

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
PROGRAMA DE FISIOPATOLOGÍA INFANTIL 2004-2006

**PUBARQUIA PRECOZ IDIOPÁTICA: RELACIÓN CON EL
SÍNDROME METABÓLICO Y CON EL DESARROLLO DE
HIPERANDROGENISMO OVÁRICO**

TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR LA
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

ADRIANA Ma JARAMILLO VILLEGAS

Sección de Endocrinología Pediátrica.

DIRECTORA

DRA. M ANUNCIACIÓN MARTÍN MATEOS

CO-DIRECTORA

DRA. LOURDES IBAÑEZ TODA

BARCELONA, 2008

A mi esposo, mis padres y mis hermanos, por creer en mis ilusiones,
apoyarme en mis sueños y compartir mis realidades.

Este trabajo ha sido realizado en la unidad de Endocrinología pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona bajo la tutoría de la doctora **Lourdes Ibáñez Toda**, sin cuya colaboración no habría sido posible.

Desearía mostrar mi más profundo agradecimiento a las siguientes personas:

A la **Dra. Lourdes Ibáñez** por contagiarme las ganas y el deseo de trabajar dentro de la endocrinología infantil, por compartir conmigo sus conocimientos, por orientarme durante la realización de este estudio y ayudarme a contactar con personas que fueron de gran utilidad.

A la **Dra. Martín Mateos** por su interés y su colaboración en todas las etapas de la elaboración y presentación de este proyecto.

A la **Dra. Goya Enríquez** por la realización de las ecografías carotídeas a las pacientes del estudio y su ayuda para interpretar los resultados.

A la **Dra. Isabel Miró** por la realización de las ecografías pélvicas.

A **Susana Ochoa** y **David Suárez** por su colaboración en la estadística y en el manejo del programa SPSS.

Al **Dr. Luís del Río** por la realización de la composición corporal por Densitometría.

A la **Dra. Carme Valls** y a **Montse Gallart** por la realización e interpretación de los análisis de laboratorio.

Y, en general a todas las personas que han colaborado, directa o indirectamente, a que este trabajo se haya realizado.

INDICE

INTRODUCCIÓN

I. PUBARQUIA PRECOZ	17
1. Definición	17
2. Prevalencia	17
3. Patogénesis	17
3.1 Síntesis de andrógenos	17
3.2 Factores que influyen en la expresión androgénica	19
3.2.1 SHBG (Sex Hormone binding globulin)	19
3.2.2 Receptor de andrógenos	20
3.3 Síntesis y acción androgénica en la pubarquia precoz	21
3.4 Resistencia a la insulina y pubarquia precoz	21
4. Manifestaciones clínicas	22
5. Diagnóstico diferencial	22
6. Evolución de la pubertad y talla final	24
7. Seguimiento postpuberal	25
7.1 Periodo peripuberal	26

7.2 Periodo postpuberal	27
II. PUBARQUIA PRECOZ E HIPERANDROGENISMO OVÁRICO FUNCIONAL: RELACIÓN CON EL SINDROME METABÓLICO	27
1. Hiperandrogenismo ovárico	27
1.1 Prevalencia	28
1.2 Definición	28
1.2.1 Disfunción ovulatoria	29
1.2.2 Hiperandrogenismo clínico o bioquímico	30
1.2.2.1 Testosterona	32
1.2.2.2 SHBG	32
1.2.2.3 Androstendiona	32
1.2.2.4 Dehidroepialdosterona sulfato	32
1.2.2.5 Otras hormonas relacionadas	33
1.2.3 Morfología ovárica	34
1.3 Patogenia	35
1.3.1 Factores genéticos	37

1.3.2 Hiperinsulinismo	40
1.3.3 Alteraciones del eje Hipotálamo- Hipófiso- Gonadal	41
1.3.4 Disfunción ovárica: alteración de las células de la teca	42
1.4 Otros trastornos presentes en el hiperandrogenismo	43
1.4.1 Depresión y baja autoestima	43
1.4.2 Infertilidad y problemas durante el embarazo: abortos, preeclampsia y diabetes gestacional	44
2. Síndrome metabólico	45
2.1 Definición y criterios diagnósticos	46
2.2 Prevalencia	49
3. Manifestaciones clínicas comunes en el hiperandrogenismo ovárico y el síndrome metabólico	51
3.1 Trastorno del metabolismo glucídico	51
3.2 Dislipemia	54
3.3 Obesidad y adiposidad central	56
3.4 Disfunción endotelial	57
3.5 Hipertensión arterial	59

3.6 Marcadores de riesgo para enfermedad cardiovascular	60
3.6.1 Reactantes de fase aguda	61
3.6.2 Adipocitoquinas	62
3.6.3 Mediadores de la coagulación	64
3.6.4 Otras hormonas implicadas	64
4. Tratamiento del hiperandrogenismo ovárico y del síndrome metabólico	66
4.1 Sensibilizantes de insulina	67
4.2 Antiandrógenos	70
4.3 Anticonceptivos orales	71
4.4 Terapia combinada	72
5. Tratamiento preventivo del Hiperandrogenismo ovárico	72
HIPÓTESIS	74
OBJETIVOS	76
MATERIAL Y MÉTODOS	77
I. DISEÑO	77
II. POBLACIÓN	77

1.1 Criterios de inclusión	77
1.2 Criterios de exclusión	77
III METODOLOGÍA Y VARIABLES	78
1.1 Primera fase: selección de pacientes	78
1.2 Segunda fase: estudio de las pacientes seleccionadas	80
1.2.1 Variables clínicas	80
1.2.2 Variables analíticas	81
1.2.3 Ecografía pélvica	83
1.2.4 Doppler carotídeo	84
1.2.5 Composición corporal por densitometría	84
IV ETAPAS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO	85
V ASPECTOS ÉTICOS	86
VI ANÁLISIS ESTADÍSTICO	86
VII RESULTADOS	88
Tabla 1. Datos retrospectivos	89
Tabla 2. Valoración en la edad adulta	90

Figura 1. Prevalencia de hiperandrogenismo ovárico según la edad	93
Figura 2. Comparación del grosor de la íntima carotídea de las pacientes con pubarquia precoz y un grupo control	94
Tabla 3. Composición corporal: comparación con un grupo control y diferencia según presencia de hiperandrogenismo ovárico y obesidad	95
Tabla 4. Marcadores de riesgo para enfermedad cardiovascular	95
Figura 3. Impacto del tratamiento con metformina durante la adolescencia en la prevalencia de hiperandrogenismo ovárico en la edad adulta	96
VIII DISCUSIÓN	97
1. Datos retrospectivos	97
2. Valoración en la edad adulta	100
2.1 Prevalencia de hiperandrogenismo clínico y subclínico, comparación de prevalencia de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia y en la edad adulta	101
2.2 Prevalencia de síndrome metabólico	102
2.3 Prevalencia de manifestaciones clínicas comunes del hiperandrogenismo ovárico y el síndrome metabólico en mujeres con antecedente de pubarquia precoz	102

2.3.1 Alteración en el metabolismo de la glucosa	102
2.3.2 Dislipemia	103
2.3.3 Obesidad y adiposidad central	104
2.3.4 Disfunción endotelial	105
2.3.5 Hipertensión arterial	106
2.3.6 Alteración de marcadores de riesgo para enfermedad cardiovascular	107
2.4 Prevalencia de hiperandrogenismo ovárico y síndrome metabólico según el peso al nacer	108
2.4 Impacto del tratamiento con metformina durante la adolescencia en la edad adulta	108
2.5 Otros resultados de interés	110
IX CONCLUSIONES	112
BIBLIOGRAFÍA	114

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ACO	Anticonceptivos orales
ACTH	Adrenocorticotropina
AFMg	Masa grasa abdominal medida en gramos
AFM%	Masa grasa abdominal medida en porcentaje
AND	Androstendiona
ATP III	Adult Treatment Panel III
BPN	Bajo peso al nacer
COCIENTE N/L	Cociente neutrófilos/linfocitos
CRF	Factor liberador de corticotropina
CV	Coefficiente de variabilidad
DHA	Dehidroepiandrosterona
DHEAS	Sulfato de dehidroepiandrosterona
DXA	Densitometría
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
DHT	Dihidrotestosterona
DM tipo 2	Diabetes mellitus tipo 2
DS	Desviación estándar
E	Estradiol
ET-1	Endotelina- 1
FBMg	Masa grasa corporal medida en gramos
FBM%	Masa grasa corporal medida en porcentaje
FLU	Flutamida
FSH	Hormona folículo estimulante
HO	Hiperandrogenismo ovárico
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HSC	Hiperplasia suprarrenal congénita
IAL	Índice de andrógenos libre
IDF	International Diabetes Federation
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina-1

IGBP-1	Proteína fijadora de factor de crecimiento similar a la insulina-1.
IGFBP-3	Proteína fijadora de factor de crecimiento similar a la insulina-3
IL-6	Interleukina 6
IMC	Índice de masa corporal
IMT	Intima-media thickness (grosor de la íntima-media)
IRMA	Ensayo inmunoradiométrico
LBMg	Masa magra medida en gramos
LBM%	Masa magra medida en porcentaje
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LH	Hormona luteinizante
MET	Metformina
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHANES III	The Third Nacional Health and Nutritional Examination Survey
ON	Oxido nítrico
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PCR	Proteína C reactiva
PAN	Peso adecuado al nacer
PP	Pubarquia precoz
PTIVG	Prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index
RA	Receptor de andrógenos
RIA	Radioinmunoanálisis
SHBG	Proteína transportadora de hormonas sexuales
SM	Síndrome metabólico
T	Testosterona
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
TPM	Talla parental media
17-OHP	17 hidroxiprogesterona
17-OHPreg	17 hidroxipregnenolona

INTRODUCCIÓN AL TEMA: RESUMEN

La PP idiopática o aislada es la manifestación clínica más frecuente de hiperandrogenismo en el periodo prepuberal. Se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños en ausencia de otros signos de actividad gonadal (presencia de botón mamario o aumento del volumen testicular). Su prevalencia en la población no se conoce pero es mayor en el sexo femenino.

La PP idiopática es en general secundaria a un aumento precoz y aislado de la síntesis de andrógenos suprarrenales (adrenarquia prematura). Estas pacientes presentan una talla alta y un moderado avance de la edad ósea; el inicio de la pubertad y la duración de la misma se encuentran dentro de límites normales para la población; sin embargo, las pacientes con antecedentes de bajo peso al nacer presentan una evolución puberal rápida que puede comprometer la talla final.

El seguimiento postpuberal de las niñas con PP muestra una mayor prevalencia de HO en relación a la población normal con una diferencia del 45% al 5-10%, respectivamente. Este riesgo es aún mayor si existe el antecedente de bajo peso al nacer. El HO se caracteriza por la asociación de hirsutismo, trastornos menstruales, aumento de las concentraciones plasmáticas de andrógenos, hiperinsulinismo, dislipemia, aumento de la adiposidad central y de marcadores de fase aguda y de inflamación crónica (adiponectina, PCR, leucocitos, cociente N/L). Los signos clínicos del HO no suelen ser evidentes hasta tres o más años después de la menarquia. El período previo a la aparición de manifestaciones clínicas se caracteriza por una mayor incidencia de hiperandrogenismo bioquímico y disfunción ovulatoria aún con ciclos menstruales regulares.

El HO se acompaña en la mayoría de los casos de hiperinsulinismo en respuesta a una sobrecarga oral de glucosa, de una disminución de los niveles de la proteína transportadora IGFBP-1 y de SHBG, y de un perfil lipídico aterogénico. Las alteraciones del metabolismo glucídico y lipídico son ya detectables en la mayoría de los casos al diagnóstico de la PP, por lo tanto en el periodo prepuberal, y persisten a lo largo de la pubertad.

El hiperinsulinismo y la insulino resistencia son hallazgos habituales en las adolescentes y mujeres con HO, independientemente de la presencia de obesidad. Estas alteraciones se asocian a un aumento de andrógenos suprarrenales y a un perfil lipídico aterogénico, caracterizado por un aumento de los triglicéridos y de las concentraciones de colesterol LDL, y por una disminución de las cifras de colesterol HDL. Recientemente se ha demostrado que la dislipemia y el hiperinsulinismo en mujeres con HO también se asocian a alteraciones de marcadores de inflamación crónica, de riesgo cardiovascular y de diabetes tipo 2, específicamente, a un aumento de las concentraciones séricas de interleuquina-6 (IL-6, pro-inflamatoria), de PCR, del recuento leucocitario, del cociente N/L (marcadores de fase aguda) y a una disminución de los niveles séricos de adiponectina (anti-inflamatoria). Asimismo, las adolescentes y mujeres con HO presentan un patrón de composición corporal anómalo, caracterizado por un aumento de adiposidad central, aún en ausencia de obesidad, y por una disminución de la masa magra. Estas alteraciones también se han asociado en la población general a un aumento del riesgo cardiovascular.

Estudios realizados en mujeres con HO y con IMC normal, en ausencia de dislipemia e hipertensión arterial, han demostrado una alteración precoz de la estructura y función del endotelio vascular, la cual se manifiesta por un mayor grosor de la íntima carotídea. El grosor de la íntima se considera un marcador morfológico de

ateroesclerosis precoz y está asociado a valores altos de andrógenos y a insulino resistencia.

I. PUBARQUIA PRECOZ

1. DEFINICIÓN

Se define como la aparición del vello púbico antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años en los niños con o sin presencia de vello axilar y olor puberal, en ausencia de otros signos de actividad gonadal (desarrollo mamario o aumento del volumen testicular)(1,2)

2. PREVALENCIA

La pubarquia precoz aparece generalmente entre los 3 y los 8 años, aunque puede presentarse tan pronto como los 6 meses de vida.

