa con niveles séricos de andrógenos normales, el índice de andrógenos libres, el dosaje de androstenediona y el de 17-hidroxiprogesterona fueron mayores en el fenotipo normoandrogénico respecto de los controles. Con el objeto de explorar si las diferencias encontradas entre ambos grupos se relacionan con la masa corporal, los clasificamos en dos categorías: peso normal y sobrepeso y/u obesidad. Tanto en las pacientes con normopeso como en las que padecían exceso, los marcadores de insulino resistencia e insulino sensibilidad calculados (HOMA, QUICKI, Glucemia: Insulinemia) fueron significativamente diferentes entre el fenotipo normoandrogénico y el grupo de mujeres sin SOP. Igualmente el índice de andrógenos libres, los niveles séricos de androstenediona, 17-hidroxiprogesterona y LH, así como la relación LH/FSH, fueron más elevados en las pacientes normoandrogénicas respecto del grupo control, independientemente del índice de masa corporal. Estos hallazgos son importantes ya que evidencian una alteración intrínseca ligada a la insulino resistencia e independiente del peso corporal en este controvertido fenotipo, característica tradicionalmente descrita en el SOP (8, 35-37). Además, el hallazgo de antecedentes familiares con factores de riesgo cardiovascular en el SOP normoandrogénico hace presuponer una base genética en el desarrollo de este fenotipo.

*Dewailly D y col* (184), en el Departamento de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva del Hospital Jeanne de Flandre, en Lille (norte de Francia); compararon a las pacientes con SOP anovuladoras sin hiperandrogenismo con mujeres sin SOP de similar índice de masa corporal y describieron mayor perímetro abdominal en las primeras. A pesar que este parámetro sugiere un aumento del tejido adiposo abdominal independientemente del índice de masa corporal, no hallaron incremento en los niveles de insulina plasmática en este fenotipo. Además, dichos autores no publicaron los valores de glucosa plasmática ni los cálculos de marcadores de insulino resistencia, así como tampoco evaluaron parámetros metabólicos relacionados con factores de riesgo cardiovascular como perfil lipídico o presión arterial. Por otro lado, hallaron características hormonales propias del SOP en este grupo de pacientes, siendo los niveles séricos de andrógenos (testosterona total y androstenediona) superiores en el fenotipo de

SOP normoandrogénico respecto de los controles. Si bien en la actualidad la alteración en el dosaje de gonadotrofinas no es considerada como elemento diagnóstico, su hallazgo es una característica frecuentemente asociada al SOP (81). Similar a nuestros resultados, el grupo de estudio francés describió mayor nivel medio de LH y además menor nivel de FSH en el grupo de SOP sin hiperandrogenismo comparadas con el control (184). En el estudio anteriormente analizado de *Welt C y col* (170), agruparon a las pacientes con SOP normoandrogénico con mujeres sanas no sólo de similar edad e índice de masa corporal, sino además con similar circunferencia abdominal, prevalencia de síndrome metabólico, presión arterial y perfil lipídico. Aún luego de corregir estos factores que podrían incidir en los niveles de insulina plasmática, encontraron que el dosaje de dicha hormona es mayor en el fenotipo normoandrogénico respecto del grupo control, sugiriendo que parte del daño metabólico sería independiente tanto del tejido adiposo corporal total como del abdominal. Sin embargo, no todos los autores han logrado reproducir los mismos hallazgos en el análisis de este fenotipo (176, 185, 189). En dichos trabajos encontramos que las mujeres incluidas en el grupo control tenían mayor edad en relación al fenotipo normoandrogénico; por lo cual resulta lógico pensar que la misma pudo haber modificado las diferencias metabólicas entre los grupos, dada la conocida evidencia que existe sobre el avance de las alteraciones metabólicas en función de la edad, independientemente de la condición SOP (102, 185, 189). En nuestro estudio la edad no representó una limitación en el análisis, ya que ambos grupos (SOP normoandrogénico y controles) registraron edades similares; siendo válidos nuestros hallazgos de características endocrinológicas y metabólicas entre ambos grupos. En el trabajo de *Shroff R y col* (189), no hallaron diferencias en los niveles de glucosa e insulina plasmática, perfil lipídico e historia familiar de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 entre el fenotipo normoandrogénico y el grupo control a pesar de tener similar índice de masa corporal; sin embargo no tuvieron en cuenta la medición de la circunferencia abdominal, medida antropométrica necesaria para estimar la distribución central del tejido adiposo, reconocido factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (130, 131). *Chae S y col* (182), demuestra que las mujeres con SOP en Corea tienen menor índice de masa corporal que las caucásicas y similar a otras mujeres con SOP asiáticas (170, 183, 185, 220, 221). Las pacientes con SOP normoandrogénico de dicho estudio tuvieron una media de circunferencia de cintura menor que el grupo control y a pesar de este llamativo resultado

los niveles de presión arterial (sistólica y diastólica) así como los de insulina plasmática, triglicéridos y HOMA fueron significativamente mayores en las mujeres con SOP. Es de destacar que todos estos estudios que analizamos comprenden diferentes grupos étnicos; existiendo evidencia suficiente sobre las profundas modificaciones que puede ejercer la etnia en los parámetros metabólicos del SOP (105, 106, 193, 220-226).

En nuestro trabajo demostramos que la insulino resistencia (independientemente del índice de masa corporal) puede existir en las pacientes con SOP en ausencia de hiperandrogenismo. Este hallazgo es importante, no sólo por la demostrada predisposición a desarrollar alteraciones metabólicas sino por su reconocida asociación que tiene la insulino resistencia con las características reproductivas del SOP (72-75). Además, en este fenotipo demostramos que tiene mayor índice de andrógenos libres y menores niveles séricos de SHBG que las mujeres sanas. Si bien los datos publicados en este fenotipo de pacientes son limitados, existen poblaciones estudiadas con similar y aún mayor nivel de andrógenos en sangre que los controles, lo cual podría impactar en las características reproductivas y metabólicas de estas pacientes (184, 188). Una posible explicación de estos hallazgos estaría dada por la gran variabilidad en la severidad del hiperandrogenismo que se presenta en el SOP. Mientras que la mayoría de las pacientes con síndrome hiperandrogénico derivan en diagnóstico de SOP clásico, aquellas con niveles normales, pero superiores al grupo control, podrían estar representando una población con resultados falsos negativos. Dicha hipótesis surge como consecuencia de las dificultades planteadas en la validación de los métodos empleados para definir hiperandrogenismo bioquímico (84). Además, la combinación de insulino resistencia e hipersecreción de LH constatada en estas pacientes, podría generar un microambiente androgénico intraovárico, con la consecuente perturbación en el crecimiento folicular y deterioro de la función ovulatoria. Por otro lado, las alteraciones en los factores intraováricos que regulan la síntesis de andrógenos, como es el sistema IGF, aún no han sido exploradas en los diferentes fenotipos del SOP (227, 228)

El hecho que las pacientes con anovulación y morfología de ovario poliquístico, sin evidencia clara de exceso de andrógenos, pudieran corresponder a una amenorrea hipotalámica fue otro motivo por el cual algunos miembros pertenecientes a la Sociedad de Exceso de Andrógenos excluyeran a este fenotipo del diagnóstico de SOP (72). La amenorrea hipotalámica es un trastorno frecuente que deriva de una alteración en la

pulsatilidad del GnRH, sin presentar alteraciones en los niveles de andrógenos. Corresponde, al igual que el SOP, a un diagnóstico de exclusión (229, 230). Si bien ambas entidades pueden compartir las mismas imágenes de ovario poliquístico en la ecografía, existen determinadas características clínicas y bioquímicas que las diferencian (184, 229-232). Las mujeres con anovulación hipotalámica funcional suelen tener antecedentes de menstruaciones regulares luego de la menarca. Posteriormente, este período de función ovulatoria normal se ve interrumpido por anovulación que se manifiesta generalmente con amenorrea secundaria. Ocasionalmente puede presentar amenorrea primaria. La anamnesis detallada revela en la mayoría de los casos la presencia de crisis emocionales o situaciones de mucho estrés antes del inicio de la amenorrea. En la valoración de la paciente los factores ambientales o interpersonales se suelen manifestar, ya sea en la anamnesis alimenticia (dietas restrictivas), la percepción de la imagen corporal, la profesión (atletas, bailarinas, etc) o la presión académica. Si a pesar de un minucioso interrogatorio no se traduce la presencia de estrés se deben realizar estudios complementarios. Así, en la anovulación hipotalámica, el dosaje de gonadotrofinas es orientador, detectándose en el rango bajo o por debajo de lo normal y en la mayoría la prueba de progesterona es negativa, consecuencia del escaso efecto estrogénico sobre el endometrio que caracteriza a este cuadro (20, 33, 184, 229-232). Todas estas características fueron diferentes en nuestras pacientes del fenotipo normoandrogénico. Además, todas las pacientes tuvieron la prueba de progesterona positiva y los niveles séricos medios de LH fueron superiores a los hallados en el grupo control, datos que incorporados en una exhaustiva anamnesis y examen físico excluyen la patología hipotalámica funcional. Si bien actualmente el dosaje de gonadotrofinas y la prueba de progesterona no forman parte de los criterios de Rotterdam, son elementos que, de estar presentes, apoyan el diagnóstico. Dichas pruebas adquieren relevancia sobre todo en las formas más cuestionadas del síndrome, como el fenotipo normoandrogénico (81).

En resumen, el riesgo de diagnosticar erróneamente al fenotipo normoandrogénico del SOP en lugar de una amenorrea hipotalámica sería bajo si descartamos siempre esta condición antes de aplicar los criterios de Rotterdam.

Según lo analizado hasta aquí, deberían las pacientes normoandrogénicas, con anovulación y ovarios poliquísticos ser consideradas dentro del espectro del SOP? Nuestros datos indican que este grupo de pacientes comparte estigmas de anormalidades

reproductivas y metabólicas encontradas en el SOP clásico. Sin embargo, al existir un escaso número de publicaciones sobre este fenotipo, con resultados heterogéneos, creemos que futuros estudios de seguimiento a largo plazo aportarán los datos necesarios para avalar su inclusión como fenotipo del SOP. Debido al alto porcentaje de síndrome metabólico que presentaron en nuestra serie, este grupo debería estar presente *in mente* y solicitar las pruebas de tamizaje metabólico que realizamos en todas las pacientes con SOP clásico.