La prevalencia es mucho mayor en mujeres que en hombres siendo la proporción de 10:1.

Los pacientes con disfunción cerebral presentan con mayor frecuencia pubarquia precoz, sin embargo los pacientes con pubarquia precoz no presentan mayor incidencia de trastornos neurológicos que la población en general.

Se ha encontrado una mayor incidencia de pubarquia precoz en niñas obesas que en niñas con peso normal para la edad y la talla (3). El BPN seguido de recuperación pondo-estatural rápida, también se ha relacionado con la pubarquia precoz y la pubertad rápidamente evolutiva (4, 5,6).

3. PATOGENESIS

3.1 Síntesis de andrógenos

Los andrógenos son un conjunto de esteroides de 19 átomos de carbono que en la mujer provienen de tres orígenes fisiológicos: los ovarios, las glándulas suprarrenales y la conversión de precursores androgénicos en el tejido adiposo, el músculo y otros parénquimas. Los de mayor importancia en la mujer normal son la T, la DHT, la AND y la DHA y su sulfato (7, 8).

La AND deriva en un 60% de los ovarios y en un 40% de la suprarrenal; la testosterona deriva del ovario en un 25%, de la suprarrenal en otro 25% y el 50% restante proviene de la conversión periférica de AND en los parénquimas ya mencionados. La DHEA proviene en un 80% de las suprarrenales mientras que su sulfato se origina en ésta en un 90-98% (7,8)

La testosterona es el principal marcador androgénico de origen ovárico, ya que cerca de 2/3 de su concentración circulante proviene directa o indirectamente del ovario. La DHEAS, por su parte, es el principal marcador androgénico suprarrenal debido a que se produce casi en su totalidad en las suprarrenales (7-9).

La concentración de los distintos andrógenos circulantes puede ser modificada por diversos factores fisiológicos, entre otros: tipo de secreción, ritmo circadiano, ciclo ovárico y edad, los que deben ser considerados en el momento de interpretar los resultados. Es así como tanto la T como la AND presentan una modalidad pulsátil y circadiana de secreción, y sus concentraciones plasmáticas varían con el ciclo ovárico siendo máximas en el momento de la ovulación.

La testosterona se considera el andrógeno circulante más potente. Puede ejercer su acción metabólica directamente al actuar sobre un receptor nuclear específico, como ocurre en el cerebro, en el hígado y en el músculo o indirectamente a través de su transformación previa en DHT, lo que aumenta su efecto androgénico debido a que el

complejo DHT-receptor es más estable que el de testosterona-receptor. Este paso metabólico depende de la enzima 5 α -reductasa y es estrictamente necesario para la acción de la testosterona en la piel y para que se manifiesten los signos cutáneos de hiperandrogenismo. La actividad de la 5 α -reductasa cutánea es estimulada por los andrógenos, por lo que en las mujeres hirsutas se encuentra más elevada que en las no hirsutas. La actividad de esta enzima varía en las distintas razas, siendo mayor en los pueblos mediterráneos donde la incidencia de hirsutismo es mayor que en los pueblos indígenas del continente americano (10). Se puede concluir que el efecto androgénico no sólo va a depender de la cantidad de andrógenos secretados sino también de la actividad de la enzima 5 α -reductasa.

Hay varios otros andrógenos débiles, entre ellos el precursor de testosterona: AND, el andrógeno suprarrenal DHEA, y los metabolitos de la DHT: 5-androstano-3 α , 17 β -diol y androsterona.

La T (pero no la DHEA) también se puede aromatizar hacia estradiol en diversos tejidos extraglandulares, vía que explica la mayor parte de la síntesis de estrógenos en varones y posmenopáusicas.

3.2 Factores que influyen en la expresión androgénica

3.2.1 SHBG

La SHBG regula la fracción libre de andrógenos y por lo tanto determina la fracción circulante biológicamente activa. La concentración de SHBG aumenta con los estrógenos y las hormonas tiroideas, y disminuye con los andrógenos y la insulina. La concentración de testosterona total puede ser similar entre una mujer no hirsuta y una hirsuta pero la diferencia entre ambas radica en el

porcentaje de testosterona libre, el cual es de 1% en normales y 2-3% en hirsutas.

En el metabolismo de los andrógenos en la mujer influyen además la cantidad de grasa corporal, la actividad física, los niveles de estrógenos coexistentes y otras hormonas, entre las que cabe mencionar la insulina, la cual inhibe la síntesis hepática de SHBG y estimula la producción de andrógenos por el compartimento tecostromal del ovario y la glándula suprarrenal(10).

3.2.2 Receptor de andrógenos

El gen que codifica el RA posee una región marcadamente polimórfica que contiene un número variable de repeticiones del trinucleótido citosina, adenina y guanina (CAG). La actividad del RA parece estar inversamente relacionada con la longitud de las repeticiones CAG; en mujeres con secuencias cortas el RA sería más activo, mientras que en las que poseen secuencias largas, la actividad androgénica a nivel periférico estaría atenuada (11). Por consiguiente, la conformación de este puede también determinar una mayor o menor expresividad de las alteraciones cutáneas derivadas del exceso de andrógenos.

En un estudio, se comparó el número de repeticiones CAG del gen de RA de mujeres con signos de hiperandrogenismo (12), con el número de repeticiones de controles sanos y mujeres con acné. Se encontró que las mujeres con signos de hiperandrogenismo (alopecia androgénica o hirsutas) presentaban menor número de repeticiones CAG (17 ± 3 y 16 ± 3 , respectivamente) que los controles y las mujeres con acné (21 ± 3 y 20 ± 3 , respectivamente).

En otro estudio en mujeres hispanas con hirsutismo idiopático, se encontró una correlación inversa entre el score de hirsutismo y el número de repeticiones CAG del gen de RA (13).

En estudios recientes se ha observado una mayor actividad en el gen del RA en las niñas con PP; se cree que la presencia de una menor metilación del gen más un menor número de repeticiones CAG hacen que estas pacientes desarrollen en los folículos pilosos una hipersensibilidad a los esteroides sexuales, lo cual favorece la aparición de vello púbico a edades tempranas (14,15).

3.3 Síntesis y acción androgénica

La pubarquia precoz es en general secundaria a una activación aislada y precoz de la síntesis de andrógenos suprarrenales, esta se encuentra aumentada para la edad cronológica en la mayoría de los casos, y en algunos pacientes las concentraciones de DHEA y de DHEAS son también elevadas para el estadio del vello pubiano (1,16). La DHEAS, de origen casi exclusivamente suprarrenal, es el parámetro más sensible para valorar el grado de actividad suprarrenal. En algunos pacientes, la secreción de andrógenos suprarrenales está dentro de límites normales, especulándose que la pubarquia precoz sería secundaria a un aumento de la sensibilidad periférica a los andrógenos. (14,17).

3.4 Resistencia a la insulina

Las niñas con pubarquia precoz presentan una mayor respuesta de la insulina a la sobrecarga oral de glucosa y valores más altos de IGF-1 que los encontrados en niñas con edad ósea y estadio de Tanner similar pero sin pubarquia precoz (18).

Existen dos grupos de pacientes en los que se ha asociado la presencia de hiperinsulinismo con la aparición de la pubarquia precoz, estos son las niñas con sobrepeso u obesidad (3) y las niñas con antecedente de BPN con recuperación ponderal exagerada (19).

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pubarquia precoz típica o aislada se presenta como vello púbico oscuro y grueso limitado inicialmente a los labios mayores en niñas para luego expandirse por toda el área púbica. Puede notarse además vello axilar, olor corporal, piel grasa y acné. El aumento de las mamas en las niñas está ausente (17).

Es frecuente el hallazgo de un aumento de la velocidad de crecimiento y una maduración ósea moderadamente avanzada ($< +2$ SD) (17, 20, 21).

5. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La pubarquia precoz es un diagnóstico de exclusión. Debe pensarse en una pubertad precoz o en la presencia de un tumor adrenal o gonadal virilizante cuando el vello púbico se acompaña de aumento del volumen testicular, presencia de mama o hipertrofia del clítoris (pubarquia prematura atípica).

La posibilidad de una administración iatrogénica de andrógenos debe tenerse en cuenta. En algunos casos la medición de gonadotropinas y esteroides gonadales puede ser de ayuda (17, 21, 22).

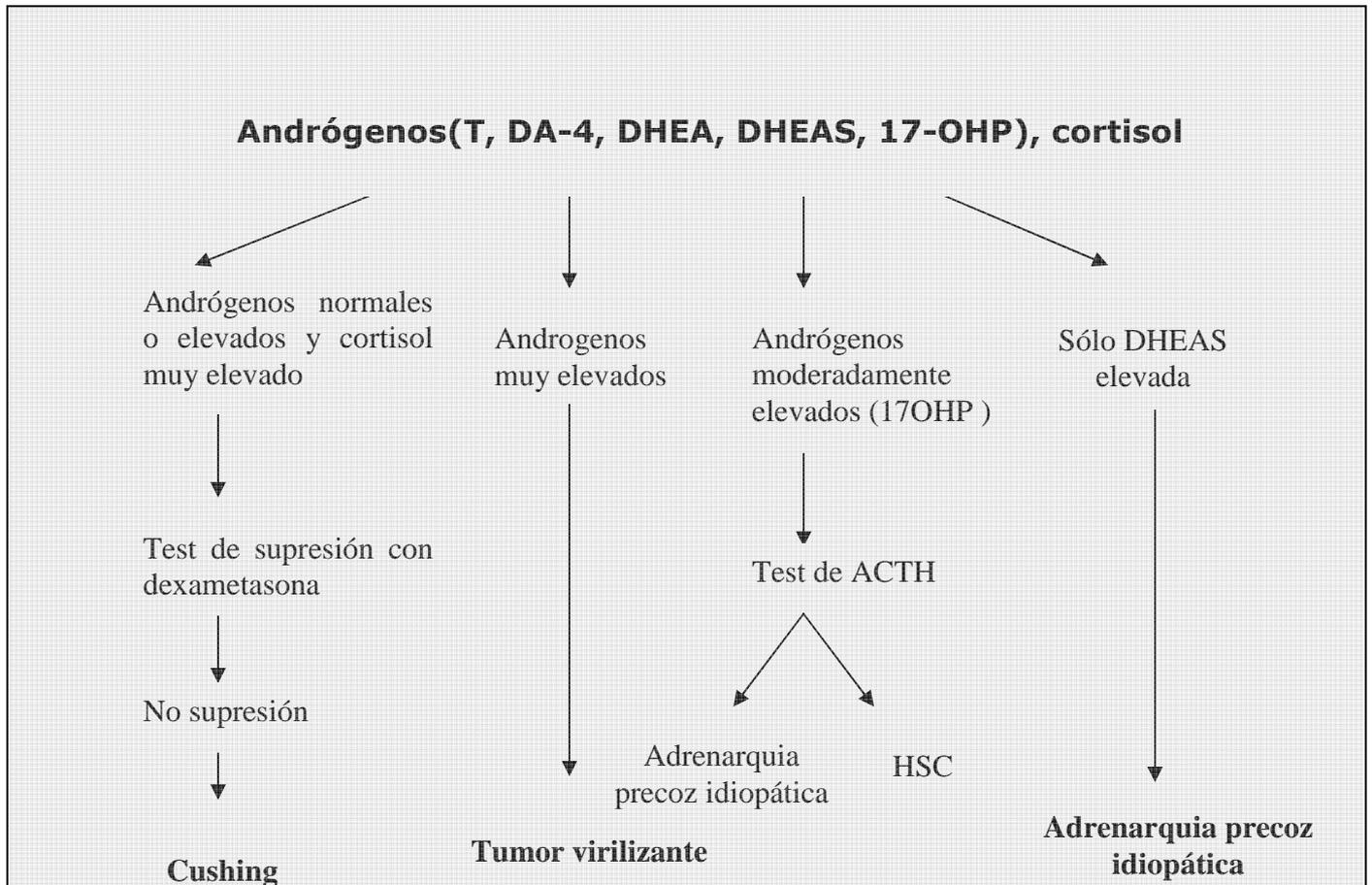
En un porcentaje variable de pacientes la pubarquia precoz puede ser la primera manifestación clínica de una forma no clásica de una hiperplasia suprarrenal congénita (23,24). Esta enfermedad, de herencia autonómica recesiva, afecta a un 0,3% de la población de raza blanca, y es debida al déficit parcial de 21- hidroxilasa (95% de los casos), de 3 β -HSC, o de 11 β -hidroxilasa, enzimas necesarias para la síntesis de cortisol a partir del colesterol. En algunos casos la existencia de signos de virilización (clitoromegalia o aumento del tamaño del pene) y aceleración importante de la edad ósea orientan

al diagnóstico, en otras ocasiones el único signo presente es la aparición de vello pubiano, y un avance madurativo discreto.

El diagnóstico diferencial se hace mediante la práctica de un test de estimulación de ACTH, con determinación basal y postestímulo de los metabolitos previos al bloqueo enzimático, que aumentarán significativamente en el caso de una deficiencia enzimática (23,24). En el caso más frecuente, la deficiencia de 21- hidroxilasa, niveles basales de 17OHP > 200 ng/dl (6 nmol/L) en pacientes postpuberales y > 100 ng/dl (3 nmol/L) en prepuberales, indicará la necesidad de hacer un test de estimulación con ACTH (24).

Cuando no hay ningún hallazgo patológico tanto clínico como de laboratorio debe pensarse en una pubarquia precoz aislada o idiopática. Estas pacientes suelen presentar una respuesta exagerada al test de ACTH (no >2 DS de la media para la edad, sexo y estadio de Tanner) y de los delta 5 esteroides (DHEAS y 17- OH pregnenolona). Un 50% presenta además una hiperrespuesta de androstendiona (25) y 17- OHP (26,27). Este patrón de secreción adrenal se asemeja a una adrenergia exagerada y es considerada "idiopática", por no poder asignarse a ninguna entidad fisiopatológicamente establecida. Por este motivo se ha definido como hiperandrogenismo adrenal funcional (27).

Diagnóstico diferencial de PP idiopática



6. EVOLUCIÓN DE LA PUBERTAD Y TALLA FINAL

La PP aislada usualmente no determina alteraciones en el inicio y desarrollo de la pubertad. Estudios previos demuestran que el momento de inicio de la telarquia y posteriormente la menarquia es similar a la de las madres y la población en general (28). La talla adulta se correlaciona adecuadamente con el pronóstico de talla al momento del diagnóstico de la PP, al inicio de la pubertad y con la talla parental media. Es importante tener en cuenta que todo esto se cumple para las pacientes que tienen un peso adecuado para la edad gestacional, ya que las que presentan bajo peso al nacer y una recuperación pondo-estatural exagerada pueden presentar una

pubertad rápidamente evolutiva y una talla final menor a la esperada (4,6).

7. SEGUIMIENTO POSTPUBERAL

La pubarquia precoz en las niñas despierta en la actualidad gran interés por tres hechos:

1) Un porcentaje elevado de estas pacientes, hasta el 45% (en comparación a un 5-10% de la población general), presenta pasados 2 años o más de la menarquia un típico cuadro de HO (29), esta asociación fue descrita por la Dra Ibáñez en el año 1993 y se caracteriza por hiperandrogenismo, hirsutismo, disfunción ovulatoria y una respuesta aumentada de 17-OH progesterona al estímulo con agonistas de la GnRH, que suele estar precedido por una disfunción ovárica sin traducción clínica (30).

2) En estas pacientes es frecuente la presencia de componentes del síndrome metabólico como la dislipemia , el aumento de adiposidad central y la disminución de la SHBG, estas alteraciones pueden encontrarse al diagnóstico de la pubarquia precoz y persistir en la pubertad (31).

3) Muchas de estas niñas presentaron un bajo peso al nacer para la edad gestacional (≤ -1.5 DS) y se ha sugerido la existencia de un trastorno endocrino secuencial de origen prenatal: bajo peso al nacer, recuperación pondo-estatural exagerada, pubarquia precoz durante la infancia, pubertad rápidamente progresiva e hiperandrogenismo suprarrenal y ovárico en la pubertad (4) aunque los lazos fisiopatológicos que subyacen a esta secuencia no están bien determinados.

7.1 Periodo peripuberal

Se plantea que durante la pubertad, tanto el hiperinsulinismo como el aumento de la IGF-1, actúan como desencadenantes del HO. La insulina y la IGF-1 aumentan la producción de andrógenos al estimular las células de la teca en el ovario y las células corticales de la glándula suprarrenal (32).

Oppenheimer y colaboradores (33), fueron los primeros en determinar a través de test de tolerancia intravenoso a la glucosa que las niñas con PP presentaban una sensibilidad a la insulina 2 DS por debajo de la media de niñas prepuberales normales. La sensibilidad a la insulina fue inversamente proporcional a los valores de 17OHP tras estimuló con ACTH y a la relación de 17OHPreg/17-OHP. Los valores de IGFBP-3 fueron normales y los de IGFBP-1 por debajo de lo normal.

Al igual que en muchas mujeres con HO, el hiperandrogenismo en niñas Afroamericanas e Hispánicas con pubarquia precoz, se ha asociado a hiperinsulinismo. El aumento de los valores de insulina en estas pacientes hace que disminuya la IGFBP-1 y aumente la disponibilidad de IGF-1 (34).

La insulina junto con la IGF-1, estimulan la producción de andrógenos ováricos. Estudios in vitro muestran una sinergia en la acción de la insulina e IGF-1 con la LH para la estimulación de las células de la teca y la producción de andrógenos por el ovario (32,35).

En conclusión, en las niñas con pubarquia precoz es común encontrar una mayor respuesta de la insulina a la sobrecarga oral de glucosa, valores más altos de andrógenos libres, más bajos de SHBG y de IGFBP-1 que los encontrados en niñas con edad ósea y Tanner similar pero sin pubarquia precoz (18). Los valores bajos de SHBG e IGFBP-1 se consideran marcadores de hiperinsulinemia y/o insulino resistencia en pacientes con secreción endógena de insulina normal. La presencia

de dichos marcadores en pacientes con pubarquia precoz representan un factor de riesgo adicional para presentar insulino resistencia y Diabetes tipo 2 (36).

7.2 Periodo postpuberal

La presencia de hiperandrogenismo, definido como un estado de aumento de la producción androgénica y/o de la actividad androgénica en la mujer, asociado con frecuencia a hiperinsulinismo es frecuente en adolescentes con PP. Durante la tercera década de la vida pueden detectarse ya problemas de intolerancia a los hidratos de carbono e incluso diabetes mellitus tipo 2 (18,29).

Aunque la combinación de HO y obesidad ocasiona un gran desequilibrio en la homeostasis de la glucosa, se ha visto que igualmente las mujeres no obesas presentan hiperinsulinismo, lo cual parece estar directamente relacionado con el grado de hiperandrogenismo (37,38).

Adolescentes con antecedente de pubarquia precoz e HO presentan mayor hiperinsulinemia tras el test de tolerancia oral a la glucosa que adolescentes sin dicho antecedente. La hiperinsulinemia se relaciona directamente con el grado de hiperandrogenismo y con el aumento del índice de andrógenos libres (18) y es más marcado en pacientes con sobrepeso y un índice cintura/cadera elevado (39, 40)

II. PUBARQUIA PRECOZ E HIPERANDROGENISMO OVÁRICO FUNCIONAL: RELACIÓN CON EL SINDROME METABÓLICO

1. HIPERANDROGENISMO OVÁRICO

1.1 PREVALENCIA

El HO es la causa más frecuente de hiperandrogenismo en mujeres jóvenes (41), con una prevalencia de un 5-10% en mujeres de edad reproductiva, mientras que si existe un antecedente de PP esta aumenta a un 45% (29). Este riesgo es aun mayor si existe además el antecedente de un bajo peso al nacer y recuperación pondo-estatural exagerada (45).

En el año 2000 se realizó un estudio de prevalencia de Hiperandrogenismo ovárico en mujeres españolas, encontrando un 6,5% de afectación en la población femenina en edad reproductiva, lo cual se asemeja a los resultados encontrados en la población Europea, en la cual la prevalencia fluctúa entre el 5 y el 10% (42, 43,44).

1.2 DEFINICIÓN

El HO fue inicialmente descrito por Stein y Leventhal en 1935(46) como la asociación de ovarios poliquísticos, hirsutismo, amenorrea y obesidad. Treinta años más tarde se llamó la atención sobre la existencia de alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (niveles elevados de LH, niveles normales de FSH, con el consiguiente aumento de la relación LH/FSH). Posteriormente la difusión del examen ecográfico de los ovarios señaló lo equívoco del nombre de "síndrome de ovarios poliquísticos", ya que la imagen ovárica se puede observar en más del 20% de las mujeres "normales" y en mujeres afectadas de diversas endocrinopatías y, por otra parte puede faltar en pacientes que clínicamente tienen signos de hiperandrogenismo y anovulación y que se considera que están afectadas de un síndrome de ovario poliquístico. En 1990, el Nacional Institutes of Health constituyó un grupo para investigar este síndrome y posteriormente en el año 2003 se realizó un Consenso de

los criterios diagnósticos de HO en Rotterdam, los cuales fueron los siguientes: (41)

- Oligo o anovulación
- Hiperandrogenismo clínico o bioquímico
- Presencia de morfología ovárica sugestiva de poliquistosis en la ecografía ginecológica

Se precisan 2 o más criterios para el diagnóstico de HO.

Debe excluirse la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores secretores de andrógenos y el síndrome de Cushing.

1.2.1 Disfunción ovulatoria

La anovulación crónica suele asociarse a la presencia de amenorrea en un 50% y a oligomenorrea en un 30%, sin embargo puede coexistir con ciclos menstruales regulares. Se entiende por oligomenorrea un intervalo de aparición entre dos menstruaciones entre 36 y 90 días. El límite de 90 días es el máximo considerado para una oligomenorrea, de superar este plazo se considerará que se trata de un cuadro de amenorrea.

La mayoría de las pacientes que presentan anovulación crónica, aproximadamente 70%, consultan por algún grado de hirsutismo (47).

Aunque con frecuencia se observa un aumento en la LH con disminución de FSH llevando a una relación LH/FSH superior a 2, en la mayoría de los casos la historia clínica es lo suficientemente clara como para hacer el diagnóstico. Además se ha demostrado que hasta un 40% de las mujeres con síndrome de anovulación crónica tienen

una relación LH/FSH normal. Por estos motivos se considera que no es necesario medir en forma rutinaria la relación LH/FSH (41, 48).

Además de la infertilidad, los trastornos del ciclo y el hirsutismo, la anovulación crónica puede tener efectos importantes a largo plazo. La secreción continua y no opuesta de estrógenos puede conducir al cáncer de endometrio y de seno. Cuando hay hiperinsulinemia acompañando la anovulación aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes tipo 2 (30, 41).

La presencia de ciclos anovulatorios es particularmente frecuente en las niñas con una respuesta pronunciada de 17OHP al test de ACTH al momento de diagnóstico de la pubarquia precoz (30).

1.2.2 Hiperandrogenismo clínico o bioquímico

El hiperandrogenismo, definido como un estado de aumento de la producción androgénica y/o de la actividad androgénica en la mujer, constituye uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes, sobre todo durante el inicio de su etapa reproductiva.

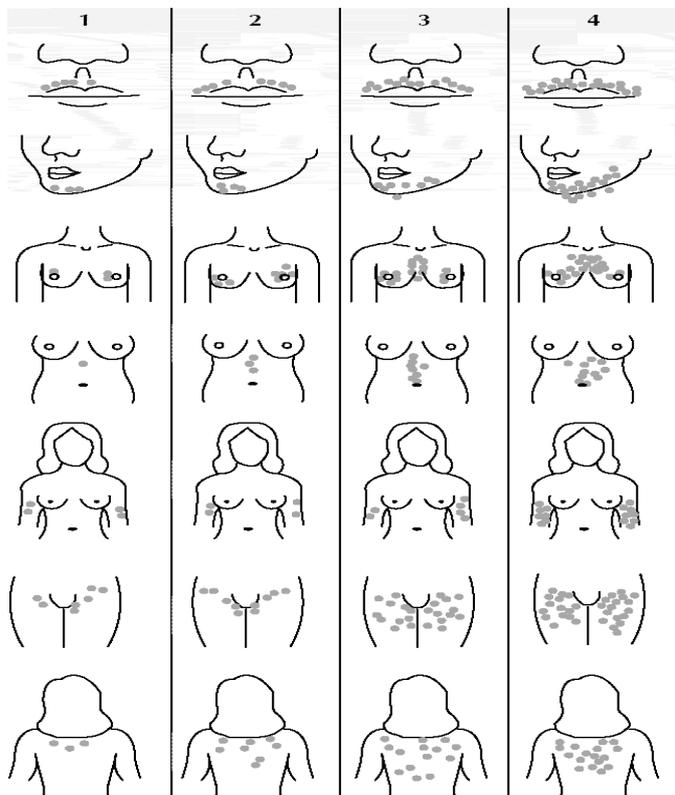
Este síndrome puede exteriorizarse a través de cambios cosméticos (hirsutismo, acné, seborrea y alopecia), alteraciones metabólicas (obesidad e insulino resistencia) y/o disfunción ovárica (alteraciones del ciclo menstrual, anovulación crónica y esterilidad) (49).

El hirsutismo se define clínicamente como el exceso de crecimiento de vello corporal en las zonas consideradas típicamente androgénicas: zona supralabial, mentón, mejillas, pabellones auriculares, tórax (zonas supraesternal y areolas mamarias), abdomen (línea alba), espalda, glúteos, y cara interna y anterior de los muslos. Ferriman y Gallwey, describieron un score para diagnosticar hirsutismo, puntuando la cantidad de vello en diferentes zonas del cuerpo, una

puntuación mayor a 8 en mujeres caucásicas se considera patológico (50).

Las manifestaciones cosméticas o periféricas del hiperandrogenismo son relativamente frecuentes, presentándose el hirsutismo en el 2-8% de la población femenina de origen caucásico o negro. El 80% de los hirsutismos, el 50% del acné post-puberal y el 50% de las alopecias androgénicas de la mujer, se asocian a aumento de los andrógenos circulantes, o sea, a una hiperandrogenemia (49).

SCORE DE FELLIMAN Y GALLWEY



El diagnóstico bioquímico se basa en el hallazgo de un aumento de las cifras de la testosterona total y/o del IAL, acompañado o no de aumento de AND y DHEAS

1.2.2.1. Testosterona

Es el andrógeno que sufre el mayor incremento en los tumores virilizantes del ovario (>200 ng/dl) y en algunos de origen suprarrenal. Es el principal andrógeno que causa hirsutismo en la mujer, no obstante puede ser normal en una mujer hirsuta o con HO por lo que se aconseja determinar siempre el IAL que equivale a la testosterona libre y por lo tanto biológicamente activa (47,48). No se mide directamente la testosterona libre ya que se considera que no hay suficiente fiabilidad en los reactivos utilizados.