Una elevada incidencia de complicaciones obstétricas ha sido tradicionalmente descrita en mujeres con SOP y confirmada recientemente en un meta-análisis (74, 233). Sin embargo, sólo uno de los 23 artículos incluidos analiza el impacto de los diferentes fenotipos en los resultados obstétricos (234). El mencionado estudio, realizado en dos departamentos universitarios de gineco-obstetricia y endocrinología en Catanzaro y Nápoles (sur de Italia), incluyeron 93 embarazadas con diagnóstico de SOP y 69 controles. Dichos autores reclutaron durante 5 años un escaso número de pacientes debido a que excluyeron a las pacientes que presentaban posibles factores de confusión como la presencia de obesidad, edad superior a los 35 años, uso de metformina, tratamientos con técnicas de reproducción asistida y diagnóstico de embarazo múltiple. Sus resultados confirman, al igual que los nuestros, un mayor porcentaje de complicaciones obstétricas en las pacientes con SOP respecto al grupo control. Además, demostraron que la anovulación y el hiperandrogenismo bioquímico incrementan significativamente (4 veces) el riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales; siendo los fenotipos clásicos (tipo I y II) los más afectados. Si bien nuestro trabajo no fue diseñado para evaluar los resultados obstétricos, encontramos que el porcentaje de abortos espontáneos durante el primer trimestre de embarazo fue mayor en las mujeres con SOP, siendo la ocurrencia similar tanto en el fenotipo clásico tipo I como en el normoandrogénico. Más del 70 % de las pacientes del grupo control y las pertenecientes al fenotipo clásico tipo I que tuvieron antecedentes de aborto tenían sobrepeso y/u obesidad. Distintos autores han vinculado a la obesidad y a la insulino resistencia con las complicaciones del embarazo en el SOP (75, 235, 236). Teniendo en cuenta que la obesidad es un importante factor de riesgo independiente asociado al aborto espontáneo; es inevitable preguntarnos si es el SOP o la obesidad el factor causal de dichas complicaciones (75). En el grupo de mujeres sin SOP, el antecedente de exceso de peso

explicaría el mayor porcentaje de embarazos perdidos en relación a lo esperado por la literatura (21 % vs 10-15 %) (237). El escaso número de pacientes pertenecientes al fenotipo normoandrogénico incluido en el estudio italiano y el nuestro (5 y 8, respectivamente) no permite emitir conclusiones válidas. Sin embargo, las pacientes de dicho fenotipo con antecedentes de abortos tenían registros de peso normal en ambas poblaciones. En ausencia del hiperandrogenismo, otros factores relacionados con la fisiopatogenia de la pérdida temprana de embarazo, como los elevados niveles de LH y la insulino resistencia con hiperinsulinemia compensatoria, podrían explicar nuestros resultados ya que ambas características fueron demostradas en el fenotipo normoandrogénico (75).

Una vez logrado el embarazo, las pacientes con SOP tienen mayor riesgo materno-fetal debido a la elevada prevalencia de desórdenes hipertensivos y de diabetes gestacional (233). Más del 80 % de las pacientes que cursaron con hipertensión estaban excedidas de peso y más del 65 % de las que desarrollaron diabetes gestacional, siendo el fenotipo clásico tipo I el único que registró esta última complicación.

¿Existe un subgrupo que es más propenso a las complicaciones obstétricas? Probablemente aquellas pacientes con mayores concentraciones séricas de andrógenos, LH e insulina sean las más afectadas en los resultados reproductivos y obstétricos, características que mayoritariamente reunieron las pacientes del SOP clásico. La gran heterogeneidad de las poblaciones incluidas, los factores de confusión y el escaso número de pacientes reclutadas en el mencionado meta-análisis, son las principales limitaciones para obtener una respuesta científicamente válida (233).

En los últimos años, se ha planteado la existencia de una relación entre la aparición de insulino resistencia y un estado de inflamación crónico asociado con aterosclerosis y enfermedad coronaria (137, 147, 150). En el SOP, donde la insulino resistencia ocupa un lugar destacado en la fisiopatogenia, el estudio de diversos marcadores inflamatorios resulta de interés. En nuestro trabajo evaluamos dos marcadores de riesgo cardiovascular: proteína C- reactiva y adiponectina.

La proteína C- reactiva es uno de los marcadores inflamatorios asociado a riesgo cardiovascular más estudiado (147-150). En los últimos años, con el objeto de explorar la

relación entre el SOP y la enfermedad cardiovascular, se han publicado una serie de estudios (transversales y de casos – controles) dirigidos a determinar los niveles de proteína C- reactiva en dichas pacientes (151-154, 238). *Kelly C y col* (152), fueron los primeros en demostrar que las pacientes con SOP exhibían concentraciones superiores usando un ensayo ultrasensible. Si bien en nuestro trabajo, realizado con la misma metodología, reproducimos los mismos resultados, encontramos que los valores de proteína C-reativa ultrasensible se correlacionaron positivamente con la insulino resistencia y el hiperandrogenismo. El análisis de regresión lineal puso en evidencia que el HOMA, la circunferencia de cintura y los niveles séricos de testosterona total fueron las variables que más fuertemente influyeron sobre los valores de la proteína C- reactiva en nuestras pacientes. La falta de medición antropométrica de la circunferencia abdominal -que estima la cuantía de la grasa visceral- en el mencionado estudio; junto con el escaso número de pacientes incluidas (17 con diagnóstico de SOP y 15 controles), seguramente no les permitió aplicar un análisis estadístico válido en sus resultados (130, 131, 150). Si bien muchos de los estudios publicados demuestran un mayor nivel de proteína C- reactiva en las pacientes con SOP, las poblaciones analizadas son sumamente heterogéneas, existiendo resultados controvertidos. Parte de las dudas se generan al no analizar el rol que cumple el índice de masa corporal y la falta de criterios uniformes para definir al SOP (238). *Boulman N y col* (151), si bien describieron valores superiores de proteína C- reactiva en el subgrupo de mujeres obesas con SOP, el número de mujeres con el mismo grado de obesidad incluidas en el grupo control fue claramente inferior. Con el objeto de esclarecer estas dudas y aplicando una rigurosa metodología estadística, clasificamos a todas las pacientes y controles en dos categorías: normopeso y sobrepeso-obesidad. En nuestros resultados determinamos que los niveles de proteína C- reactiva fueron superiores en las pacientes con exceso de peso. Si bien no apreciamos diferencias entre los cuatro fenotipos, los niveles de dicha proteína fueron superiores en cada uno de ellos respecto a los controles, en ambas categoría de peso corporal. Hasta la fecha sólo hallamos un artículo recientemente publicado, realizado en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Maternal Etlik Zübeyde Hanım de Ankara, Turquía, que mide los niveles séricos de proteína C-reativa en los cuatro fenotipos del SOP (239). Si bien no controlaron sus resultados con un grupo de mujeres sin diagnóstico de SOP, tampoco apreciaron diferencias en las cifras de proteína C-reativa entre los

diferentes fenotipos. El mencionado estudio, incluyó a una población más joven que la nuestra y con menor índice de masa corporal. Ambas características podrían haber sido determinantes en sus resultados.

Nuestros datos nos permiten concluir que el SOP se asocia de manera específica a un mayor grado de inflamación crónica y que la misma es exacerbada por la presencia de obesidad. Aún queda pendiente el diseño de futuros trabajos destinados a evaluar los marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular en los fenotipos del SOP y el seguimiento a largo plazo en los diferentes grupos.

En las pacientes portadoras de SOP demostramos que existen diferencias en la concentración sérica de adiponectina entre sus distintos fenotipos y un grupo de mujeres sanas de similar edad e índice de masa corporal. Al considerar que las pacientes con diagnóstico de SOP y los controles difieren en la presencia o ausencia, respectivamente, de hiperandrogenismo, distribución abdominal del tejido adiposo e insulino resistencia; el descenso en los valores séricos de adiponectina en el primer grupo podría estar relacionado con alguna de estas variables. Con el fin de explorar dichas influencias, aplicamos el análisis de regresión lineal multivariado. Este modelo constató que el hiperandrogenismo en primer lugar y en menor cuantía la fracción de colesterol HDL y los niveles plasmáticos de glucosa, fueron factores que contribuyeron a la disminución de la concentración sérica de adiponectina.

La relación existente entre las concentraciones séricas de testosterona y adiponectina descrita en nuestros resultados reproduce los hallazgos de otros autores (240-243). *Xu A y col* (242), demostraron el efecto inhibitorio de la testosterona sobre la secreción de adiponectina de alto peso molecular en modelos animales y humanos. Dichos autores, mediante la terapia de reemplazo con testosterona en ratas previamente castradas y en hombres con diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico, demostraron la supresión de los niveles séricos de adiponectina con la terapia de reemplazo hormonal (242). Si bien constatamos en la literatura discrepancias frente a la relación entre andrógenos y adiponectina, este estudio avala los resultados de los que sugieren la existencia de un dimorfismo sexual para esta adipocitoquina, exhibiendo valores más bajos en el sexo masculino (244, 245).

Aunque aún es controversial, también se ha involucrado al estrógeno como modulador de la función adipocitaria (246, 247). *Combs T y col* (245), estudiaron las bases del dimorfismo sexual de la adiponectina. Para investigar los mecanismos endócrinos involucrados en la regulación de su síntesis, los autores evaluaron diferentes estadios de desarrollo en roedores (pubertad, embarazo, lactancia) y los efectos de la administración de estrógeno en ratas hembras ooforectomizadas. Ellos demostraron que la castración en hembras adultas incrementa los niveles de adiponectina y el tratamiento con implantes de estradiol en dosis suprafisiológicas (250-350 pg/ml) revierte dicho efecto; sugiriendo con estos resultados que el estrógeno tiene un efecto inhibitorio en la síntesis de adiponectina. Sin embargo, los trabajos publicados sobre el efecto del estradiol en la adipogénesis no son concluyentes, habiéndose descrito efectos tanto positivos como negativos sobre la lipólisis y lipogénesis (246, 248). Estudios realizados en células adiposas demuestran que el estradiol presenta acciones duales sobre la sensibilidad a la insulina de acuerdo a la concentración en que se encuentre en la circulación. Así altas concentraciones disminuyen, mientras que las bajas concentraciones de estradiol facilitan el metabolismo glucídico en estas células (249). Aunque los mecanismos exactos que fundamenten estos diferentes hallazgos aún se desconocen, queda claro que existe una interrelación compleja entre los esteroides sexuales y la función endócrina y metabólica del tejido adiposo.

Se ha demostrado que la adiponectina cumple un rol importante tanto en la patogénesis como en la amplificación de diferentes estados ligados a la insulino resistencia (250, 251). Debido a las alteraciones metabólicas frecuentemente asociadas, las mujeres portadoras de SOP pueden ser consideradas como un modelo humano de resistencia a la insulina (35, 105, 106, 108-110, 119). En este contexto dicho síndrome podría servir para evaluar las interacciones existentes entre la insulino resistencia y los niveles séricos de adiponectina. A pesar de que se desconoce el rol preciso que cumple la adiponectina en la fisiopatogenia del SOP, se ha postulado que sus niveles disminuidos podrían contribuir en la alteración de la sensibilidad insulínica periférica en este grupo de pacientes (145, 252, 253).

En una revisión reciente, *Groth S* (144), analiza los resultados de 15 estudios que investigan los niveles séricos de adiponectina en mujeres con diagnóstico de SOP. Uno de ellos, publicado por *Escobar-Morreale H y col* (252), estudia 76 pacientes con

diagnóstico de SOP y 40 mujeres sin hiperandrogenismo; ambos grupos eran de origen caucásico y similares en términos de índice de masa corporal. Los autores, por medio del dosaje de adiponectina y resistina, intentan establecer la influencia del SOP sobre dichas moléculas. Las pacientes con SOP tuvieron concentraciones más bajas de adiponectina sérica respecto de los controles, independientemente del grado de obesidad; en cambio la concentración de resistina fue similar en los dos grupos. Luego de una estricta evaluación estadística, demostraron que los niveles de testosterona libre, la edad y la adiposidad abdominal, independientemente del índice de masa corporal, fueron los mayores determinantes de la hipoadiponectinemia presente en las pacientes con diagnóstico de SOP. Es importante resaltar que el diseño de este estudio y la aplicación del análisis de regresión múltiple, similar al tratamiento estadístico de nuestro trabajo, son algunos de los puntos más fuertes que permitirían explicar las discrepancias encontradas con otros trabajos de investigación (141, 254-256). Similares resultados reportaron *Sieminska L y col* (257), al estudiar un grupo de mujeres polacas con diagnóstico de SOP. En concordancia con el grupo de estudio español previamente mencionado, los niveles séricos de adiponectina fueron reducidos en las pacientes con SOP, siendo la relación cintura/cadera, el índice de andrógenos libres y la presencia de tolerancia alterada a la glucosa los principales predictores de su concentración. Los autores añaden que la reducción de adiponectina podría contribuir a la aparición de insulino resistencia en mujeres con SOP por varios mecanismos, principalmente por efectos metabólicos a nivel hepático y muscular. Los datos obtenidos en modelos animales demuestran que la administración de adiponectina activa la utilización de glucosa por parte del músculo e induce la oxidación de los ácidos grasos musculares y hepáticos, dando lugar a una disminución del contenido de triglicéridos y un descenso de la producción hepática de glucosa (133, 252, 257).