1.2.2.2. SHBG

Permite sospechar resistencia insulínica cuando su concentración es baja y calcular el IAL y la testosterona libre de acuerdo a las siguientes fórmulas:

$$\text{IAL} = \text{Testosterona (nmol)} / \text{SHBG (nmol)} \times 100 \text{ (Valor normal } < 4.5)$$

(Para convertir la T de ng/ml a nmol/l debe multiplicarse el valor x 3.467)

1.2.2.3 Androstendiona

Es el principal precursor del estradiol y la testosterona, es producida por la suprarrenal, los testículos y los ovarios.

1.2.2.4 Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS).

Es el mejor marcador de hiperandrogenismo suprarrenal. Debe sospecharse tumor suprarrenal con valores mayores de 600 ug/dl. (47, 48)

1.2.2.5 Otras hormonas relacionadas

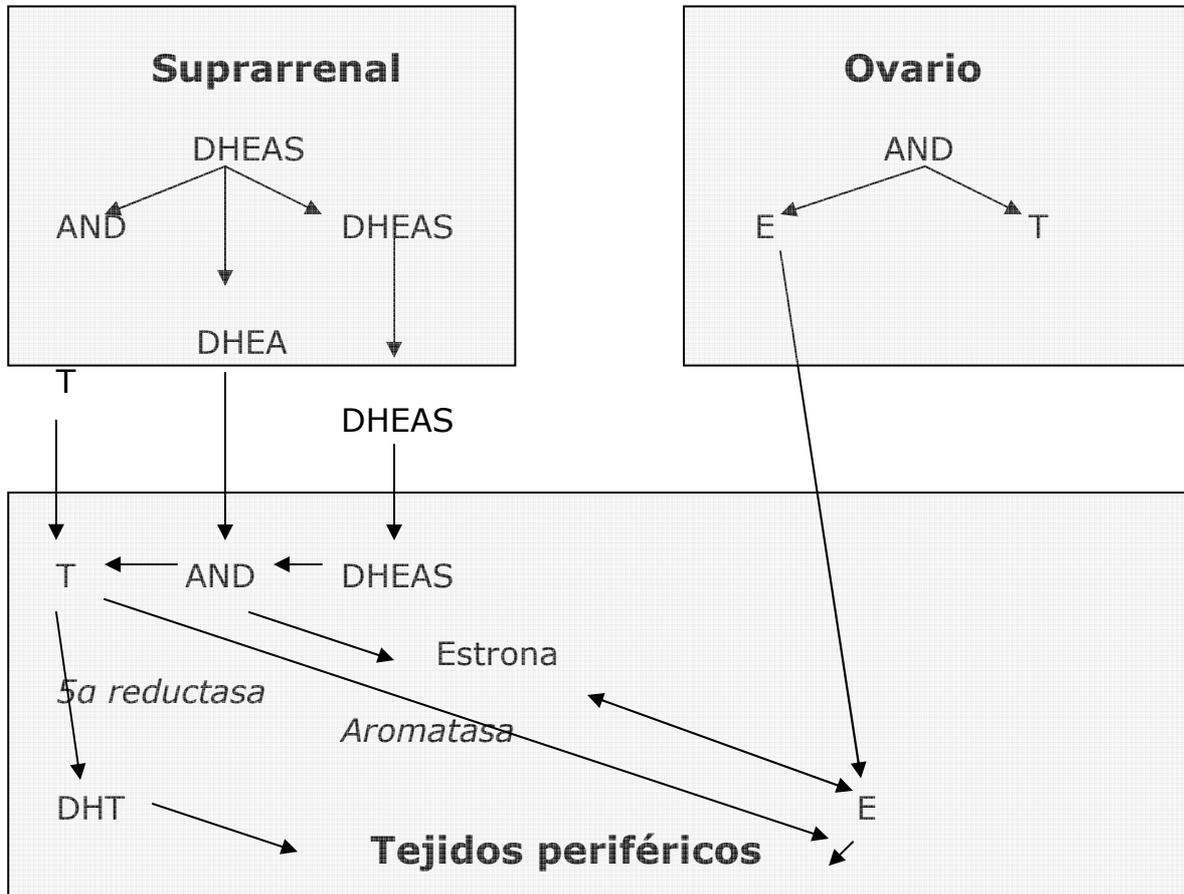
Antes de realizar el diagnóstico de HO es necesario descartar una HSC por medio de la medición de la 17OHP que es el metabolito de elección para descartar déficit de la enzima 21-hidroxilasa. Su valor normal en ayunas en fase folicular temprana del ciclo menstrual es \leq 200 ng/dl. Cifras entre 200 y 600 ng/dl hacen necesario efectuar un test de ACTH el cual consiste en la administración endovenosa de 0,25 ug de ACTH. Valores de 17-OHP superiores a 1000 ng/dl a los 60 minutos post ACTH hacen sospechar el diagnóstico, el cual debe confirmarse con el estudio genético (23,49).

En un 5 a 30% de los pacientes con HO puede presentarse una hiperprolactinemia moderada, generalmente es un 50% más alto del valor normal y suele ser transitoria, por lo que su persistencia amerita descartar otras causas de hiperprolactinemia (51).

VALORES NORMALES DE REFERENCIA (Laboratorio del Hospital Sant Joan de Déu)

TESTOSTERONA	< 86 ng/dl
AND	<315 ng/dl
DHEAS	< 409 ug/dl
SHBG	0,6-2,9 ug/dl
IAL	< 4,5

Esquema de la síntesis de andrógenos por el ovario y la glándula suprarrenal.



1.2.3 Morfología ovárica

La validez diagnóstica de la imagen de ovarios poliquísticos está muy cuestionada, una de las razones como se mencionó anteriormente, es que esta imagen puede estar presente hasta en un 20% de las mujeres "normales". En los criterios de Rotterdam es tomada en cuenta como criterio diagnóstico, sin embargo otros autores lo cuestionan (41, 47).

Para hacer diagnóstico de ovarios poliquísticos es importante valorar tanto el número de folículos como el volumen ovárico, siendo

diagnósticos la presencia de 12 o más folículos mayores de 2-9 mm y/o volumen ovárico > 10 cc (41).

1.3 PATOGENIA

Para entender la fisiopatología del HO, debe considerarse tanto la naturaleza de la disfunción intrínseca del ovario como las influencias externas que modifican el comportamiento de este (52).

No existe ningún factor que aisladamente sea responsable de este síndrome, aunque la disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y la hiperinsulinemia se han implicado como principales responsables (53).

Las mujeres con HO "clásico" tienen aumento de los niveles de andrógenos, incluso las que presentan pocos síntomas o son asintomáticas, tienen niveles de andrógenos más elevados que los de la población normal (52). Este hiperandrogenismo bioquímico parece ser secundario a una alteración en la regulación de la esteroidogénesis (54).

El ovario y la corteza suprarrenal comparten las mismas vías de esteroidogénesis, por lo que contribuyen por igual en las concentraciones plasmáticas de androstendiona y testosterona en una mujer premenopáusicas. Las enzimas utilizadas para la conversión de colesterol en androstendiona, son similares en ambas glándulas y están regidas por la LH en el ovario y por la ACTH en la suprarrenal (52).

Cierta concentración de andrógenos intraováricos es indispensable para el crecimiento normal de los folículos y para la síntesis de estradiol, sin embargo, cuando la síntesis de andrógenos excede las necesidades del folículo, se presenta un pobre crecimiento y una

posterior atresia de este. En un ovario normal, la LH estimula la secreción de andrógenos por las células de la teca y la androstendiona resultante es convertida en las células de la granulosa con ayuda de la aromatasa en estrógeno, este último proceso está modulado por la FSH. La modulación intraovárica de la síntesis de andrógenos por la LH, juega un papel regulador muy importante. Un sobre-estímulo con LH dependiendo del tiempo y la dosis, hace que disminuyan los receptores de LH, reduce la actividad de la 17,20 liasa y la 17-hidroxilasa (55).

Factores autocrinos, paracrinos y hormonales modulan la función de las células de la teca y de la granulosa, en relación a la producción de andrógenos. Niveles altos de estrógenos y andrógenos inhiben la secreción de LH y por lo tanto su propia producción, mientras que la IGF-1 y la insulina estimulan la producción de LH y por lo tanto la producción de andrógenos. Otros factores estimulantes de la síntesis de andrógenos son las prostaglandinas y la angiotensina y factores inhibidores son el CRF, factor transformador del crecimiento beta, factor de crecimiento epidérmico, TNF y citoquinas (52).

Se cree que el exceso de andrógenos en mujeres con HO podría deberse a una combinación e interacción de:

- ❖ Factores genéticos
- ❖ Insulino resistencia- hiperinsulinismo
- ❖ Alteraciones en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal:
 - Alteración en los pulsos de GnRH
 - Elevación de los niveles de LH en relación a los de FSH
- ❖ Disfunción ovárica: alteración de las células de la teca.

1.3.1 FACTORES GENÉTICOS

La alta prevalencia de HO en la población y el amplio espectro de expresión fenotípica pueden explicarse por la interacción de varios genes junto con factores ambientales. El carácter hereditario del HO se ha deducido de varios estudios con diferentes grupos de población (grupos étnicos, gemelos y familias con HO). Aunque existe evidencia de enfermedad en familiares de primer grado de mujeres diagnosticadas de HO, hasta el 50% de las hermanas de mujeres con HO presentan valores altos de testosterona sérica, no se ha encontrado un patrón hereditario particular que pueda explicar dicha relación (56,57).

Se ha sugerido la importancia de mutaciones y/o polimorfismo de varios genes, sin embargo aun no se ha demostrado su papel específico (58).

Existe un especial interés en los genes que codifican proteínas relacionadas con la síntesis de andrógenos y con la síntesis y acción de la insulina. Teniendo en cuenta la relación entre insulino-resistencia e inflamación crónica y los marcadores de inflamación relacionados con el HO, estudios recientes han centrado su atención en la participación de genotipos pro-inflamatorios en la patogénesis del HO (59).

El carácter hereditario del HO se considera un complejo modelo en el que variantes genómicas de predisposición y otras de protección interactúan con factores ambientales como la obesidad y la vida sedentaria que dan a lugar a un fenotipo clásico de HO (59).

Son muchos los genes que se han visto implicados, lo cual aumenta la posibilidad de que existan múltiples componentes genéticos y por tanto de que se trate de una entidad poligénica (60).

Se puede concluir que actualmente el HO se considera un rasgo poligénico que resulta de la interacción de factores ambientales y variaciones genómicas durante la vida prenatal y postnatal que están aun por aclarar y definir (56).

En la siguiente tabla se exponen los genes implicados hasta el momento (59, 60).

GENES CANDIDATOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL HO

Genes implicados en la esteroidogénesis

- CYP11 α
- CYP17
- CYP21
- CYP19 (aromatasa)

Genes implicados en los efectos de las hormonas esteroideas

- Gen del receptor de andrógenos
- Gen de la SHBG

Genes implicados en la regulación de la liberación y acción de las gonadotropinas

- Gen de la LH
- Gen del receptor de la LH
- Gen de la Follistatina
- Gen del receptor de la dopamina

Genes implicados en la secreción y acción de la insulina

- Número variable de repeticiones en tandem del gen de insulina
- Gen del receptor de insulina (cromosoma 19q13.2)
- Proteínas sustrato del receptor de insulina (IRS-1 y IRS-2)
- Calpaina 10
- Gen del IGF-1

Genes implicados en el metabolismo del tejido adiposo

- Gen de la leptina
- Gen del receptor de la leptina
- Receptor y activador del proliferador de peroxisoma
- Gen SORBS1

Genes implicados en la inflamación crónica

- Inhibidor del plasminógeno 1 activado
- Gen del TNF α
- Gen del receptor tipo 2 del TNF α
- Gen de la IL-6

1.3.2 HIPERINSULINISMO

La insulina interviene en forma directa e indirecta en la patogenia del hiperandrogenismo en mujeres con HO. Esta hormona actúa sinérgicamente con la LH para incrementar la producción de andrógenos en las células de la teca y a su vez presenta una acción directa sobre el ovario (53).

Al parecer la insulino resistencia en las pacientes con HO se debe a un defecto intrínseco por susceptibilidad genética de estas pacientes, ya que es independiente de la obesidad, los trastornos metabólicos y la distribución de la grasa a nivel corporal. Se cree que hay un defecto genético a nivel post-receptor que afecta la fosforilación del receptor de la insulina (53,61).

La insulina mediante múltiples mecanismos produce un aumento de los niveles de andrógenos. La insulino resistencia aumenta los valores séricos de insulina; la insulina se une a los receptores de IGF-1 y aumenta la producción de andrógenos por las células de la teca en respuesta a la estimulación por la LH. El hiperinsulinismo disminuye la síntesis de SHBG por el hígado, con lo que aumenta la testosterona libre y por consiguiente su acción a nivel periférico, además de esto, la insulina inhibe la secreción hepática de IGFBP-1 por lo que aumenta la biodisponibilidad de IGF-1 e IGF-2.

Además de todos estos mecanismos, el hiperinsulinismo, independiente de las gonadotropinas, produce un crecimiento patológico del ovario con una consecuente producción exagerada de andrógenos (62).

Uno de los mecanismos de aumento de la producción de andrógenos mediado por la insulina se explica por el aumento en la actividad enzimática de la citocromo P450c17 α , la cual participa en la síntesis de esteroides a nivel ovárico y suprarrenal. El aumento de andrógenos intraováricos es responsable de la anovulación y en

último término de la atresia folicular, la cual se caracteriza por la apoptosis de las células de la granulosa, y aumento del compartimiento estromal, el cual magnifica la acción de la LH y hace persistente la secreción de andrógenos (63-65).

Estudios realizados por Prelevic (66) defienden la importancia de la insulina como co-gonadotrofina, ya que cuando se suprime la secreción de esta por un análogo de la somatostatina, disminuye la concentración de LH y de andrógenos.