*A priori*, se podría asumir que la adiposidad abdominal, al ocasionar el descenso en los niveles de adiponectina, podría contribuir con la disminución de la sensibilidad a la insulina en las pacientes con SOP, independientemente del peso corporal. Sin embargo, al existir superposición de sus valores entre mujeres sanas y pacientes con SOP, es posible que la aparición de insulino resistencia esté influenciada además por el exceso de andrógenos. Según nuestros hallazgos y en coincidencia con este último concepto, aquellas pacientes con un patrón más androide de distribución del tejido adiposo y con

mayor concentración circulante de andrógenos es el subgrupo que presenta menores niveles séricos de adiponectina.

Existen estudios que respaldan la hipótesis de que el desarrollo de insulino resistencia en el sexo femenino depende, entre otros factores, del establecimiento previo de hiperandrogenismo (247, 258). Recientemente se ha postulado que el exceso de andrógenos puede indirectamente favorecer el desarrollo de insulino resistencia, a través del depósito de tejido adiposo abdominal y posiblemente por el descenso de adiponectina en pacientes con SOP (134, 145). La situación inversa: adiposidad abdominal seguida de insulino resistencia - hiperinsulinemia compensatoria, que facilita la secreción de andrógenos tanto a nivel ovárico como adrenal en pacientes con SOP, es un mecanismo patogénico ya establecido y demostrado (8).

Recientemente se ha propuesto la teoría de un círculo vicioso en la fisiopatogenia del SOP, donde se interrelacionan ambos elementos hiperandrogenismo e insulino resistencia. El exceso de andrógenos favorece la distribución central de la grasa corporal y ésta facilita un ambiente hiperandrogénico a través del efecto de varios mediadores autócrinos, parácrinos y endócrinos. En consecuencia, la adiposidad abdominal puede generar hiperandrogenismo y en las pacientes con SOP ser exacerbado por la presencia de obesidad. A su vez, el hiperandrogenismo por sí mismo, podría contribuir en el desarrollo de la insulino resistencia en este grupo de pacientes (134, 238). Diferentes estudios avalan este último concepto. *Elbers J y col* (259), demostraron el desarrollo de insulino resistencia en un grupo de personas con trastorno en la identidad de género: transexuales femenino-masculina luego de la terapia androgenizante. Es probable que en este grupo de mujeres la exposición crónica a un exceso de andrógenos determine insulino resistencia por redistribución del tejido adiposo predominantemente abdominal (134). Como fue detallado en la introducción del presente trabajo, el conocimiento de la exposición prenatal a andrógenos durante la vida fetal con el posterior desarrollo de comorbilidades metabólicas a lo largo de la vida, provee un ejemplo más del vínculo existente entre andrógenos e insulino resistencia (51-54, 260).

Recientemente se consideró la posibilidad de que al mejorar el hiperandrogenismo pueda reducirse la adiposidad abdominal y en consecuencia las alteraciones metabólicas presentes en el SOP. *Gambineri A y col* (261, 262), demostraron que el tratamiento con un antiandrógeno como es la flutamida, descende la grasa visceral y las concentraciones

del colesterol LDL, en adición a la mejoría del hiperandrogenismo clínico y bioquímico. Esta importante evidencia clínica sostiene firmemente la hipótesis de que el hiperandrogenismo contribuye directamente en el desarrollo de la adiposidad abdominal. De esta manera quedaría establecido un círculo vicioso en el cual la contribución del hiperandrogenismo y la adiposidad abdominal, de severidad variable entre las pacientes, explicaría la heterogeneidad clínica del síndrome.

Los estudios que respaldan la hipótesis de la participación de la adiponectina en la patogenia del SOP no son avalados por todos los autores (141, 254-256, 263). *Barber T y col* (263), dirigieron un estudio en Reino Unido con el fin de explorar la potencial contribución de dos citoquinas: adiponectina y proteína 4 ligada al retinol en la etiología del SOP. Los autores no encontraron evidencias suficientes para respaldar la existencia de una relación intrínseca e independiente de la presencia de obesidad, entre los niveles séricos de adiponectina y el SOP. Hallamos otras publicaciones que también fallaron en demostrar una diferencia estadística importante en los niveles séricos de adiponectina entre las pacientes con SOP en comparación con mujeres consideradas sanas de similar índice de masa corporal (141, 254-256). Las posibles razones de estas diferencias podrían ser explicadas por la gran diversidad étnica de la población analizada, los diferentes criterios diagnósticos empleados para definir SOP y la ausencia de discriminación por fenotipos en la mayoría de los estudios publicados.

Según la bibliografía actual, nuestro trabajo y el de dos grupos más son los únicos que hasta la fecha han examinado los niveles séricos de adiponectina entre los diferentes fenotipos del SOP (145, 253). En nuestro estudio, tanto el fenotipo ovulador como el grupo control fueron similares en los parámetros metabólicos y en los niveles séricos de adiponectina. Ambos grupos, al compararlos con el fenotipo clásico del SOP evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las características metabólicas evaluadas. Nuestros datos coinciden en parte con un estudio italiano, recientemente publicado, que muestra niveles séricos significativamente más bajos de adiponectina en mujeres con SOP anovuladoras respecto a un grupo ovulador (253). Sin embargo, a diferencia de nuestros resultados, estos autores no pudieron demostrar la existencia de una correlación entre los niveles de adiponectina y andrógenos, así como tampoco incluyeron al fenotipo normoandrogénico entre las pacientes estudiadas. *Karkanaki A y col* (145), estudiaron los cuatro fenotipos del SOP en Tesalónica (Grecia) e incluyen

pacientes con peso normal y normoinsulinémicas. Al analizar sus resultados, dichos autores demuestran que los niveles de adiponectina fueron más bajos en el fenotipo clásico con respecto al ovulador y normoandrogénico. En coincidencia con nuestro análisis ellos describen una correlación negativa entre adiponectina, testosterona total e insulinemia. A diferencia de nuestro trabajo, en la publicación de *Karkanaki A y col* no muestran los valores de presión arterial, glucosa plasmática ni perfil lipídico, todos elementos clínicos básicos utilizados para definir síndrome metabólico (34). En nuestra serie, la fracción del HDL-colesterol demostró ser uno de los factores determinantes de la menor concentración de adiponectina. Cuando analizamos a las pacientes con SOP por fenotipos detectamos que los niveles más bajos del HDL-colesterol se registraron en el fenotipo clásico, en concordancia con la menor concentración de adiponectina.

Nuestro trabajo muestra que la concentración de adiponectina varía de acuerdo a la expresión fenotípica del SOP y que estas diferencias estarían determinadas al menos en parte, por los niveles de testosterona y la presencia de factores de riesgo cardiovascular.

En consecuencia, puede argumentarse que la adiponectina podría servir como un marcador bioquímico útil para identificar a los fenotipos que cursan con mayor riesgo metabólico. Sin embargo, creemos que serán necesarios futuros estudios de seguimiento a largo plazo antes de aplicar directamente la determinación de adiponectina en la práctica clínica.

De nuestro estudio se derivan varias conclusiones, relacionadas a los aspectos clínicos, endócrinos y metabólicos de los diferentes fenotipos del SOP, desconocidos hasta la fecha en nuestra población:

1. La distribución porcentual de los diferentes fenotipos en nuestra población podría estar determinada, al menos en parte, por haber sido las pacientes atendidas en un departamento de endocrinología y diabetes perteneciente a un centro de derivación referente en patología gineco-obstétrica de la ciudad de Córdoba.

2. Las pacientes que presentan las características completas del SOP (clásico tipo I) se asocian con mayor porcentaje de perturbaciones clínicas, endocrinológicas y metabólicas. La obesidad central, relacionada con la insulino resistencia, magnifica estas

alteraciones, las cuales se manifiestan a edades más precoces respecto al resto de los fenotipos.

3. El antecedente de bajo peso al nacer asociado a mayor riesgo genético con familiares portadores de enfermedades metabólicas y SOP; en el contexto de inadecuados hábitos de vida saludable, podrían ser alguno de los múltiples factores determinantes del fenotipo clásico del SOP.

4. Las pacientes con diagnóstico de SOP ovulador no presentan compromiso reproductivo ni alteraciones metabólicas, por lo cual no deberían ser expuestas a estudios que impliquen costos personales y económicos. Sin embargo, creemos que es necesario el seguimiento clínico y estimular conductas preventivas de modificación en los hábitos de vida tendientes a evitar que evolucionen a formas más severas del SOP.

5. Las pacientes normoandrogénicas, con anovulación y ovarios poliquísticos comparten estigmas de anormalidades reproductivas y metabólicas encontradas en el SOP clásico. Así, demostramos que la insulino resistencia, independientemente del índice de masa corporal, puede existir en las pacientes con SOP en ausencia de hiperandrogenismo. Nuestros datos nos permiten inferir que deberíamos solicitar las pruebas de tamizaje metabólico en este grupo de pacientes.

6. La insulino resistencia asociada a los elevados niveles séricos de LH constatada en el fenotipo normoandrogénico podría estar generando un microambiente androgénico intraovárico responsable de la disfunción ovulatoria. El *status* androgénico normal, pero superior al de mujeres sin SOP, podría estar condicionado genéticamente o determinado por resultados bioquímicos falsamente negativos.

7. La concentración sérica de adiponectina varía de acuerdo a la expresión fenotípica del SOP. La diferencia que demostramos entre los distintos grupos estaría determinada por el nivel de andrógenos asociado al estado metabólico de la paciente. Futuros estudios de cohorte serán necesarios para confirmar que la adiponectina puede servir como marcador bioquímico útil para identificar a los fenotipos con mayor riesgo metabólico.

8. Una cuidadosa historia clínica será fundamental para reconocer a las pacientes con mayores condiciones de presentar alteraciones metabólicas a lo largo de la vida. Explorar otros factores de riesgo cardiovascular no contemplados en la definición de síndrome metabólico (sedentarismo, tabaquismo, ingesta de alcohol, antecedentes familiares de enfermedades cardiometabólicas y SOP), nos permitirá adoptar medidas de prevención tempranas beneficiando el pronóstico a largo plazo.

9. Según nuestro conocimiento, no se han publicado estudios con similar diseño en nuestro país. Teniendo en cuenta la influencia que puede ejercer la etnia y las condiciones socio-culturales de cada país sobre las características del SOP, nuestros resultados, que se podrían extrapolar a la región central de la Argentina, adquieren relevancia al sentar las bases sobre la investigación clínica en los diferentes fenotipos del SOP de la región.

10. Creemos que la colaboración interdisciplinaria entre clínicos, gineco-obstetras y endocrinólogos será fundamental para generar estudios de cohorte que evalúen la evolución natural de cada fenotipo. Resultados que tendrán en esta patología un alto impacto individual y en términos de salud pública.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Ehrmann D.** Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* **352**: 1223-1236, 2005
- 2- Stein IF, Leventhal ML.** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* **29**: 181-191, 1935
- 3- Stein IF.** Duration of infertility following ovarian wedge resection. *West J Surg* **72**: 237, 1964
- 4- Yen SSC, Vela P, Rankin J.** Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* **30**: 435, 1970
- 5- Rebar R, Judd HL, Yen SSC, et al.** Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* **57**: 1320, 1976
- 6- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE.** Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* **50**: 113-116, 1980
- 7- Archard C, Thiers J.** Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Nat Med* **86**: 51-64, 1921
- 8- Dunaif A.** Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* **18**: 774-800, 1997
- 9- Zawadzki JK, Dunaif A.** Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications, 377-384, 1992
- 10- Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R.** Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* **83**: 3078-3082, 1998

- 11- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Vildiz BO.** The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 2745-2749, 2004
- 12- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI.** A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* **84**: 4006-4011, 1999
- 13- Asunción M, Calvo RM, San Millan J L, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF.** A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 2434-2438, 2000
- 14- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ.** The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* **25**: 544-551, 2010
- 15- Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE.** Polycystic ovary syndrome. *Lancet* **370**: 685–697, 2007
- 16- Hayes F, Taylor A, Martin K, et al.** Use of gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* **83**: 2343-2349, 1998
- 17- Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr.** Hiperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* **66**: 165-172, 1988
- 18- Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, Marshall JC.** Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 4047-4052, 2000
- 19- Marshall JC and Eagleson CA.** Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* **28**: 295- 324, 1999
- 20- Bulun S, Adashi E.** Fisiología y patología del eje reproductor femenino. *Williams Tratado de Endocrinología 10º edición, España, Elsevier, Vol 1*: 641-662, 2004

- 21- Balen A.** The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **18**: 685-706, 2004
- 22- Arroyo A, Laughlin G, Morales A, Yen SS.** Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 3728-3733, 1997
- 23- Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW.** Dysregulation of cytochrome P450c17a as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* **53**: 785-791, 1990
- 24- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL.** Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* **16**: 322-353, 1995
- 25- Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S.** Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* **79**: 1158-1165, 1994
- 26- Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM.** Differential activity of the cytochrome P450c 17 alpha-hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 2304-2311, 2000
- 27- Abbott DH, Dumesic DA, Franks S.** Developmental origin of polycystic ovary syndrome – a hypothesis. *J Endocrinol* **174**: 1-5, 2002
- 28- Nestler JE, Jakubowicz DJ.** Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* **335**: 617- 623, 1996
- 29- Rosenfiel RL.** Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* **28**: 265-293, 1999
- 30- Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z.** Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* **327**: 157-162, 1992
- 31- Hoffman DI, Klive K, Lobo RA.** The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* **42**: 76, 1984
- 32- Hudson RW, Lochnan HA, Danby FW, et al.** 11  $\beta$ -Hydroxiandrostenedione: A marker of adrenal function in hirsutism. *Fertil Steril* **54**: 1065-1071, 1990

- 33- Yen SC.** Síndrome de ovario poliquístico. Anovulación crónica hiperandrogénica. En: Endocrinología de la reproducción. Fisiología, fisiopatología y manejo clínico. 4ª edición. Philadelphia, editorial Panamericana. 465-510, 2001
- 34- Executive Summary o the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)** Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA **285**: 2486-2497, 2001
- 35- Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP.** Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. Obstet Gynecol Surv **59**: 141-154, 2004
- 36- Ehrmann D, Barnes R, Rosenfield R, Cavaghan M, Imperial J.** Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care **22**:141-146, 1999
- 37- Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansk A.** Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes **38**: 1165-1174, 1989
- 38- Barbieri R, Makris R, Randall R, Daniels G, Kristner R, Ryan K.** Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab **62**: 904-910, 1986
- 39- Cataldo NA.** Insulin-like growth factor binding proteins: do they play a role in polycystic ovary syndrome? Semin Reprod Endocrinol **15**: 123-136, 1997
- 40- Nestler J, Powers L, Matt D.** A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab **72**: 83-89, 1991
- 41- Prelević GM, Wurzburger MI, Balint-Perić L, Nesić JS.** Inhibitory effect of sandostatin on secretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in polycystic ovary syndrome. Lancet **336**: 900-903, 1990
- 42- Diamanti-Kandarakis E and Piperi C.** Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of labyrinth. Hum Reprod Update **11**: 631-643, 2005
- 43- Azziz R, Kashar-Miller MD.** Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab **13**: 1303-1306, 2000

- 44- Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S.** Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* **38**: 653–658, 1993
- 45- Starka L, Dusková M, Cermakova I, Vrbiková J, Hill M.** Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul* **39**: 127-131, 2005
- 46- Luque-Ramírez M, San Millán J, Escobar-Morreale H.** Genomic variants in polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta* **366**: 14-26, 2006
- 47- Lucas A.** Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* **156**: 38-50, 1991
- 48- Barker D, Hales C, Fall C, Osmond C, Phipps K, Clark P.** Type 2 (non- insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* **36**: 62-67, 1993
- 49- Barker D.** The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* **40**: 853-863, 1997
- 50- Barker D, Clark P.** Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev Reprod* **2**: 105-112, 1997
- 51- Abbott D, Dumesic D, Eisner J, Colman R, Kemnitz J.** Insights into the development of polycystic ovary syndrome (PCOS) from studies of prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Trends Endocrinol Metab* **9**: 62-67, 1998
- 52- Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Abbott DA.** Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 1206-1210, 2000
- 53- Recabarren SE, Sir Petermann T, Lobos A, Codner E, Rojas-García PP, Reyes V.** Response to the gonadotropin releasing hormone agonist leuprolide in immature female sheep androgenized in utero. *Biol Res* **38**: 235-244, 2005
- 54- Manikkam M, Crespi EJ, Doop DD, Herkimer C, Lee JS, Yu S, Brown MB, Foster DL, Padmanabhan V.** Fetal programming: prenatal testosterone excess leads to fetal growth retardation and postnatal catch-up growth in sheep. *Endocrinology* **145**: 790-798, 2004

- 55- New M.** Factors determining final height in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* **14**: 933-937, 2001
- 56- Berenbaum S, Duck S, Bryk K.** Behavioral effects of prenatal versus postnatal androgen excess in children with 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 727-733, 2000
- 57- Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara HE, Pérez-Bravo F, Recabarren SE.** Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Hum Reprod* **17**: 2573-2579, 2002
- 58- Recabarren SE, Padmanabhan V, Codner E, Lobos A, Durán C, Vidal M, Foster DL, Sir-Petermann T.** Postnatal developmental consequences of altered insulin sensitivity in female sheep treated prenatally with testosterone. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **289**: 801-806, 2005
- 59- Sir-Petermann T, Hitchensfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Gazitúa R, Recabarren S, Cassorla F.** Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* **20**: 2122-2126, 2005
- 60- Pandolfi C, Zugaro A, Lattanzio F, Necozone S, Barbonetti A, Colangeli MS, Francavilla S, Francavilla F.** Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical /clinical features of polycystic ovary syndrome. *Metabolism* **57**: 999-1004, 2008
- 61- Benítez R, Sir-Petermann T, Palomino A, Angel B, Maliqueo M, Pérez F, Calvillán M.** Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary syndrome. *Rev Med Chil* **129**: 710-712, 2001
- 62- Zama A, Uzumcu M.** Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: An ovarian perspective. *Front Neuroendocrinol* **31**: 420-439, 2010
- 63- Boloker J, Gertz S, Simmons R.** Gestational diabetes leads to the development of diabetes in adulthood in the rat. *Diabetes* **51**: 1499-1506, 2002
- 64- Holt RI.** Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab* **13**: 392-397, 2002

- 65- Román R, Iñiguez G, Salazar T, Avila A, Barrera A, Mericq V, Attie KM, Cassorla F.** Relationship between insulin sensitivity and IGF-I sensitivity in low birth weight prepubertal children. *Horm Res* **70**: 73-78, 2008
- 66- Cottrell E, Seckl J.** Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci* **3**: 19, 2009
- 67- Mericq V.** Low birth weight and endocrine dysfunction in postnatal life. *Pediatr Endocrinol Rev* **4**: 3-14, 2006
- 68- Ibáñez L, Potau N, Carrascosa A.** Insulin resistance, premature adrenarche, and a risk of the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Trends Endocrinol Metab* **9**: 72-71, 1998
- 69- Ibáñez L, Jaramillo A, Enríquez G, Miró E, López-Bermejo A, Dunger D, de Zegher F.** Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Hum Reprod* **22**: 395-400, 2007
- 70- Teede H, Deeks A, Moran L.** Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* **8**: 41- 51, 2010
- 71- Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA.** The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* **203**: 201-205, 2010
- 72- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF.** The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* **91**: 456-458, 2009
- 73- Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP.** Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am* **92**: 1163-1192, 2008
- 74- Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS.** Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* **26**: 72-84, 2008
- 75- Essah PA, Cheang KI, Nestler JE.** **The pathophysiology of miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. Review and proposed hypothesis of mechanisms involved.** *Hormones* **3**: 221-227, 2004
- 76- Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J.** Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* **15**: 24-28, 2000

- 77- Vulpoi C, Lecomte C, Guilloteau D, Lecomte P.** Ageing and reproduction: is polycystic ovary syndrome an exception? *Ann Endocrinol* **68**: 45-50, 2007
- 78- Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W.** Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* **361**: 1810-1812, 2003
- 79- Balen A.** Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* **7**: 522-525, 2001
- 80- Rosenfield R.** Hirsutism. *N Engl J Med* **353**: 2578-2588, 2005
- 81- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* **19**: 41-47, 2004
- 82- Ferriman D, Gallwey J.** Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metabol* **21**:1440-1447, 1961
- 83- Aszpis S, Belli S, Pardes E, Schreier L.** Segundo Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas. Patología Gonadal Femenina y Masculina. Situaciones Particulares en Patología Gonadal. *RAEM* **44**: 146-159, 2007
- 84- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H.** Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* **92**: 405-413, 2007
- 85- Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG.** Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Horm Res* **45**: 148-155, 1996
- 86- Azziz R, Sanchez L, Knochenhauer E, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots L.** Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 453-462, 2004
- 87- Aiman, J.** Virilizing ovarian tumors. *Clinl Obstet Gynecol* **34**: 835-47, 1991
- 88-Adams J, Polson DW, Franks S.** Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* **293**: 355-359, 1986
- 89- Hague WM, Adams J, Rodda C, Brook CG, de Bruyn R, Grant DB, Jacobs HS.** The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)* **33**: 501-510, 1990

- 90- Conn J, Jacobs H, Conway G.** The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* **52**: 81-86, 2000
- 91- Koivunen R, Juutinen J, Vauhkonen I, Morin-Papunen LC, Ruokonen A, Tapanainen J.** Metabolic and steroidogenic alterations related to increased frequency of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 2591-2599, 2001
- 92- Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S.** Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* **149**: 439-442, 2003
- 93- Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA.** Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril* **84**: 413-419, 2005
- 94- Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E, Dumesic DA.** Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* **95**: 2038-2049, 2010
- 95- Sam S, Duanif A.** Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metabol* **14**: 365-370, 2003
- 96- Basilio Moreno E, Murillo A, Millán J.** Síndrome metabólico. Concepto, patogenia y diagnóstico. Actitud clínica. En: *La Diabetes Mellitus en la práctica clínica*. Madrid: Editorial Panamericana, 59-67, 2009
- 97- Reaven G.** Banting lecture 1088: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37**: 1595-1607, 1988
- 98- Kaplan NM.** The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* **149**: 1514-1520, 1989
- 99- DeFronzo RA, Ferranini E.** Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **14**: 173-194, 1991