1.3.3 ALTERACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISOGONADAL

La frecuencia del estímulo hormonal hipotalámico (hormona liberadora de gonadotrofinas, GnRH) influye en parte en la relación LH/FSH.

Las mujeres con HO parecen tener mayor frecuencia de pulsos de LH y por ello es posible que la liberación de GnRH esté aumentada en estas pacientes, por mecanismos que no se comprenden aún con precisión (67). Sin embargo, la alteración podría obedecer a una anomalía intrínseca en el generador de pulsos en el hipotálamo o a la baja concentración de progesterona por los eventos ovulatorios infrecuentes.

Mientras que la LH regula la síntesis de andrógenos de las células de la teca, la FSH es responsable de regular la actividad aromatasa de las células de la granulosa y por lo tanto determina cuánto estrógeno se sintetiza a partir de los precursores androgénicos. Cuando hay predominio de concentración de LH sobre FSH, los ovarios sintetizan preferentemente andrógenos (67).

La inhibina, es un factor regulado por la FSH que es capaz de intervenir en la contra-regulación de la esteroidogénesis, las concentraciones de inhibina y AND plasmática están correlacionadas. Las mujeres que presentan HO tienen valores altos de inhibina B (68), lo cual podría ayudar a explicar las bajas concentraciones de FSH en comparación a las de LH en este grupo de pacientes. El hecho que la inhibina estimule la producción de andrógenos y los andrógenos la de inhibina, hace que se cree un círculo vicioso dentro del ovario, ocasionando a su vez una alteración en el crecimiento del folículo.

1.3.4 DISFUNCIÓN OVÁRICA: ALTERACIÓN EN LAS CÉLULAS DE LA TECA

Inicialmente se pensaba que el exceso de LH era la causa del hiperandrogenismo en las mujeres con HO, pero ahora se sabe que además de esto, existe una respuesta exagerada a las gonadotropinas por parte de las células de la teca, ya que las pacientes con HO presentan un mecanismo de feedback negativo insuficiente. Esta alteración en la contra-regulación ocasiona un aumento de la insulina y la IGF-1, lo que eleva a su vez la producción de andrógenos (69).

En las pacientes con HO se ha encontrado tanto en vivo como en vitro, una esteroidogénesis exagerada en las células de la teca y un exceso de estradiol en todos los estadios de maduración folicular. Todo esto se debe a la mayor actividad de la aromatasa por aumento de sustrato y a la mayor producción de estradiol y desarrollo de los folículos por la estimulación de la FSH (69). Se ha visto in vitro, que las células de la granulosa pierden la capacidad de responder a la FSH y producen poca cantidad de progesterona (70).

Algunos estudios han demostrado, que cuando se inyecta a una mujer con HO un agonista de la GnRH, presenta un aumento rápido de FSH y LH a niveles preovulatorios, y una exagerada producción de 17 OHP, con una elevación menos marcada de androstendiona, T, estrona y estradiol (55). Esta respuesta sugiere una alteración en la regulación de la secreción de andrógenos por el ovario. Desde los años 90, Rosenfield (54) ha propuesto la disfunción de la actividad de la P450c17 α como una de las causas de la sobreproducción de andrógenos por el ovario.

1.4 OTROS TRASTORNOS PRESENTES EN EL HIPERANDROGENISMO OVÁRICO

1.4.1 Depresión y baja autoestima

La presencia de problemas de salud mental como la depresión, la ansiedad, la inconformidad con la apariencia física, una percepción de baja calidad de vida y autoestima, inconformidad en las relaciones sexuales y de pareja han sido asociadas a la presencia de HO (71-73). En un estudio se comparó la presencia de depresión y baja aceptación de la imagen corporal en tres grupos de pacientes: un grupo de mujeres con HO, otro de mujeres con infertilidad no asociada a HO y por último mujeres sin HO ni infertilidad. Las mujeres con HO presentaban un score más alto para depresión y una mayor insatisfacción con su imagen corporal con una $p < 0.001$. La no aceptación de la imagen corporal estuvo fuertemente asociada a la depresión, aun en las pacientes con un peso adecuado (74).

1.4.2 Infertilidad y problemas durante el embarazo: abortos, preeclampsia y diabetes gestacional

Varios estudios refieren problemas obstétricos en pacientes con HO, comenzando con un menor índice de fertilidad, mayor predisposición a los abortos y durante el embarazo complicaciones como la diabetes gestacional, la preeclampsia y el nacimiento de hijos con bajo peso. Todas estas complicaciones están asociadas a la insulino resistencia, a la hiperandrogenemia y a la obesidad (75).

Con respecto a los problemas de fertilidad presentes en estas pacientes, existe un estudio en el que se plantea un aumento de la fertilidad en mujeres con HO al cabo de los años (76), se ha visto que el envejecimiento de los ovarios en estas mujeres ocasiona una normalización de los ciclos menstruales, lo cual influye en la fertilidad. Es probable que a medida que pasan los años y a mayor envejecimiento y menor actividad ovárica los síntomas de HO y su incidencia vayan disminuyendo.

Con respecto al embarazo, se sabe que la administración de agentes sensibilizantes de insulina (metformina), en el transcurso de este, se ha asociado a una reducción importante de los abortos tempranos. Un estudio realizado en mujeres con HO que tomaron metformina durante el embarazo y un grupo que no lo tomó, mostró una incidencia de abortos tempranos de un 11,6% en el grupo que tomó metformina comparado con un 36,3% en el grupo que no recibió tratamiento (77).

En un estudio de casos y controles se comparó la presencia de complicaciones del embarazo en mujeres con HO y en mujeres sanas a las que se les realizó reproducción asistida. La prevalencia de hipertensión en las mujeres con HO fue del 11,5%, mientras que en el grupo control fue del 0,3%, los valores más altos de tensión

arterial lo presentaron las mujeres que tenían hiperinsulinismo. La diabetes gestacional se presentó en un 7,7% de las mujeres con HO mientras que en el grupo control fue solo del 0,6% (78).

Otro estudio retrospectivo comparó las complicaciones del embarazo de mujeres con HO y mujeres sanas. Se encontró que el IMC de las pacientes con HO era significativamente mayor que en el grupo control. La nuliparidad fue más frecuente en el grupo de pacientes con HO. La prevalencia de diabetes gestacional fue del 20 % en el grupo de HO, mientras que en el grupo control fue del 8,9%.

El $IMC > 25$ fue el mayor predictor de diabetes gestacional mientras que el HO fue un factor de riesgo independiente.

El HO no fue un factor predictor de preeclampsia en estas pacientes mientras que si lo fue el antecedente de nuliparidad (75).

2. SÍNDROME METABÓLICO

Las consecuencias del HO exceden los efectos sobre el eje reproductivo ya que estas pacientes tienen significativamente más riesgo de presentar alteraciones metabólicas y cardiovasculares, similares a las que definen al SM (79). Este hallazgo no es sorprendente: de hecho tanto en el HO como en el SM hay resistencia a la insulina como una anomalía metabólica central. Por lo tanto, en opinión de los expertos, el HO podría considerarse una forma sexual específica del SM. Los factores de riesgo comunes incluyen la obesidad central, la hipertrigliceridemia, los niveles bajos de HDL, la hipertensión arterial, y el aumento de la glicemia en ayunas (43).

Aunque se ha encontrado una mayor prevalencia de SM en mujeres con HO que en la población sana, existe una variación substancial de dicha prevalencia dependiendo de la población de estudio y de los criterios utilizados para definir el síndrome metabólico (80-82).

2.1 DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

Reaven, en 1988, definió como SM o síndrome X el conjunto de factores de riesgo coronario que incluían intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión arterial y un perfil lipídico alterado (aumento de triglicéridos y un descenso de las lipoproteínas de alta densidad HDL). Posteriormente, se han agregado a este síndrome otras alteraciones, como la obesidad abdominal, disminución del tamaño de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) e incremento en las concentraciones de ácido úrico (84).

Se han utilizado diferentes términos para referirse a este síndrome: síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome dismetabólico cardiovascular, síndrome múltiple dismetabólico o, simplemente, SM.

Desde el año de 1998 se ha intentado definir los criterios diagnósticos de SM, la primera en lanzar una propuesta fue La Organización Mundial de la Salud (OMS) quien lo definió como una clasificación especial para personas con un alto potencial para desarrollar diabetes o alteración en el metabolismo de la glucosa (84, 85).

Posteriormente, en el año 2001, el NCEP (National Cholesterol Education Program) en el ATP III (Adult Treatment Panel III), lo definió restando importancia al riesgo de diabetes y dando más importancia al riesgo cardiovascular (84).

En las últimas clasificaciones se ha incorporado, como uno de los criterios diagnósticos, la obesidad abdominal. Este criterio es importante puesto que las personas que tienen un mayor depósito de grasa visceral presentan un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipemia (84).

La última clasificación del SM, fue elaborada en el año 2005 durante una conferencia organizada por el IDF (International Diabetes Federation definition of the metabolic síndrome) (86,87).

CRITERIOS PROPUESTOS POR LA OMS

***Presencia de 1 de los siguientes criterios:**

1. **Diabetes mellitus:** glicemia en ayunas > 126 mg/dl
glicemia 2h postprandial > 200 mg/dl

2. **Intolerancia a la glucosa:**

glicemia en ayunas <126 mg/dl o
glicemia 2h postprandial entre 140 - 200 mg/d

3. **Intolerancia a la glucosa en ayunas:**

glicemia en ayunas 110-126 mg/dl
glicemia 2h postprandial <140 mg/dl

4. **Insulino resistencia:** según los parámetros definidos para cada población

***Más 2 de los siguientes:**

1. Relación cintura-cadera > 0.85 en mujeres, IMC > 30 o ambos
2. Triglicéridos > 150 mg/dl
3. Colesterol HDL < 39 mg/dl en mujeres
4. Tensión arterial > 140/90 Mm. Hg.
5. Microalbuminuria: excreción urinaria de albúmina > 20 ug/min o índice albúmina-creatinina >30 mg/g

CRITERIOS PROPUESTOS POR EL ATP III

Al menos 3 de los siguientes criterios	
Factor de Riesgo	Niveles de corte
1. Circunferencia abdominal	Mujeres >88 cm.
2. Triglicéridos	> 150 mg/dl
3. C-HDL	< 50 mg/dl - Mujeres
4. Presión arterial	> 130/ 85 mm Hg
5. Glucosa en ayunas	> 110 mg/dl

CRITERIOS PROPUESTOS POR EL IDF

I. Debe estar presente:

Obesidad central: circunferencia abdominal > 80 cm en mujer Europea

II. Dos o más de los siguientes criterios:

1. **Triglicéridos > 150 mg/dl** o tratamiento específico para dislipemia

2. **Colesterol HDL < 50 mg/dl** en mujeres o tratamiento específico para dislipemia

3. **Tensión arterial > 130/85** o tratamiento por hipertensión

4. **Intolerancia a la glucosa en ayunas:** glicemia en ayunas > 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes tipo 2. Si existe una glicemia en ayunas >100mg/dl se recomienda test de tolerancia oral a la glucosa aunque no se incluya en los criterios diagnósticos.

Actualmente se debate sobre la utilidad clínica de hacer un diagnóstico de SM.

El objetivo de este diagnóstico es detectar individuos con riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, sin embargo existen personas que no cumplen todos los criterios de síndrome metabólico pero presentan mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular que otros individuos que si los tienen. Este podría ser el caso de un paciente que presenta diabetes mellitus tipo 2 e hipercolesterolemia pero no cumple ningún otro criterio, se podría decir que no hay riesgo de enfermedad cardiovascular?

Actualmente se sabe que es igual de importante tomar medidas en un paciente que cumpla 1 o 2 criterios como en el que cumpla 3 o 4, la tardanza en la toma de decisiones a raíz de un diagnóstico de SM inexistente pone en riesgo la salud de los pacientes (86).

2.2 PREVALENCIA

Existen varios estudios que demuestran que la prevalencia de SM es mayor en las mujeres en edad reproductiva que presentan HO, siendo aproximadamente del 33,5 al 43%, dependiendo de la población y la edad, en comparación a un 6 a 14% de la población femenina sana, y que además el SM en estas pacientes se presenta en etapas más tempranas de la vida (43, 80,84).

Un estudio realizado por el NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) sobre la prevalencia del SM en la población, definido según los criterios del ATP III, encontró que la prevalencia de SM aumentaba con la edad, siendo en adultos >20 años del 24%, en >50 años del 30%, y en ≥60 años del 40%. En mujeres entre los 20 y 29 años la prevalencia de SM fue del 6% y entre los 30 y 39 años del 14%. En este estudio la prevalencia de SM fue mayor en la población hispana y menor en blancos no-hispanos y en americanos descendientes de africanos (84).

La prevalencia de SM en adolescentes, según un estudio realizado por la NCEP (88) es del 4-8%.

Ehrmann (43), realizó un estudio multicéntrico donde se evaluó la prevalencia de SM en 368 mujeres entre los 18 y 41 años de edad con diagnóstico de HO. La prevalencia de SM fue del 33,4% y no hubo una diferencia significativa entre los diferentes grupos raciales, siendo del 34% en mujeres Caucásicas, 26% en Africo-Americanas, 31% en Hispanas, 50% en Asiáticas y 43% en mujeres con varios orígenes ancestrales. Un importante valor predictivo de SM en este grupo de pacientes fue la presencia de hiperinsulinismo y mayores índices de masa corporal. La prevalencia de SM en estas mujeres (18 a 41 años) con HO fue similar a la encontrada en mujeres entre los 50 y 60 años de edad, lo cual demuestra el inicio temprano de las manifestaciones de SM en mujeres con HO.