- 100- Fagan TC, Deedwania PC.** The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med* **105**: 77-82, 1998
- 101- Eckel R, Grundy S, Zimmet P.** The metabolic syndrome. *Lancet* **365**: 1415-1428, 2005
- 102- Ford ES, Giles WH, Dietz WH.** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* **287**: 356-359, 2002
- 103- Ministerio de Salud.** “Boletín del Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica. Año 2002”. Serie 5, Número 46. Ministerio de Salud, Argentina 2003
- 104- Litwak, L, Graffigna M, Abdala M, Akel M, Aranda C, Gutt S, Levalle O Marcial Toro J, Migliano M, Pérez de la Puente M, Pombo F, Rodríguez M, Scaliter H, Tarruella M, Yuma M, Cavallero E.** Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico multicéntrico. *RAEM* **41**: 206-213, 2004
- 105- Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group.** Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 48-53, 2006
- 106- Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA.** Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol* **154**: 141-145, 2006
- 107- Boudreaux MY, Talbott EO, Kip KE, Brooks MM, Witchel SF.** Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: results of an 8-year follow-up. *Curr Diab Rep* **6**: 77–83, 2006
- 108- Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB.** Lipoprotein lipid concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **61**: 946–951, 1985
- 109- Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A.** Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* **111**: 607–613, 2001

- 110- Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH.** Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**: 2414-2421, 2000
- 111- Ginsberg HN.** Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* **106**: 453-458, 2000
- 112- Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD.** Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* **103**: 1410-1415, 2001
- 113- Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H.** Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* **52**: 595-600, 2000
- 114- Dokras A.** Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* **26**: 39-44, 2008
- 115- Holte J, Gennarelli G, Bergh T, Lithell H.** Elevated ambulatory day- time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a prehypertensive state?. *Hum Reprod* **11**: 23-28, 1996
- 116- Mather K, Verma S, Corenblum B, Anderson T.** Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 1851-1856, 2000
- 117- Zimmermann S, Phillips R, Dunaif A, Finegood D, Wilkenfeld C, Ardeljan M, Gorlin R, Krakoff LR.** Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* **75**: 508-513, 1992
- 118- Srikanthan P, Korenman S, Davis S.** Polycystic ovarian syndrome: the next cardiovascular dilemma in women? *Endocrinol Metab Clin N Am* **35**: 611-631, 2006
- 119- Christian R, Dumesic D, Behrenbeck T, Oberg A, Sheedy P, Fitzpatrick.** Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* **88**: 2562-2568, 2003
- 120- Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb R, Hanley R, Fereshetian A, O'Keefe M, Ghazzi M; PCOS/Troglitazone Study Group.** Troglitazone improves

ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **86**:1626-1632, 2001

**121- Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs H.** Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* **10**: 2107–2111, 1995

**122- Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA.** Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 2545–2549, 2005

**123- Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen A, McCarthy M, Franks S, Paldanius M, Ruokonen A.** Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 2114–2118, 2004

**124- Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH.** Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **57**: 304-310, 1983

**125- Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V.** Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* **12**: 82-87, 1997

**126- Kirchengast S, Huber J.** Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* **16**: 1255-1260, 2001

**127- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group.** Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **89**: 505-522, 2008

**128- Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr.** Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* **30**: 1-50, 2009

**129- Fux Otta C, Wior M, Iraci G, Kaplan R, Torres D, Gaido M, Wyse E.** Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, and placebo control trial. *Gynecol Endocrinol* **8**:1-6, 2009

- 130- Després J.** Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 33: 534-541, 2001
- 131- Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ.** Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 73: 460-468, 1994
- 132- Kershaw E, Flier J.** Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metabol* 89: 2548-2556, 2004
- 133- Kadowaki T, Yamauchi T.** Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocr Rev* 26: 439-451, 2006
- 134- Escobar-Morreale E, San Millán J.** Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metabol* 18: 266-272, 2007
- 135- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y.** Novel modulator of endothelial adhesion molecules. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100: 2473-2476, 1999
- 136- Weyer C, Funashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PAI.** Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1930-1935, 2001
- 137- Berg AH, Scherer PE.** Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 96: 939-949, 2005
- 138- Schwarz PE, Towers GW, Fischer S, Govindarajalu S, Schulze J, Bornstein SR, Hanefeld M, Vasseur F.** Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter. *Diabetes Care* 29: 1645-1650, 2006
- 139- Zyriax BC, Algenstaedt P, Hess UF, Schöffauer M, Bamberger C, Boeing H, Windler E.** Factors contributing to the risk of cardiovascular disease reflected by plasma

adiponectin: data from the coronary risk factors for atherosclerosis in women (CORA) study. *Atherosclerosis* **200**: 403-409, 2008

**140- Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Crisosto N, Pérez V, Pérez-Bravo F, Cassorla F.** Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **92**: 4637-4642, 2007

**141- Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Milan G, Mioni R, Pagano C, Zullo F, Colao A, Lombardi G, Vettor R.** Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **88**: 2619-2623, 2003

**142- Ibañez L, Zegher F.** Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 1592–1597, 2004

**143- Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC, Papadimas I, Panidis D.** Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* **15**: 297-307, 2009

**144- Groth SW.** Adiponectin and polycystic ovary syndrome. *Biol Res Nurs* **12**: 62-72, 2010

**145- Karkanaki A, Piouka A, Katsilis I, Farmakiotis D, Macut D, Panidis D** Adiponectin levels reflect the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: study in normal weight, normoinsulinemic patients. *Fertil Steril* **92**: 2078-2081, 2009

**146- Yilmaz M, Bukan N, Demirci H, Oztürk C, Kan E, Ayvaz G, Arslan M.** Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* **24**: 246-252, 2009

**147- Hansson GK.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* **352**: 1685-1695, 2005

**148- Ridker P, Buring J, Cook N, Rifai N.** C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* **107**: 391-397, 2003

- 149- Ridker P, Rifai N, Buring J, Cook N.** Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* **347**: 1557-1565, 2002
- 150- Ridker P, Buring J, Rifai N, Cook N.** Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. The Reynolds Risk Score. *JAMA* **297**: 611-619, 2007
- 151- Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z.** Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 2160-2165, 2004
- 152- Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N.** Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 2453-2455, 2001
- 153- Nasiek M, Kos-Kudla B, Ostrowska Z, Marek B, Kudla M, Siemińska L, Kajdaniuk D, Foltyn W, Zemczak A.** Acute phase proteins: C-reactive protein and fibrinogen in young women with polycystic ovary syndrome. *Pathophysiology* **14**: 23-28, 2007
- 154- Morin-Papunen L, Rautio K, Ruukonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS.** Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **88**: 4649-4654, 2003
- 155- Franks S.** Diagnosis of polycystic ovary syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 786-9, 2006
- 156- Azziz R.** Diagnosis of polycystic ovary syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 781-5, 2006
- 157- Legro R.** Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* **24**:302-312, 2003

- 158- Mosca L.** Guidelines for prevention of cardiovascular disease in women: a summary of recommendations. *Prev Cardiol* **10**: 19-25, 2007
- 159-** Herramienta para Vigilancia de ENTs: Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Disponible en <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/ncd-surv-tools.htm>
- 160- Ludwig E.** Androgenetic alopecia. *Arch Dermatol* **113**:109, 1977
- 161- Morley JE, Patrick P, Perry HM 3 erd.** Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism* **51**: 554-559, 2002
- 162- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**: 412-419, 1985
- 163- Lerman J, Iglesias R.** ¿Síndrome metabólico es sinónimo de resistencia a la insulina? En: Enfoque integral del síndrome metabólico. 2da. edición. Buenos Aires. Argentina, editorial Inter-médica 45- 54, 2009
- 164- Legro RS, Finegood D, Dunaif A.** A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **83**: 2694-2698, 1998
- 165- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ.** Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 2402-2410, 2000
- 166- Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM.** Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* **24**:1726-1731, 2009

- 167- Kahn HS.** The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* **5**: 26, 2005
- 168- McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM.** Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* **96**: 399-404, 2005
- 169- Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH.** Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* **106**: 131-137, 2005
- 170- Welt C, Gudmundsson J, Arason G, Adams J, Palsdóttir H, Gudlaugsdóttir G, Ingadóttir G, Crowley W.** Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam Criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 4842-4848, 2006
- 171- Cussons A, Stuckey B, Walsh J, Burke V, Norman R.** Polycystic ovarian syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and management. *Clin Endocrinol (Oxf)* **62**: 289-295, 2005
- 172- Welt C, Arason G, Gudmundsson J, Adams J, Palsdóttir H, Gudlaugsdóttir G, Ingadóttir G, Crowley W.** Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 4361-4368, 2006
- 173- Alsamarai S, Adams J, Murphy M, Post M, Hayden D, Hall J, Welt C.** Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab* **94**: 4961-4970, 2009
- 174- Davison S, Bell R, Donath S, Montalto J, Davis S.** Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 3847-3853, 2005

- 175- Goverde A, van Koert A, Eijkemans M, Knauff E, Westerveld H, Fauser B, Broekmans F.** Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod* **24**: 710-717, 2009
- 176- Kauffman R, Baker TE, Baker V, DiMarino P, Castracane V.** Endocrine and metabolic differences among phenotypic expressions of polycystic ovary syndrome according to the 2003 Rotterdam consensus criteria. *Am J Obstet Gynecol* **198**: 670: e1-670.e10, 2008
- 177- Sultan C, Paris F.** Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril* **86**: (Suppl) 1: S6, 2006
- 178- Shayya R, Chang R.** Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. *BJOG* **117**:150-155, 2010
- 179- Lambrinoudaki I.** Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. *Maturitas* **68**:13-16, 2011
- 180- Amato MC, Verghi M, Galluzzo A, Giordano C.** The oligomenorrhic phenotypes of polycystic ovary syndrome are characterized by a high visceral adiposity index: a likely condition of cardiometabolic risk. *Human Reprod* **26**: 1486-1494, 2011
- 181- Dunaif A.** Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome--a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **4**: 272-283, 2008
- 182- Chae S, Kim J, Choi Y, Hwang K, Jee B, Ku S, Suh C, Kim S, Kim J, Moon S.** Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod* **23**: 1924-1931, 2008
- 183- Belosi C, Selvaggi L, Apa R, Guido M, Romualdi D, Fulghesu AM, Lanzone A.** Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM 2003 consensus or could it include ultrasound examination of the ovarian stroma? *Hum Reprod* **21**: 3108-3115, 2006

- 184- Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P.** Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* **9**: 3922-3927, 2006
- 185- Barber T, Wass J, McCarthy M, Franks S.** Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **66**: 513-517, 2007
- 186- Diamanti-Kandarakis E, Panidis D.** Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* **67**: 735-742, 2007
- 187- Hsu M, Liou T, Chou S, Chang C, Hsu C.** Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in Taiwanese Chinese women: comparison between Rotterdam 2003 and NIH 1990. *Fertil Steril* **88**: 727-729, 2007
- 188- Guastella E, Longo R, Carmina E.** Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril* **94**: 2197-2201, 2010
- 189- Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A.** Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* **88**:1389-1395, 2007
- 190- Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk F, Lobo RA.** Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* **167**:1807-1812, 1992
- 191- Hatch R, Rosenfield R, Kim M, Tredway D.** Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* **140**: 815-830, 1981

- 192- DeUgarte C, Woods K, Bartolucci AA, Azziz R.** Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* **91**:1345-1350, 2006
- 193- Wijeyaratne C, Balen A, Barth J, Belchetz P.** Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol (Oxf)* **57**: 343-350, 2002
- 194- Tellez R, Frenkel J.** Clinical evaluation of body hair in healthy women. *Rev Méd Chile* **123**: 1349-1354, 1995
- 195- Oteiza E, Novick S.** Inmigración y discriminación: políticas y discursos. 2ª edición. Argentina, Trama editorial, 2000
- 196- Quiroga M, Vilaseca A, Bonder M, Quiroga V.** Frecuencia de los grupos sanguíneos y análisis de la progresiva disminución del factor Rh negativo en la Argentina. *Medicina (B. Aires)* **48**: 355-360, 1988
- 197- Avena S, Goicochea A, Rey J.** Mezcla génica en una muestra poblacional de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B. Aires)* **66**: 113-118, 2006
- 198- Van Santbrink E, Hop W, Fauser B.** Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **67**: 452-428, 1997
- 199- Pache T, Wladimiroff J, Hop W, Fauser B.** How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology* **183**: 421-423, 1992
- 200- Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D.** Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* **18**: 598-603, 2003
- 201- Balen A.** Ovulation induction for polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil (Camb.)* **3**: 106-111, 2003

- 202- Jonard S, Robert Y, Dewailly D.** Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod* **20**: 2893-2898, 2005
- 203- Adams J, Taylor A, Crowley WF Jr, Hall J.** Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 4343-4350, 2004
- 204- Hahn S, Bering van Halteren W, Roesler S, Schmidt M, Kimmig R, Tan S, Mann K, Janssen O.** The combination of increased ovarian volume and follicle number is associated with more severe hyperandrogenism in German women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **114**: 175-181, 2006
- 205- Legro R, Chiu P, Kunesman A, Bentley C, Dodson W, Dunaif A.** Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* **5**: 2571-2579, 2005
- 206- Loucks T, Talbott E, McHugh K, Keelan M, Berga S, Guzick D.** Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* **74**: 547-552, 2000
- 207- Shi Y, Gao X, Sun X, Zhang P, Chen Z.** Clinical and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome without polycystic ovary: a pilot study on Chinese women. *Fertil Steril* **4**: 1139-1143, 2008
- 208- Escobar-Morreale H, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne C, Witchel S, Norman R.** Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* **18**: 146-170, 2012
- 209- Amer S, Li T, Cooke I.** Laparoscopic ovarian diathermy in women with polycystic ovarian syndrome: a retrospective study on the influence of the amount of energy used on the outcome. *Hum Reprod* **17**: 1046-1051, 2002

- 210- Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E.** Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol* **16**: 275-284, 2002
- 211- Orio F Jr, Matarese G, Di Biase S, Palomba S, Labella D, Sanna V, Savastano S, Zullo F, Colao A, Lombardi G.** Exon 6 and 2 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **88**: 5887-5892, 2003
- 212- Balen A, Conway G, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning P, West C, Jacobs H.** Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* **10**: 2107-2111, 1995
- 213- Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, Neubauer G, Klibanski A.** Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 525-533, 2004
- 214- Matsumoto A, Bremner W.** Serum testosterone assays--accuracy matters. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 520-524, 2004
- 215- Spencer J, Klein M, Kumar A, Azziz R.** The age-associated decline of androgens in reproductive age and menopausal Black and White women. *J Clin Endocrinol Metab* **92**: 4730-4733, 2007
- 216- Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betsas G, Katsikis I, Macut D.** Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod* **27**: 541-549, 2012
- 217- Moran L, Teede H.** Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* **15**: 477-488, 2009

- 218- Gluszak O, Stopińska-Głuszak U, Glinicki P, Kapuścińska R, Snochowska H, Zgliczyński W, Dębski R.** Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol* **2012**: 569862, 2012
- 219- Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Kermani N.** The prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance according to the phenotypic subgroups of polycystic ovary syndrome in a representative sample of Iranian females. *J Res Med Sci* **16**: 763–769, 2011
- 220- Chen X, Yang D, Li L, Feng S, Wang L.** Abnormal glucose tolerance in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* **21**: 20127-20132, 2006
- 221- Park H, Choi Y, Lee H, Oh J, Hong Y, Sung Y.** Phenotypic characteristics according to insulin sensitivity in non-obese Korean women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* **77**: S233- S237, 2007
- 222- Norman R, Mahabeer S, Masters S.** Ethnic differences in insulin and glucose response to glucose between white and Indian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **63**: 58-62, 1995
- 223- Kauffman R, Baker V, DiMarino P, Castracane V.** Hyperinsulinemia and circulating dehydroepiandrosterone sulfate in white and Mexican American women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **85**:1010-1016, 2006
- 224- Guo M, Chen Z, Eijkemans M, Goverde A, Fauser B, Macklon N.** Comparison of the phenotype of Chinese versus Dutch Caucasian women presenting with polycystic ovary syndrome and oligo/amenorrhoea. *Hum Reprod* **27**:1481-1488, 2012
- 225- Essah P, Nestler J, Carmina E.** Differences in dyslipidemia between American and Italian women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* **31**: 35-41, 2008

- 226- Al-Fozan H, Al-Futaisi A, Morris D, Tulandi T.** Insulin responses to the oral glucose tolerance test in women of different ethnicity with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* **27**: 33-37, 2005
- 227- Dewailly D, Pigny P, Soudan B, Catteau-Jonard S, Decanter C, Poncelet E, Duhamel A.** Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Müllerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* **95**: 4399-4405, 2010
- 228- Qiao J, Feng H.** Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* **17**: 17-33, 2011
- 229- Santoro N.** Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* **96**: 3281-3288, 2011
- 230- Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K.** Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **25**: 861-873, 2011
- 231- Mendelsohn F, Warren M.** Anorexia, bulimia and the female athlete triad: evaluation and management. *Endocrinol Metab Clin N Am* **39**: 155-167, 2010
- 232- Genazzani A, Ricchieri F, Lanzoni C, Strucchi C, Jasonni V.** Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* **1092**: 103-113, 2006
- 233- Kjerulff L, Sanchez-Ramos L, Duffy D.** Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* **204**: 558.e1-6, 2011
- 234- Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F.** Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril* **94**: 1805-1811, 2010

**235- Blomberg M.** Maternal and neonatal outcomes among obese women with weight gain below the new Institute of Medicine recommendations. *Obstet Gynecol* **117**: 1065-1070, 2011

**236- Davies G, Maxwell C, McLeod L, Gagnon R, Basso M, Bos H, Delisle MF, Farine D, Hudon L, Menticoglou S, Mundle W, Murphy-Kaulbeck L, Ouellet A, Pressey T, Roggensack A, Leduc D, Ballerman C, Biringer A, Duperron L, Jones D, Lee LS, Shepherd D, Wilson K; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.** Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* **32**: 165-173, 2010

**237- Maryam K, Bouzari Z, Basirat Z, Kashifard M, Zadeh M.** The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals. *BMC Res Notes* **5**: 128-133, 2012

**238- Toulis K, Goulis D, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou S, Pavlaki A, Stergianos S, Poulasouchidou M, Tzellos T, Makedos A, Chourdakis M, Tarlatzis B.** Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* **17**: 741–760, 2011

**239- Dilbaz B, Ozkaya E, Cinar M, Cakir E, Dilbaz S.** Cardiovascular disease risk characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Endocr* **39**: 272-277, 2011

**240- Escobar-Morreale H, Villuendas G, Botella-Carretero J, Alvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, San Millán J.** Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod* **21**: 2257-2265, 2006

**241- Yilmaz M, Bukan N, Demirci H, Oztürk C, Kan E, Ayvaz G, Arslan M.** Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* **24**: 246-252, 2009

- 242- Xu A, Chan K, Hoo R, Wang Y, Tan K, Zhang J, Chen B, Lam M, Tse C, Cooper G, Lam K.** Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* **280**: 18073-18080, 2005
- 243- Karkanaki A, Piouka A, Katsilis I, Farmakiotis D, Mecut D, Panidis D.** Adiponectin levels reflect the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: study in normal weight, normoinsulinemic patients. *Fertil Steril* **92**: 2078-2081, 2009
- 244- Cnop M, Havel P, Utzschneider K, Carr D, Sinha M, Boyko E, Retzlaff B, Knopp R, Brunzell J, Kahn S.** Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* **46**: 459-469, 2003.
- 245- Combs T, Berg A, Rajala M, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron J, Patti M, Klein S, Weinstein R, Scherer P.** Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* **52**: 268-276, 2003
- 246- Roncari, D, Van R.** Promotion of human adipocyte precursor replication by 17 beta-estradiol in culture. *J Clin Invest* **62**: 503-508, 1978
- 247- Giovambattista A, Castrogiovami D, Spinedi E.** Efecto de esteroides sexuales sobre la función endocrina adipocitaria e insulinosensibilidad periférica. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* **45**: 149-161, 2006
- 248- Darimont C, Delansorne R, Paris J, Ailhaud G, Negrel R.** Influence of estrogenic status on the lipolytic activity of parametrial adipose tissue in vivo: an in situ microdialysis study. *Endocrinology* **138**: 1092-1096, 1997
- 249- Nagira K, Sasaoka T, Wada T, Fukui K, Ikubo M, Hori S, Tsuneki H, Saito S, Kobayashi M.** Altered subcellular distribution of estrogen receptor alpha is implicated in estradiol-induced dual regulation of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* **147**: 1020-1028, 2006

- 250- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann M, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer A.** Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* **361**: 226-228, 2003
- 251- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman M, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T.** The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* **7**: 941-946, 2001
- 252- Escobar-Morreale H, Villuendas G, Botella-Carretero J, Alvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, San Millán J.** Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod* **21**: 2257-2265, 2006
- 253- Carmina E, Bucchieri S, Mansueto P, Rini G, Ferin M, Lobo RA.** Circulating levels of adipose products and differences in fat distribution in the ovulatory and anovulatory phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **91**: 1332-1335, 2009
- 254- Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Labella D, Russo T, Savastano S, Zullo F, Colao A, Vettor R, Lombardi G.** Lack of an association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene Pro12Ala polymorphism and adiponectin levels in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 5110-5115, 2004
- 255- Spranger J, Möhlig M, Wegewitz U, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schlösser HW, Brabant G, Schöfl C.** Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **6**: 738-746, 2004
- 256- Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D and Koliakos G.** Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* **18**: 1790-1796, 2003

- 257- Sieminska L, Marek B, Kos-Kudla B, Niedziolka D, Kajdaniuk D, Nowak M, Glogowska-Szelag J.** Serum adiponectin in women with polycystic ovarian syndrome and its relation to clinical, metabolic and endocrine parameters. *J Endocrinol Invest* **27**: 528-234, 2004
- 258- Coviello A, Legro R, Dunaif A.** Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 492-497, 2006
- 259- Elbers J, Giltay E, Teerlink T, Scheffer P, Asscheman H, Seidell J, Gooren L.** Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* **58**: 562-571, 2003
- 260- Xita N, Tsatsoulis A.** Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 1660-1666, 2006
- 261- Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, Morselli-Labate AM, Cacciari M, Pagotto U, Pasquali R.** Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2**: 241-249, 2004
- 262- Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate A, Cavazza C, Pagotto U, Pasquali R.** Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* **10**: 3970-3980, 2006
- 263- Barber T, Hazell M, Christodoulides C, Golding S, Alvey C, Burling K, Vidal-Puig A, Groome N, Wass J, Franks S, McCarthy M.** Serum levels of retinol-binding protein 4 and adiponectin in women with polycystic ovary syndrome: associations with visceral fat but no evidence for fat mass-independent effects on pathogenesis in this condition. *J Clin Endocrinol Metab* **93**: 2859-2865, 2008

## ANEXOS

### **ANEXO I: INFORMACIÓN CLÍNICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

A)-Introducción: el Síndrome de Ovario Poliquístico es una de las enfermedades endocrinológicas más frecuentes en mujeres en edad de concebir. Se caracteriza por la presencia de hiperandrogenismo, es decir aumento en sangre de hormonas masculinas, manifestándose en la mayoría de las mujeres con aumento del vello corporal y/o acné e irregularidades en los ciclos menstruales. Además más del 50 % padecen obesidad y debido a ello se lo relaciona actualmente con una entidad clínica llamada Síndrome Metabólico en el cual existe una mayor predisposición a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardíaca en el futuro. Existen en la actualidad dos criterios para realizar el diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico: el del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (*NIH de 1990*) y el de *Rotterdam de 2003*. Ambos hacen el diagnóstico cuando las mujeres tienen manifestación (clínica o en los análisis de laboratorio) de aumento en las hormonas masculinas e irregularidades menstruales. El último criterio (*Rotterdam de 2003*) agrega la ecografía del ovario poliquístico, es decir ovarios con múltiples quistes o aumentados en su volumen. Según el mismo, también tienen Síndrome de Ovario Poliquístico las mujeres que menstrúan normalmente pero con ecografía de ovario poliquístico y exceso de hormonas masculinas y las que tienen menstruaciones irregulares, ecografía de ovario poliquístico pero sin exceso de hormonas masculinas.