Otro estudio reciente realizado por Coviello (90) comparó la prevalencia de SM en 49 adolescentes con HO y 165 adolescentes sanas del estudio del NHANES III. Las adolescentes con HO presentaron una prevalencia de SM del 37% comparado con un 5% en la población sana. Es importante anotar que ninguna de las pacientes con HO e IMC normal presentó SM, mientras que el 11% de las que tenían sobrepeso y el 63% de las obesas presentaron SM. Se encontró además que el hiperandrogenismo, independiente del IMC y la insulino resistencia es un factor de riesgo para SM, ya que el riesgo de presentar SM aumentó 3.8 veces por cada cuartil que aumentó la testosterona libre.

En otro estudio realizado por Apridonidze (81), en 106 mujeres con HO, la prevalencia de SM fue del 43%. Al analizar la prevalencia de SM según la edad se encontró una prevalencia del 45% entre los 20 y 29 años en comparación a un 6% en la población sana y del 53%

entre los 30 y 39 en comparación al 14% en la población sana de igual edad. Esta alta prevalencia de SM en las mujeres con HO fue independiente del peso (80,81). La manifestación de SM más frecuente fue la presencia de valores bajos de colesterol HDL en el 68% de las pacientes, seguida por obesidad en el 67% e hipertensión arterial en el 45%. Los mayores predictores de SM en mujeres con HO fueron los niveles altos de testosterona y la SHBG baja (80).

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS COMUNES EN EL HIPERANDROGENISMO OVÁRICO Y EL SÍNDROME METABÓLICO.

3.1 TRASTORNOS DEL METABOLISMO GLUCÍDICO

El 30% al 40% de las pacientes con HO poseen intolerancia a la glucosa y hasta un 10% tiene diabetes tipo 2 al llegar a la cuarta década de la vida (91,92).

El diagnóstico de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 requiere de un test de tolerancia oral a la glucosa, en el cual se miden los valores de glucemia en ayunas y a las 2 horas de la ingesta de 75 gr de glucosa en mujeres adultas.

Los criterios diagnósticos utilizados son los de la Asociación Americana de Diabetes que se detallan a continuación.

Glicemia	Diabetes	Intolerancia a la glucosa	Hiperglicemia en ayunas
Ayunas	≥ 126 mg/dl	< 126 mg/dl	110-125 mg/dl
2 h postprandial	≥ 200 mg/dl	140 a 199 mg/dl	<140 mg/dl

Estudios realizados por Dunaif (93, 94) revelaron que las mujeres con HO tienen mayor resistencia a la insulina que las pacientes con semejante índice de masa corporal, masa grasa y distribución de

grasa corporal. Parece existir un defecto en la señalización vía insulina en la célula adiposa y en el músculo esquelético, blancos primarios de la acción de la insulina (95, 96). Sin embargo, la resistencia a la insulina por sí misma no explica la predisposición y la aparición de diabetes tipo 2 en pacientes con HO. En pacientes con tolerancia normal a la glucosa, la secreción de insulina es por definición suficiente para compensar la insulino resistencia; cuando las células beta del páncreas no son capaces de mantener una compensación, la tolerancia comienza a deteriorarse (95,96). La mayoría de las pacientes con HO compensan correctamente su insulino resistencia, sin embargo aquellas con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 (97), presentan una respuesta pancreática insuficiente a la ingesta de alimentos o a la sobrecarga de glucosa (97-98). Antes de presentarse una franca intolerancia a la glucosa, las alteraciones en la secreción de insulina permanecen latentes hasta que una situación de estrés como el embarazo o la administración de glucocorticoides o incluso la evolución natural de la enfermedad empeoran la insulino resistencia y lleva a una diabetes gestacional o a una intolerancia a la glucosa.

En una curva normal de tolerancia oral a la glucosa se observan insulinas basales menores de 12,5 mU/L, con insulinas a los 90 minutos inferiores a 100 mU/L y a los 120 minutos inferiores a 55 mU/L, los valores más altos de insulina se alcanzan dentro de la primera hora de la prueba. Cuando existe fallo inicial en la célula β se observa una insulina basal elevada y una respuesta retrasada y exagerada de la insulina durante la curva. Cuando ya existe intolerancia a la glucosa (glicemia a las 2 horas de la prueba entre 140 y 200 mg/dl) los valores de insulina disminuyen ya que al empeorar el fallo de la célula β se presenta una descarga insulínica pobre en presencia de una importante resistencia insulínica (99).

En los últimos 20 años, el clamp euglicémico hiperinsulinémico ha sido el "Gold Standard" para la determinación de insulino resistencia, mediante la cuantificación de glucosa metabolizada por los tejidos periféricos durante la estimulación con insulina. No obstante, el clamp cuenta con algunas desventajas ya que involucra instrumental sofisticado y adiestramiento especial, es una técnica laboriosa, cara e invasiva pues requiere acceso endovenoso continuo para la infusión de glucosa e insulina y para la toma de muestras (100-103), lo que lo hace sólo aplicable en el contexto de la investigación científica.

Durante las dos últimas décadas han sido propuestos varios métodos alternativos: las pruebas de modelo mínimo, particularmente la prueba de tolerancia oral a la glucosa y la intravenosa, que requieren la administración únicamente de glucosa, no requieren acceso intravenoso continuo, pero sí de varias punciones venosas y de una disponibilidad de tiempo de 2-4 horas.

Los modelos homeostáticos requieren de una única punción para toma de muestra en estado de ayunas, lo cual es particularmente atractivo tanto para el paciente como para el clínico (101) y se realizan en base a la medición de insulina y glucosa en ayunas y al uso de fórmulas matemáticas. Algunos de estos son la relación insulina/glucosa en ayunas, Homeostasis model assessment (HOMA), Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) (100). Matthews y colaboradores, presentaron el modelo matemático HOMA IR, $(\text{insulina ayunas} \times \text{glucosa ayunas}) / 405$, expresada la insulina en uU/ml y la glucosa en mg/dl (405 debe ser reemplazado por 22,5 cuando la glucosa es expresada en mmol/L). Este modelo permite realizar estimaciones de resistencia insulínica mediante las concentraciones de glucosa y la insulina plasmática en ayunas (103). En los últimos años este método ha sido ampliamente utilizado en estudios clínicos por su simplicidad y bajo costo. Se ha descrito una relación directa entre el grado de insulino resistencia y el valor de

HOMA, el cual se incrementa en aquellos pacientes con sensibilidad a la insulina disminuida (101). Esto ha sido demostrado en distintas entidades clínicas que cursan con insulino resistencia, como la DM tipo 2, la intolerancia a la glucosa, el síndrome metabólico, entre otros (104).

Los datos objetivos para determinar insulino resistencia en mujeres utilizados en este estudio son (104):

1. Insulinemia en ayunas >18 mU/L

2. Índice HOMA $> 3,1$ (Homeostasis model assessment), se calcula según la fórmula de Matthews:

Insulina (uUI/ml) x glucosa (mmol/l) / 22,5.

Los niveles de HOMA utilizados en nuestra población son el resultado de un estudio realizado en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, España, por el Dr Escobar-Morreale en el 2005, donde se compararon los niveles de HOMA de 103 mujeres con hiperandrogenismo ovárico con un grupo control de 48 mujeres sanas con edad 31 ± 8 años y un IMC $27,9 \pm 7,5$ Kg/m². Las pacientes se clasificaron como pacientes con sensibilidad normal a la insulina HOMA $< 3,1$ y pacientes con insulino resistencia HOMA $>3,1$. El punto de corte de 3,1 se estableció por la media de +2DS del grupo control de mujeres sanas no obesas (n=21) (105)

3.2 DISLIPEMIA

La hipertrigliceridemia, la elevación en los niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL) asociadas al descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) contribuyen al mayor riesgo de enfermedad vascular en pacientes con HO (106); la resistencia a la

insulina y el hiperandrogenismo son factores determinantes en el perfil lipídico aterogénico.

La testosterona disminuye la actividad de la lipoproteinlipasa en las células adiposas abdominales y la resistencia a la insulina afecta la capacidad de la insulina para ejercer su acción antilipolítica (107-109).

Las partículas densas de LDL oxidadas provocan disfunción endotelial, disminuyen la captación de L-arginina por las plaquetas y reducen la expresión de óxido nítrico-sintetasa, aumentan la expresión de moléculas de adhesión endotelial, la agregación y adhesión plaquetaria, además de la vasoconstricción. Toda esta cascada de reacciones estimula la inflamación vascular y la ruptura de la placa a través del aumento de metaloproteinasas, llevando a una placa de ateroma inestable. La hipercolesterolemia interfiere en la producción del factor de relajación derivado del endotelial (EDRF) u óxido nítrico (108,110).

En un estudio epidemiológico de Framingham sobre el síndrome metabólico (110), se observó la existencia de un aumento en las partículas pequeñas de LDL en personas con diagnóstico de síndrome metabólico, este aumento se correlacionó con un mayor índice de eventos cardiovasculares.

Las formas genéticas de hipertrigliceridemia y la disbetalipoproteinemia familiar también predisponen a enfermedad coronaria prematura, implicando el fuerte potencial aterogénico de los remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

La hipertrigliceridemia además induce un estado pro-coagulante elevando el riesgo de enfermedad coronaria (111).

La disminución aislada de HDL per se promueve la aterogénesis. Se ha visto enfermedad coronaria prematura en pacientes con cierta deficiencia congénita de HDL (112).

3.3 OBESIDAD Y ADIPOSIDAD CENTRAL

La causa del sobrepeso u obesidad en el HO sigue sin conocerse pero la alteración está presente en alrededor del 30% de las pacientes (48).

La mayor adiposidad, fundamentalmente el incremento del tejido adiposo visceral que se refleja como un aumento de la circunferencia de cintura a más de 80 cm en la mujer, se asocia con hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipemia. Se ha visto además que el aumento en los marcadores de inflamación crónica y la insulino resistencia se asocian con el aumento de la grasa troncular más que con el grado de HO (113).

La reducción de la resistencia a la insulina, por disminución de peso o farmacológicamente, atenúa (pero no necesariamente normaliza) muchas de las alteraciones metabólicas del HO (52). En un estudio en el que se valoró el efecto de la liposucción en la insulino resistencia y en la disminución de factores de riesgo cardiovasculares en un grupo de mujeres obesas, se encontró que a las 10 a 12 semanas de la intervención ninguno de estos factores había mejorado en forma significativa (114).

Las mujeres con HO sean obesas o delgadas presentan una distribución androide de la grasa, siendo mayor la grasa a nivel abdominal, lo cual las hace más propensas a sufrir problemas cardiovasculares. Un estudio que comparó mujeres obesas con HO y mujeres obesas sanas encontró que las mujeres con HO presentan mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como dislipemia e insulino resistencia (115). Otro estudio comparó mujeres delgadas con HO y mujeres delgadas sanas encontrando que las mujeres con HO presentan una distribución androide de la grasa y una mayor masa grasa principalmente abdominal y una menor masa muscular que los controles sanos (116).

Se piensa que un posible mecanismo por el cual la composición corporal afecta la salud cardiovascular es la asociación entre el aumento de grasa visceral y la aterosclerosis y el endurecimiento del endotelio vascular, por otro lado, se sabe que la masa muscular y la masa grasa periférica dan un grado de protección cardiovascular, mientras que la grasa troncular es lesiva para el endotelio vascular (117).

3.4 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La medición del grosor entre la capa íntima y la media de la arteria carótida (IMT= íntima-media thickness) mediante ultrasonografía se considera un marcador fiable y fácil de predicción y progresión de enfermedad cardiovascular en pacientes de mediana y mayor edad. El IMT tiene una buena correlación con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como la mayor edad, la obesidad, la dislipemia, la insulino resistencia y el hiperandrogenismo (118,119).

El HO, se ha asociado a un mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular de inicio temprano, ya que se presentan con frecuencia todos o algunos de los factores de riesgo asociados a dicha enfermedad (perfil lipídico aterogénico, hipertensión arterial, insulino-resistencia y obesidad) (120,121).

Un estudio realizado por Vryonidou (122), compara el IMT de un grupo de 75 mujeres entre los 17 y 35 años de edad con diagnóstico de HO con el IMT de 55 mujeres sanas de similar IMC y edad. La media de la IMT carotídea fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con HO (0.58 mm [0.42-0.80] vs 0.47 mm [0.38-0.63]). En este estudio la presencia de HO, la edad, el IMC, y la historia familiar de enfermedad coronaria fueron predictores fuertemente positivos del IMT carotídeo, mientras que los niveles altos de DHEAS,

SHBG y colesterol HDL fueron predictores negativos, por lo que se concluye que el fenotipo hiperandrogénico de estas pacientes podría atenuar las consecuencias del fenotipo dismetabólico presente en el endotelio vascular.

Otro estudio en el cual se comparó el IMT de mujeres con HO e IMC normal, en ausencia de dislipemia e hipertensión arterial, con el de un grupo control de mujeres sanas, demostró un mayor engrosamiento de la íntima carotídea de las pacientes con HO en relación al grupo control ($0.53 \pm 0.09\text{mm}$ Vs $0.39 \pm 0.08\text{mm}$ respectivamente), las pacientes con HO presentaron valores de ET-1 significativamente mayores que el grupo control. Existen estudios que demuestran que la hiperinsulinemia es un predictor de enfermedad coronaria y que la insulino resistencia estimula la secreción de ET-1 tanto in vivo como in vitro (123).

Varios estudios concluyen que a parte de la edad y el IMC, los cuales son importantes predictores del IMT, la hipercolesterolemia, la hipertensión y la hiperglicemia se asocian a valores altos de IMT (124).