B)-Propósito del estudio: comparar entre los distintos grupos de mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico diagnosticado según el *consenso de Rotterdam*, las que tienen Síndrome Metabólico y otros resultados de laboratorio que representarían un riesgo potencial de sufrir problemas de corazón o diabetes a largo plazo. Con los resultados obtendremos información crucial que nos dará herramientas para evitar que esos problemas ocurran.

C)-Procedimientos a seguir: se confeccionará una historia clínica endocrinológica, análisis de sangre entre las 8:00 y 8:30 h y una ecografía de ovario, como se hace habitualmente ante toda paciente que consulta por síntomas compatibles con Síndrome de Ovario Poliquístico. Además, se estudiarán en esta extracción otras determinaciones que no son habituales de la práctica clínica: adiponectina y proteína C reactiva.

D)-Experiencia anterior con el procedimiento: la historia clínica, los análisis y la ecografía son procedimientos que se emplean de manera habitual para el estudio del Síndrome de Ovario Poliquístico.

E)-Molestias y riesgos: no presenta.

F)-Exclusiones: no podrán participar de este estudio las pacientes que estén recibiendo tratamiento para el Síndrome de Ovario Poliquístico. Además si padece de alguna de las siguientes enfermedades: hipotiroidismo sin tratamiento, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia o tumor de las glándulas adrenales o de ovarios que produzcan hormonas masculinas.

G)-Beneficios: la información obtenida de este estudio ayudará en el futuro a los profesionales médicos (de distintas especialidades que atienden a las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico) y a otros pacientes que padecen de esta enfermedad a optar por medidas tempranas de prevención y tratamiento para disminuir las complicaciones asociadas a largo plazo (fundamentalmente diabetes y enfermedad cardiovascular) y en consecuencia mejorar la calidad de vida.

H)-Compensación durante su participación: no recibirá pago alguno por participar en la investigación. Todos los procedimientos adicionales a los de la práctica habitual requeridos en esta investigación serán gratuitos.

I)-Confidencialidad: toda la información sobre la participación del paciente en esta investigación será conservada en forma confidencial y eventualmente los datos obtenidos serán divulgados en la comunidad médica, donde cada paciente aparecerá como un sujeto anónimo del estudio en cuestión.

J)-Contactos: su médico le dará uno o más números telefónicos en el que podrá contactarlo a él o a colegas relacionados con la investigación fuera de horarios habituales.

K)-Participación voluntaria: retiro por sola voluntad. La decisión de tomar parte en la investigación es voluntaria y libre y podrá retirarse en cualquier momento sin que esto afecte la relación con su médico. El rechazo a que su sangre sea estudiada en mayor profundidad tampoco afectará la relación con su médico. El investigador se compromete a que su sangre no sea utilizada para estudio de genes. Los genes son las partes de las células que transmiten la herencia de padres a hijos.

L)-Finalización del estudio: si en cualquier momento el médico considera que es conveniente suspender la investigación o en el caso que no se cumplan las indicaciones

requeridas, el médico podrá tomar la decisión de finalizar su participación en la misma.

L1)-Consentimiento escrito del paciente: antes de dar mi consentimiento para participar en la investigación (denominada: Evaluación de parámetros endócrino metabólicos en los nuevos fenotipos diagnósticos de pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico) con la firma de este documento, dejo constancia de que he sido informada acerca de la metodología y los objetivos del estudio. Mi médico (médico investigador) a contestado personalmente, a mi entera satisfacción todas las preguntas respecto de esta investigación y firmo el presente documento confirmando esta manifestación.

Autorizo al médico investigador y a la institución a fin de que revisen mi historia clínica en caso de ser necesario, salvaguardar la información en ella contenida. También autorizo, en caso de ser necesario, a que envíen mis exámenes y/o análisis de cualquier tipo a un evaluador externo para que los revise. Basándome en esta información acepto voluntaria y libremente que mi sangre sea utilizada para hacer determinaciones de laboratorio más allá de las habituales para una mujer con Síndrome de Ovario Poliquístico.

M)-Firmas y aclaraciones:

Paciente

Médico investigador

Lugar y fecha:

**ANEXO II: APROBACION DEL COMITÉ DE DOCENCIA, INVESTIGACIÓN  
Y ÉTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MATERNIDAD Y  
NEONATOLOGÍA DE CÓRDOBA.**



**UNIVERSIDAD NACIONAL de CÓRDOBA  
FACULTAD de CIENCIAS MÉDICAS  
HOSPITAL UNIVERSITARIO de MATERNIDAD y NEONATOLOGÍA  
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
Rodríguez Peña Nº 285 - 5000 CÓRDOBA**



-----En la reunión del Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología del día de la fecha, se aprueba el Protocolo presentado por la Dra. Carolina Fux Otta, la Dra. Marta Fiol de Cuneo y Dra. Paula Mereshian sobre "Evaluación de Parámetros Endocrino Metabólicos en los nuevos Fenotipos diagnósticos de pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)".-----

Córdoba, 07 de noviembre de 2007.

Dr. Carlos Rafael López  
Profesor Titular  
Ira. Cátedra Ginecología - UNC

## ANEXO III: REGISTRO INTERNACIONAL

**ClinicalTrials.gov**

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Home](#)

[Search](#)

[Study Topics](#)

[Glossary](#)

# Evaluation of Endocrine and Metabolic Parameters in the New Diagnostic Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome

**This study is currently recruiting participants.**

Verified by Universidad Nacional de Córdoba, October 2008

<b>Sponsors and Collaborators:</b>	<b>Universidad Nacional de Córdoba</b> Fundación Florencio Fiorini
<b>Information provided by:</b>	Universidad Nacional de Córdoba
<b>ClinicalTrials.gov Identifier:</b>	NCT00784615

### ► Purpose

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a very frequent endocrine disease of women in reproductive age, with an estimated prevalence of 5 to 10 % according to the studied population. In 2003 a committee of experts joined in Rotterdam under the auspice of the American Society for Reproductive Medicine and the European Society for Human Reproduction and Embryology, defined diagnostic criteria. It should include unless two of the following: **menstrual irregularities**; excess of male hormones (clinic or biochemical) and polycystic ovaries under ultrasound examination; giving rise to four subgroups or phenotypes:

1- Women with polycystic ovaries, hyperandrogenism and oligomenorrhea. 2- Women with normal ovaries, hyperandrogenism and oligomenorrhea. 3- Women with polycystic ovaries, oligomenorrhea without hyperandrogenism. 4- Women with polycystic ovaries, hyperandrogenism with normal **menses**. PCOS shares components of Metabolic Syndrome for the high prevalence of insulin resistance (abdominal obesity, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, hypertension, endothelial dysfunction, impaired lipid profile and probably cardiovascular disease). All these findings lead us to assume that women with PCOS could have an increased risk of developing cardiovascular disease. Nevertheless it is premature to assume that every PCOS phenotype has the same cardiac and metabolic risk factors. So, it is important to evaluate the endocrine and metabolic characteristic in different phenotypes of PCOS to prevent the co morbidities that

predispose to cardiovascular disease. And of course to avoid unnecessary measures in groups that could not show increased risk.

<a href="#">Condition</a>	<a href="#">Intervention</a>
Polycystic Ovary Syndrome	Procedure: Blood samples, transvaginal ultrasound

[MedlinePlus](#) related topics: [Cholesterol](#) [Ultrasound](#)

### [U.S. FDA Resources](#)

Study Type: Observational  
Study Design: Cross-Sectional

Official Title: Descriptive, Transversal Study of Evaluation of Cardiovascular Risks Factors and Prevalence of Metabolic Syndrome in the Different Phenotypes of Women With Polycystic Ovary Syndrome

### **Further study details as provided by Universidad Nacional de Córdoba:**

Primary Outcome Measures:

- Serum levels: Total, bioavailable testosterone, Free androgen index. Total, LDL and HDL Cholesterol, Triglycerides, insulinemia, OGTT, HOMA index, Adiponectin, C Reactive Protein. Transvaginal Ultrasound: Number, size of ovary follicles and ovary volume  
[ Time Frame: At the beginning of the study ]  
[ Designated as safety issue: No ]

Biospecimen Retention: Samples Without DNA

Biospecimen Description:

Blood samples

Estimated Enrollment: 80

Study Start Date: December 2007

<a href="#">Groups/Cohorts</a>	<a href="#">Assigned Interventions</a>
--------------------------------	--

1 Women with polycystic ovaries, oligo or anovulation and hyperandrogenism.	Procedure: Blood samples, transvaginal ultrasound Total testosterone, bioavailable testosterone, Free androgen index, Total cholesterol, LDL Cholesterol, HDL Cholesterol, Triglycerides, insulinemia, OGTT, HOMA index, Adiponectin, C Reactive Protein
2 Women with polycystic ovaries and oligo or anovulation without hyperandrogenism	Procedure: Blood samples, transvaginal ultrasound Total testosterone, bioavailable testosterone, Free androgen index, Total cholesterol, LDL Cholesterol, HDL Cholesterol, Triglycerides, insulinemia, OGTT, HOMA index, Adiponectin, C Reactive Protein
3 Women with normal ovaries, oligo or anovulation and hyperandrogenism	Procedure: Blood samples, transvaginal ultrasound Total testosterone, bioavailable testosterone, Free androgen index, Total cholesterol, LDL Cholesterol, HDL Cholesterol, Triglycerides, insulinemia, OGTT, HOMA index, Adiponectin, C Reactive Protein
4 Women with normal ovaries, oligo or anovulation and hyperandrogenism	Procedure: Blood samples, transvaginal ultrasound Total testosterone, bioavailable testosterone, Free androgen index, Total cholesterol, LDL Cholesterol, HDL Cholesterol, Triglycerides, insulinemia, OGTT, HOMA index, Adiponectin, C Reactive Protein
5 Women with out polycystic ovary syndrome	Procedure: Blood samples, transvaginal ultrasound Total testosterone, bioavailable testosterone, Free androgen index, Total cholesterol, LDL Cholesterol, HDL Cholesterol, Triglycerides, insulinemia, OGTT, HOMA index, Adiponectin, C Reactive Protein

[+ Show Detailed Description](#)

### ► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 35 Years  
 Genders Eligible for Study: Female  
 Accepts Healthy Volunteers: Yes  
 Sampling Method: Non-Probability Sample

## **Study Population**

Women in reproductive age with diagnosis of polycystic ovary syndrome according to Rotterdam criteria

## **Criteria**

Inclusion Criteria:

Two of the following

- **Ovulatory Dysfunction:** Clinically defined by oligomenorrhea (menstrual cycles lasting more than 35 days) or amenorrhea (lacking of menstruations in the last 90 days). In patients with menstrual cycles between 25 and 35 days, a serum level of progesterone drawn during days 21 to 23 of cycle < a 4 ng/ml.
- **Clinical hyperandrogenism** defined for the presence of hirsutism, acne, androgenic alopecia) and or biochemical (increases in total testosterone, bioavailable testosterone or free androgen index).
- **Polycystic Ovaries:** Defined by the presence, in as less one ovary, of 12 or more follicles (measuring 2 to 9 mm in diameter) and or increased ovarian volume > 10 mL).

Exclusion Criteria:

- Hyperprolactinemia
- Hypothyroidism
- Other causes of hyperandrogenism like Cushing's Syndrome, congenital adrenal hyperplasia, androgens secreting tumors
- Drug therapy used three months previous to enrollment in the study

## **Contacts and Locations**

Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier: NCT00784615

### **Locations**

#### **Argentina**

Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología

Cordoba, Argentina, X5000

Contact: Paula S Mereshian, MD 54 351 433 1053

[paula.mereshian%40gmail.com](mailto:paula.mereshian%40gmail.com) subject=NCT00784615, Fux-2, Evaluation of Endocrine and Metabolic Parameters in the New Diagnostic Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome

Principal Investigator: Carolina Fux Otta, MD

## Sponsors and Collaborators

### Universidad Nacional de Córdoba

Fundación Florencio Fiorini

## Investigators

Principal Investigator: Carolina Fux Otta, MD Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. Universidad Nacional de Córdoba

Study Director: Marta Fiol de Cuneo, MD Catedra de Fisiología Humana. Universidad Nacional de Córdoba

Responsible Party: Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. UNC ( Carolina Fux Otta )  
Study ID Numbers: Fux-2  
First Received: November 3, 2008  
Last Updated: November 18, 2008  
ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT00784615](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00784615)  
Health Authority: Argentina: Human Research Bioethics Committee

Keywords provided by Universidad Nacional de Córdoba:  
Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome  
Cardiovascular risk factors  
Adiponectin  
C Reactive Protein

Study placed in the following topic categories:

Genital Diseases, Female	Methyltestosterone
Testosterone	Endocrinopathy
Gonadal Disorders	Ovarian Diseases
Polycystic Ovary Syndrome	Cysts
Salicylic Acid	Ovarian Cysts
Endocrine System Diseases	Testosterone 17 beta-cypionate

Additional relevant MeSH terms:  
Neoplasms

Pathologic Processes  
Disease  
Syndrome  
Adnexal Diseases

ClinicalTrials.gov processed this record on November 20, 2008

---

[U.S. National Library of Medicine](#), [Contact Help Desk](#)  
[U.S. National Institutes of Health](#), [U.S. Department of Health & Human Services](#),  
[USA.gov](#), [Copyright](#), [Privacy](#), [Accessibility](#), [Freedom of Information Act](#)



## ANEXO IV: FICHA DE LAS PACIENTES

Fecha:

**Datos de filiación:** Nombre y apellido: Lugar y fecha de nacimiento:

Edad: DNI: Estado civil: Ocupación:

Teléfono:

**I- Anamnesis:** \*Motivo de consulta:

\*Antecedentes de la enfermedad actual:

\*Presencia y edad de inicio de síntomas relacionados con el SOP:.....

Hirsutismo:.... Acné:.....Seborrea:.....Alopecia androgenética:.....

Irregularidades menstruales:.....Sobrepeso-obesidad:.....

\*Peso al nacer: ..... \*Edad de menarca:.....

\*Ciclos menstruales (frecuencia/duración): ...../.....

\*Antecedentes obstétricos: E P A Peso RN:..... HIE .....DG .....

\*Tabaquismo: NO / SI: cantidad:..... desde hace:.....Actividad física:.....

\*Alcohol: NO / SI: cantidad:..... desde hace:.....Alimentación:.....

\***Antecedentes heredofamiliares:** raciales/etnia:

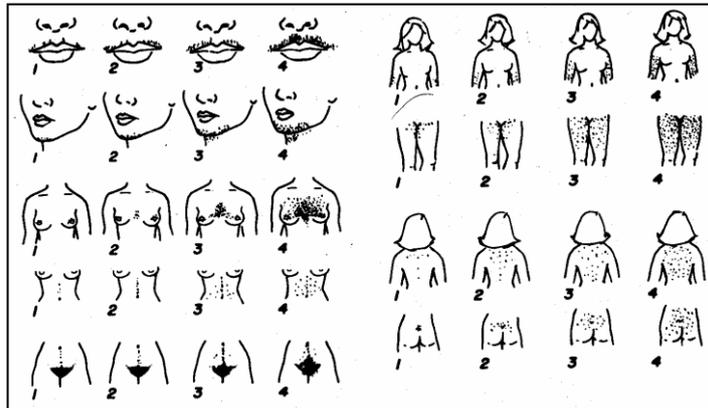
Diabetes tipo 2: Hipertensión arterial: Dislipemia: Obesidad:

SOP: Alopecia coronal temprana masculina: Evento cardiovascular precoz:

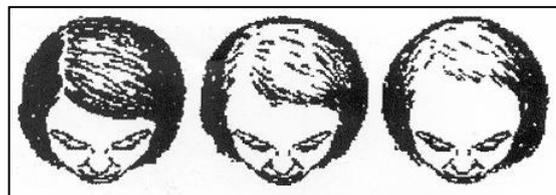
**II- Examen físico:** Peso:..... kg. Talla:.....mts. IMC: .....kg/m<sup>2</sup>

Ø cintura (cm): ....., Øcadera (cm): ....., Cintura/cadera:.... PA: ...../.....mmHg

**Hirsutismo:**



**Alopecia androgénica:**



**Acantosis nigricans:**

nuca ( )-axilas ( )- codos ( )- región interna muslos ( )-submamaria( )-otras:

**Acné:** leve( )-moderado ( )- severo ( ) – **Rostro:** frente( )-mentón ( )- puente nasal( ), mejilla( ). **Región anterior tórax( )**; **hombros ( )**; **espalda( )**. **Tipo:** comedones abiertos ( ), cerrados ( ) , quístico( ) .

**Seborrea:** leve ( )-moderado ( )- severo ( )

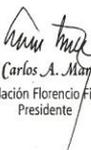
### **III- Estudios complementarios:**

<b>Determinación bioquímica e índices</b>	<b>Valores</b>
Glucemia basal (mg/dL)	
Glucemia 120 ´post PTOG (mg/dL)	
Insulinemia ( $\mu$ IU/mL)	
HOMA	
Colesterol total (mg/dL)	
HDL colesterol (mg/dL)	
LDL colesterol (mg/dL)	
Triglicéridos (mg/dL)	
Proteína C- reactiva (mg/L)	
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	
Testosterona total (ng/mL)	
SHBG (ng/mL)	
Indice de andrógenos libres	
Dehidroepiandrosterona- S ( $\mu$ g/dL)	
Androstenediona (ng/mL)	
17-hidroxiprogesterona (ng/mL)	
LH (mUI/mL)	
FSH (mUI/mL)	

**Ecografía de ovario:** transvaginal ( ) – pelviana ( )

Ovario	Volumen (mL)	Nº de folículos
Derecho		
Izquierdo		

**ANEXO V: BECA ESTÍMULO FLORENCIO FIORINI PARA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA.** Otorgada por la Asociación Médica Argentina y la Fundación Florencio Fiorini. Obtenida por concurso en marzo 2008.

 <p>FUNDACION FLORENCIO FIORINI</p>	<p><b>BECAS ESTIMULO FLORENCIO FIORINI PARA INVESTIGACION EN MEDICINA</b></p>	 <p>ASOCIACION MEDICA ARGENTINA</p>	
<p>Por cuanto la <b>Doctora Carolina Fux Otta</b> se ha hecho acreedora a una Beca Anual denominada Beca Estímulo Florencio Fiorini para Investigación en Medicina Año 2008, como apoyo económico y estímulo científico al Proyecto de Investigación titulado:</p>			
<p><b>Evaluación de parámetros endocrino metabólicos en los nuevos fenotipos diagnósticos de pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP),</b> a realizarse en el Departamento de Endocrinología y Diabetes del Hospital Universitario Maternidad y Neonatología, Córdoba,</p>			
<p>se le extiende el presente <b>Certificado de Beca</b> en Buenos Aires, el 27 de marzo de 2008.</p>			
 <p>Dr. Horacio E. Castagneto Fundación Florencio Fiorini Secretario</p>	 <p>Dr. Carlos A. Martínez Fundación Florencio Fiorini Presidente</p>	 <p>Dr. Miguel A. Galmés Asociación Médica Argentina Secretario General</p>	 <p>Dr. Elías Hurtado Hoyo Asociación Médica Argentina Presidente</p>

## **ANEXO VI: PRESENTACIONES EN EVENTOS CIENTÍFICOS**

**-“Características clínicas, endócrinas y metabólicas en los distintos fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico”.** Fux Otta C, Szafryk de Mereshian P, Musri Y, Mengual R, Kaplan R, Ochoa J, Albrecht A, Filiponi N, Fiol de Cuneo M. XVI Congreso SAEM, Capital Federal, Noviembre 2009.

**-“Niveles séricos de adiponectina y parámetros endócrino-metabólicos en los nuevos fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico”.** Fux Otta C, Szafryk de Mereshian P, Mengual R, Kaplan R, Iraci GS, Ojeda S, Fiol de Cuneo M. XI Jornadas Científicas Anuales SEMCO, Córdoba, Noviembre 2009.

**-“Niveles séricos de adiponectina y parámetros metabólicos en diferentes fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico”.** Fux Otta C, Szafryk de Mereshian P, Vocos M, Mengual R, Fiol de Cuneo M. XI Jornadas de Investigación Científica. FCM. UNC, Córdoba, Septiembre 2010.

**-“Relación entre el producto de acumulación lipídica, índice HOMA y factores de riesgo cardiovasculares en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico”.** Fux Otta C, Szafryk de Mereshian P, Vocos M, Mengual R, Miglianelli C, Fiol de Cuneo M. VIII Congreso FASEN, Mar del Plata, Noviembre 2010

**-“Niveles séricos de adiponectina y parámetros endócrino-metabólicos en los nuevos fenotipos del Síndrome de Ovario Poliquístico”.** Fux Otta C, Szafryk de Mereshian P, Vocos M, Mengual R, Fiol de Cuneo M. VIII Congreso FASEN, Mar del Plata, Noviembre 2010.

## **ANEXO VII: PUBLICACIÓN INTERNACIONAL**

El artículo titulado: “Serum Adiponectin levels in Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome” fue aceptado el 24 de agosto de 2012 para ser publicado en la revista Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases.

Se adjunta copia del publicación.