La insulino resistencia juega un papel importante en el daño endotelial, se cree que a través de la alteración de las vías de señal celular comunes a la acción de la insulina y a la producción de óxido nítrico o por medio de otros mecanismos como el aumento del estrés oxidativo, el aumento de ET-1, la sobrestimulación del sistema renina-angiotensina y una excesiva secreción de hormonas y citoquinas por el tejido adiposo. Un estudio realizado en mujeres jóvenes (22.8 ± 2.5 años) con HO, IMC normal y ausencia de hipertensión arterial y dislipemia demostró que al dar tratamiento con metformina en dosis de 850 mg/día durante 6 meses el IMT disminuía significativamente (valor inicial de IMT= 0.53 ± 0.09 ; valor

a los 6 meses 0.40 ± 0.07). El mecanismo por el cual la metformina mejora la función endotelial no está claro sin embargo la disminución del efecto de los andrógenos circulantes y la reducción de la insulino resistencia son componentes importantes de este efecto beneficioso (125).

3.5 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Existe controversia sobre la existencia de una mayor prevalencia de hipertensión arterial en mujeres con HO en comparación con mujeres sin dicho antecedente. Un estudio publicado en 1993 comparó la tensión arterial y el grosor del ventrículo izquierdo de mujeres con HO y mujeres sanas y no encontró diferencia significativa en ninguno de estos parámetros pese a la insulino resistencia encontrada en las pacientes con HO (126). En 1996 se publicó otro estudio (127) en el que se comparó la tensión arterial medida en 24 horas de mujeres con HO y mujeres sanas, las mujeres con HO presentaron mayor labilidad de la tensión arterial que las pacientes sanas, lo cual se interpretó como un estado pre-hipertensivo.

En un estudio de prevalencia de síndrome metabólico en mujeres con HO (43) se encontró una prevalencia de hipertensión arterial sistólica del 21%, dada por valores de tensión sistólica > 130 mm Hg. Estos valores altos de tensión arterial se correlacionaron con la presencia de insulino resistencia e hiperinsulinismo.

Las terapias que disminuyen los niveles de insulina parecen mejorar la funcionalidad del endotelio en pacientes con HO, lo que hace pensar en el hiperinsulinismo como factor desencadenante (128).

En las pacientes con HO se ha descrito una mayor predisposición a la enfermedad macrovascular, trombosis y calcificación de coronarias detectada por tomografía con emisión de electrones (120,129). En este grupo de pacientes se ha visto valores elevados del inhibidor del

activador del plasminógeno tipo 1, se piensa que dicha elevación contribuye al mayor riesgo de enfermedad coronaria (130), de hecho, se vio que la concentración de este marcador puede exceder, incluso, a la que se observa en pacientes con diabetes tipo 2.

Lo que se sabe con mayor claridad es que las mujeres con HO al estar embarazadas presentan una alteración en la adaptación vascular que es más pronunciada en el tercer trimestre del embarazo (131), además la incidencia de hipertensión arterial es mayor a la encontrada en población sana (11,5% Vs 0,3% respectivamente) (78).

3.6 MARCADORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR:

Las mujeres con HO presentan valores elevados de marcadores de inflamación y de activación endotelial lo cual podría en parte explicar el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 (132)

A continuación se enumeran algunos de los marcadores de riesgo implicados hasta el momento en el SM y el HO, aunque se describen en varios grupos es importante anotar que se relacionan entre sí para causar alteraciones a nivel metabólico.

MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ADIPOCITOQUINAS

REACTANTES DE FASE AGUDA

- Leucocitosis, cociente N/L elevado
- PCR ultrasensible

ADIPOCITOQUINAS

- Adiponectina
- Leptina
- Visfatina
- Resistina
- TNF α
- IL-6

MEDIADORES DE LA COAGULACIÓN

- ET-1
- PAI-1

OTRAS HORMONAS IMPLICADAS

- Ghrelina

3.6.1 Reactantes de fase aguda

Las proteínas de fase aguda son producidas en momentos de estrés por el hepatocito en respuesta a la estimulación de las citoquinas, una de estas es la PCR.

Reacciones de fase aguda como la leucocitosis y el aumento de PCR se han visto implicadas en procesos de inflamación crónica asociados a la obesidad y al síndrome metabólico.

Las pacientes con HO e hiperinsulinismo presentan un estado de bajo grado de inflamación el cual se manifiesta por una leucocitosis a expensas de los neutrófilos, lo cual aumenta el cociente N/L (133). Se ha visto que el tratamiento con metformina o la combinación de metformina y flutamida disminuyen la neutrofilia en estas pacientes, mientras que la monoterapia con anticonceptivos potencia esta leucocitosis.

En un estudio (134) se encontraron valores de PCR ultrasensible significativamente más altos en pacientes con HO que en un grupo control de mujeres sanas, un hallazgo importante es que el valor de PCR fue directamente proporcional al IMC.

3.6.2 Adipocitoquinas

Las adipocitoquinas son hormonas peptídicas secretadas por el adipocito y sirven como mediadores solubles en la interacción entre el tejido adiposo, la inflamación y la inmunidad (135).

La obesidad abdominal, principalmente la visceral, esta asociada a un cambio en la secreción de adipocitoquinas, la producción de éstas interviene en la sensibilidad a la insulina y es un importante predictor de síndrome metabólico (136). La adiponectina es la más abundante y la única implicada en la contra regulación de la obesidad. Varios estudios han demostrado que niveles altos de adiponectina previenen la insulino resistencia y la diabetes mellitus tipo 2 (137,138), mientras que niveles bajos de ésta se asocian a obesidad visceral, insulino resistencia, hígado graso, aterosclerosis y DM tipo 2 (139). La leptina, considerada un producto del gen de la obesidad (ob), desempeña un importante papel en la regulación del peso corporal, posiblemente a través de vías neuroendocrinas e interviene en la reproducción.

La leptina circula unida a un receptor soluble (sOB-R) o libre, sin embargo solo su forma libre es biológicamente activa.

Los niveles de leptina total y libres se encuentran aumentados en mujeres obesas, siendo sus valores directamente proporcionales al IMC (140).

La visfatina, otra de las adipocitoquinas secretadas por la grasa visceral, tiene la capacidad de unirse al receptor de insulina pero en un sitio diferente a la insulina, por lo que no compite con ella (139). Se ha visto que la visfatina se encuentra elevada cuando existe deterioro de las células beta del páncreas, lo que la asocia a la DM tipo 2 (140).

La resistina se ha visto implicada en la patogénesis de la obesidad asociada a insulino resistencia y a DM tipo 2 en ratones, el papel que desempeña en humanos aun está por aclarar, lo que si se sabe es que tiene propiedades proinflamatorias e interviene en la homeostasis del endotelio vascular (139).

La obesidad se asocia a una respuesta inflamatoria crónica, la cual se caracteriza por una producción exagerada de reactantes de fase aguda, como los ya mencionados, y por la activación de otras vías pro-inflamatorias. El tejido adiposo de los obesos contiene gran número de macrófagos, los cuales son los principales productores de TNF α , otra de las citoquinas que produce es la IL-6, aunque los adipocitos contribuyen con una tercera parte de su producción total. Los macrófagos activados, junto con los adipocitos y otras células presentes en el tejido adiposo son los responsables de que se perpetúe un ciclo vicioso de reclutamiento de macrófagos y de producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF α y la IL-6, los cuales se encuentran elevados en personas con insulino resistencia y

obesidad y se consideran predictores de DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular (139).

3.6.3 Mediadores de la coagulación

La ET-1 y el PAI-1, ambos presentes en el endotelio vascular y con un papel importante en la coagulación, se han visto implicados en la fisiopatología de la obesidad e insulino resistencia.

En un estudio realizado por Diammanti-Kandarakis (132) se compararon los valores de ET-1 y PCR ultrasensible en 25 mujeres con diagnóstico de HO y un grupo control de 25 mujeres sanas de edades similares. Se encontraron valores significativamente mayores de ET-1 y PCR ultrasensible en las mujeres con HO. Los valores de ET-1 presentaron correlación positiva con los niveles de andrógenos y negativa con los de SHBG.

El PAI-1 se ha correlacionado directamente con la grasa visceral medida por tomografía computarizada, a mayor proporción de grasa, mayores son los niveles del PAI-1.

El PAI-1 circulante, liberado del acumulo de grasa visceral, juega un papel importante en el desarrollo de enfermedad trombótica como la aterosclerosis que es una de las consecuencias del síndrome metabólico (132).

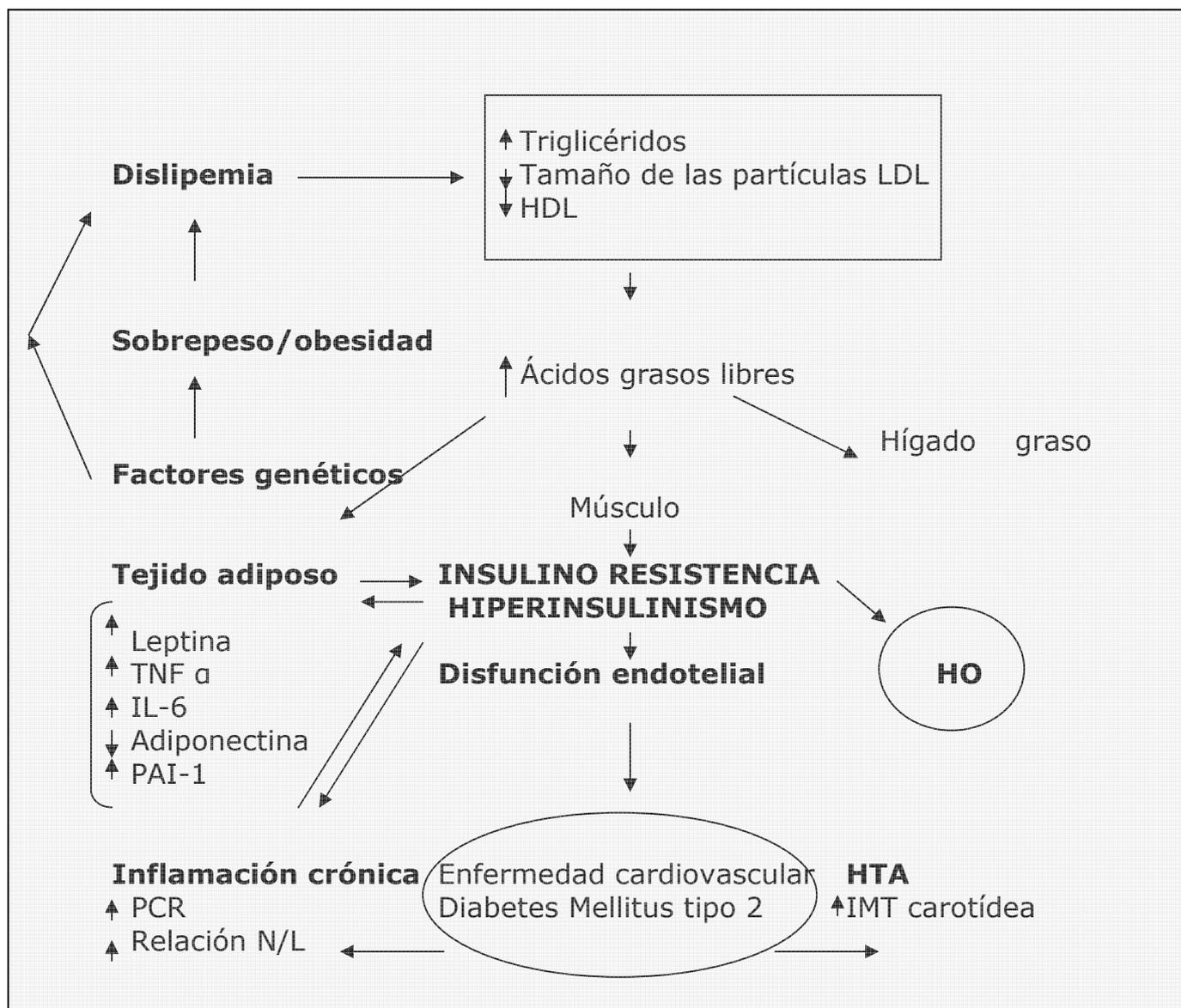
3.6.4 Otras hormonas implicadas

La ghrelina es una hormona peptídica expresada en las células beta del páncreas, cumple una importante función en el balance energético, en la ingesta de alimentos y en la regulación del peso corporal (142). Valores bajos de ghrelina se han encontrado en

pacientes obesos, en insulino resistencia y en diabetes tipo 2 (143, 144).

Varios estudios demuestran valores más bajos de adiponectina y ghrelina en pacientes con HO que en grupos control de mujeres sanas (145-147), se ha encontrado además una importante correlación entre los niveles de ambas hormonas y los de andrógenos, lo cual reafirma la relación entre el hiperandrogenismo y el riesgo de síndrome metabólico (147,148).

MARCADORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR



4. TRATAMIENTO DEL HIPERANDROGENISMO OVÁRICO Y DEL SÍNDROME METABÓLICO

Hasta hace unos años, el tratamiento de elección del HO ha sido la administración de ACO, constituidos por diferentes asociaciones de estroprogestágenos. Hoy en día y gracias a numerosos estudios, los sensibilizantes de insulina y específicamente la metformina, han pasado a ser el pilar fundamental del tratamiento del HO. Se ha

comprobado el papel que desempeña la metformina en la normalización de los niveles de andrógenos y de otras alteraciones que acompañan al HO como el hiperinsulinismo, la dislipemia, la adiposidad central, y de otros marcadores de riesgo cardiovascular y de DM tipo 2, como las adipocitoquinas (IL-6 y adiponectina) y la PCR.

Al tratamiento con metformina se ha asociado un antiandrógeno (flutamida) a dosis bajas, este tratamiento combinado ha demostrado ser más eficaz que la monoterapia con metformina o con flutamida en la corrección del hiperandrogenismo y de la disfunción ovulatoria, y en la normalización de los marcadores de riesgo cardiovascular: hiperinsulinismo, dislipidemia, exceso de adiposidad central, perfil de adipocitoquinas, y neutrofilia. En pacientes con riesgo de embarazo, los antiandrógenos están contraindicados, por lo que es necesaria la utilización de ACO como método de protección (149).

4.1 Sensibilizantes de insulina

La biguanida y las tiazolidinedionas –pioglitazona y rosiglitazona– son fármacos sensibilizantes de la insulina utilizados para reducir la insulino resistencia.

La metformina es una biguanida comúnmente utilizada en el manejo de pacientes con DM tipo 2 no insulino dependiente, capaz de aumentar la sensibilidad insulínica, normalizando las glicemias sin riesgo de hipoglicemia. Su mecanismo de acción es multifactorial, principalmente lo ejerce a nivel hepático donde disminuye la gluconeogénesis o producción basal de glucosa. En la periferia estimula la captación de glucosa por parte del músculo y el tejido graso. No está claro si su efecto periférico deriva de mejorar

directamente la actividad post-receptor o tras incrementar el metabolismo no oxidativo de la glucosa (150,151).

Si bien es probable que la metformina influya directamente sobre la síntesis ovárica de esteroides (152,153), este efecto no parece ser el principal responsable de la atenuación de la producción de andrógenos por el ovario en mujeres con HO. En cambio, es más probable que la supresión de la salida de glucosa hepática mediada por insulina, disminuya los valores de insulina plasmática, lo cual lleve a una reducción de la producción de andrógenos por las células de la teca (153).

La metformina es el sensibilizante de la insulina más usado en adolescentes y mujeres jóvenes con HO; reduce los niveles de insulina, disminuye los niveles de andrógenos circulantes, mejora la dislipemia, y restablece la ciclicidad menstrual y la función ovulatoria. La metformina inhibe la producción de glucosa hepática y aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. *In vitro*, estimula la actividad tirosin quinasa de la subunidad beta del receptor de insulina y tiene un efecto inhibitor directo sobre la esteroidogénesis ovárica. El efecto secundario más frecuente son las alteraciones gastrointestinales, específicamente diarrea y dolor abdominal. Estas alteraciones son en general transitorias y pueden obviarse si el tratamiento se instaura de manera gradual (154).

En un meta-análisis de 13 estudios en los cuales se administró metformina a 543 pacientes con HO (154) se encontró que la tasa de ovulación de las mujeres que tomaron metformina fue significativamente mayor que las que tomaron placebo (3,88 con un intervalo de confianza del 95%). Las pacientes que tomaron metformina y clomifeno presentaron una tasa de ovulación aun mayor (4,41). Asimismo las pacientes que tomaron metformina

presentaron disminución de los niveles de insulina en ayunas, de la tensión arterial y de los niveles del colesterol LDL. Finalmente la incidencia de abortos espontáneos y diabetes gestacional fue menor en las pacientes que tomaron metformina (155) en relación a las que tomaron placebo.

De las tiazolidinedionas se utilizan la rosiglitazona y pioglitazona, ya que la troglitazona se retiró del mercado por causar alteración hepática (156). Estos sensibilizantes de insulina se usan al igual que la metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Este grupo de fármacos aumenta la sensibilidad insulínica en el músculo y tejido adiposo, acción que alcanza su máximo a las 12 semanas. Aumenta la utilización de glucosa y disminuye la producción de glucosa hepática. Actúa estimulando receptores paroxisomales conocidos como PPAR-gama. Son ligandos que al ser activados, responden con alteración del DNA, generando alteraciones en la transcripción de diversos genes que regulan el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Su efecto más prominente es incrementar la captación de glucosa estimulada por insulina a nivel de células musculares esqueléticas. De esta forma estos medicamentos disminuyen la resistencia insulínica a nivel tisular periférico. También se describe que disminuyen la producción hepática de glucosa en altas dosis. Este fármaco, al igual que la metformina interviene directamente en la síntesis de andrógenos ováricos, aunque todo parece indicar que la reducción en los niveles de insulina es la responsable directa de la disminución de los andrógenos circulantes (157,158).

Estudios recientes con pioglitazona y rosiglitazona han demostrado su utilidad en disminuir los valores de insulina y andrógenos en pacientes obesas con HO, además aumentan el número de ovulaciones, lo cual mejora la fertilidad (156, 159, 160).

Aun se requieren estudios a largo plazo para valorar beneficios y riesgos que conlleva el tratamiento durante un tiempo prolongado antes de considerar a las glitazonas como medicación de primera línea.

Se ha visto que pacientes con HO, tanto si son delgadas como obesas, que toman sensibilizantes de insulina, presentan una disminución de la grasa abdominal lo cual podría asociarse a una disminución de los factores de riesgo a nivel cardiovascular (161).

4.2. Antiandrógenos

La flutamida es un antiandrógeno no esteroide potente, eficaz en el tratamiento del hirsutismo (149), se ha utilizado solo o en asociación con sensibilizantes de insulina y/o anticonceptivos orales. Desde que se inició su uso para el manejo del hirsutismo se han utilizado varias dosis, desde una inicial de 375 mg hasta llegar a una dosis efectiva de 62,5 mg. Su prescripción se vio limitada por la posibilidad de disfunción hepatocelular, sin embargo existen estudios en los que se demuestra que a dosis bajas es seguro y no presenta dicho efecto indeseable (162). En un estudio doble ciego en el que se dio a un grupo de pacientes flutamida en dosis de 125 mg, 250 mg o 375 mg y a otro grupo de pacientes placebo, se vió que a una dosis de 125 mg la incidencia de efectos adversos posibles o probables eran los mismos que con placebo, y se determinó que esta dosis era suficiente para obtener los resultados deseados (163).

Otros antiandrógenos existentes en el mercado son el acetato de ciproterona y la espironolactona. El acetato de ciproterona inhibe competitivamente la unión de testosterona y de 5 α -dihidrotestosterona a los receptores androgénicos. Si bien no se comercializa en los Estados Unidos, es útil para el tratamiento del

hirsutismo y acné, además es utilizado en México, Canadá y Europa (164). Su uso se ve limitado por sus efectos secundarios como ganancia de peso y aumento de los lípidos (165), estudios recientes demuestran que su uso en mujeres jóvenes con HO es contraproducente ya que aumenta la secreción de insulina y por ende el hiperinsulinismo (166).

La espironolactona, usada como antimineralocorticoide, tiene efectos antiandrogénicos moderados cuando se la administra en dosis de 100 a 200 mg por día (167). Como efecto adverso puede producir polimenorrea por lo que debe darse asociado a ACO.

4.3 Anticonceptivos orales (ACO):

La combinación de estrógenos y progestágenos se utiliza para el tratamiento del hirsutismo y el acné en pacientes con HO. El componente estrogénico suprime la LH y, por lo tanto, la producción ovárica de andrógenos. Los estrógenos también aumentan la síntesis hepática de SHBG con lo cual se reduce la fracción de testosterona plasmática libre biodisponible. La elección del ACO es importante, ya que la mayoría de los progestágenos también tienen efectos androgénicos. Sin embargo, el norgestimato y desogestrel prácticamente carecen de acción androgénica (168). Por su parte, la drospirenona, un análogo de espironolactona con actividades mineralocorticoide y antiandrogénica (169), fue aprobada para su utilización en mujeres con HO (170).

Existe controversia en relación con el uso de ACO como monoterapia, principalmente en mujeres adolescentes, por los posibles efectos adversos sobre la resistencia a la insulina, la tolerancia a la glucosa, la reactividad vascular y la coagulabilidad (171).

4.4 Terapia combinada

En adolescentes y mujeres jóvenes, la asociación de metformina (850 mg/día) a un antiandrógeno (flutamida, 62,5 mg/día) a dosis bajas es mucho más eficaz que la monoterapia con metformina o con flutamida en la corrección del hiperandrogenismo, de la disfunción ovulatoria, y en la normalización de los marcadores de riesgo cardiovascular: hiperinsulinismo, dislipidemia, exceso de adiposidad central, perfil de adipocitoquinas, y neutrofilia. (149, 161, 172, 173). En pacientes con riesgo de embarazo, los antiandrógenos están contraindicados, por lo que es necesaria la utilización de ACO (149). Estudios recientes demuestran que el uso de ACO en monoterapia, aunque son eficaces sobre la sintomatología clínica, determinan un empeoramiento de los parámetros metabólicos, incluyendo el hiperinsulinismo, el perfil lipídico, las adipocitoquinas y la PCR. La combinación de metformina y flutamida con un ACO conteniendo drospirenona, un análogo de la espironolactona con actividad antimineralcorticoide y antiandrogénica, mantiene los efectos beneficiosos de la terapia combinada sobre los parámetros endocrino-metabólicos y disminuye la adiposidad central, aumentando la masa magra (149,168).

5. Tratamiento preventivo del HO en mujeres con antecedente de Pubarquia precoz idiopática

En poblaciones de riesgo, el tratamiento preventivo con metformina, todavía en fase de investigación clínica, evita el desarrollo de las manifestaciones clínicas de HO (174).

Las niñas con antecedente de PP idiopática tienen mayor incidencia de HO, este riesgo es aun mayor si existe un bajo peso al nacer.

Los primeros estudios publicados sobre este tema por la Dra Ibáñez y colaboradores en el año 2004 (175) mostraron que el uso de metformina en adolescentes con antecedente de bajo peso al nacer y PP producía una normalización de los niveles de andrógenos, del perfil lipídico y de la distribución de la grasa corporal.

Otro estudio realizado en el mismo año (174), concluye que la metformina en monoterapia es efectiva en la prevención del desarrollo de HO clínico en adolescentes y niñas prepuberales con historia de PP. La administración de dosis bajas (425 mg/día en prepuberales y 850 mg/día en adolescentes) mejora el perfil endocrino-metabólico y la composición corporal, los marcadores de riesgo cardiovascular, y evita el desarrollo de hiperandrogenismo clínico, apoyando la hipótesis de que el hiperinsulinismo es un factor clave en el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico.

Las pacientes con bajo peso al nacer tienen además mayor riesgo de presentar pubertades adelantadas o de inicio normal pero rápidamente progresivas. La resistencia a la insulina ha sido uno de los mecanismos implicados en este hecho. Un importante hallazgo es que el uso de metformina en estas pacientes que inician la pubertad entre los 8 y 9 años retrasa el tiempo de la menarquia, prolonga el tiempo de crecimiento puberal y mejora el pronóstico de talla (176,177).

Hipótesis de trabajo

1. Hipótesis principal

La pubarquia precoz idiopática conlleva el desarrollo de hiperandrogenismo ovárico y síndrome metabólico en adultas jóvenes.

2. Hipótesis secundarias

2.1 La prevalencia de hiperandrogenismo ovárico en pacientes con antecedentes de pubarquia precoz en la infancia será mayor en la segunda década de la vida que en la adolescencia.

2.2 Las pacientes con antecedentes de pubarquia precoz presentan manifestaciones clínicas comunes al hiperandrogenismo ovárico y al síndrome metabólico como:

- Alteración en el metabolismo glucídico (hiperinsulinismo, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2)
- Dislipemia
- Obesidad y/o adiposidad central
- Disfunción endotelial
- Hipertensión arterial
- Alteración de marcadores de riesgo para enfermedad cardiovascular (cociente neutrófilos/ linfocitos) y de leptina

2.3 Las pacientes con antecedentes de bajo peso al nacer y pubarquia precoz tendrán mayor prevalencia de hiperandrogenismo ovárico y síndrome metabólico que aquellas que tienen un peso adecuado al nacer.

2.4 El tratamiento con sensibilizantes de la insulina durante la adolescencia reduce las manifestaciones de hiperandrogenismo ovárico en la edad adulta y específicamente las manifestaciones que son comunes al síndrome metabólico.

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de hiperandrogenismo ovárico y síndrome metabólico en un grupo de pacientes jóvenes con antecedente de pubarquia precoz idiopática.

2. Comparar la prevalencia de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia y en la segunda década de la vida en un grupo de mujeres con pubarquia precoz.

3. Determinar la prevalencia de manifestaciones clínicas comunes del hiperandrogenismo ovárico y el síndrome metabólico en la edad adulta:

3.1 Alteración en el metabolismo glucídico (hiperinsulinismo, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2)

3.2 Dislipemia

3.3 Obesidad y/o adiposidad central

3.4 Disfunción endotelial

3.5 Hipertensión arterial

3.6 Alteración de marcadores de riesgo para enfermedad cardiovascular (cociente neutrófilos/ linfocitos) y leptina

4. Comparar la prevalencia de hiperandrogenismo ovárico y síndrome metabólico en la edad adulta de las pacientes con antecedentes de pubarquia precoz según el peso al nacer.

5. Describir el impacto del tratamiento con metformina durante la adolescencia en las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo ovárico y del síndrome metabólico en la edad adulta.

MATERIAL Y METODOS

I. Diseño:

Retrospectivo de pacientes seguidas longitudinalmente desde la infancia hasta la adolescencia y posterior valoración en la edad adulta, con un tiempo de seguimiento promedio de 20 años.

II. Población

Sujetos y ámbito de estudio: mujeres jóvenes diagnosticadas de PP en el servicio de Endocrinología Infantil de dos hospitales del área de Barcelona (Hospital de Viladecans y Hospital Materno Infantil Vall d'Hebrón) entre 1980 y 1986, y seguidas hasta los 15 años de edad, en los Hospitales anotados y posteriormente controladas en el Hospital Sant Joan de Déu.

1.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticadas de pubarquia precoz aislada (vello pubiano antes de los 8 años de edad), secundaria a una adrenarquia precoz, definida por aumento de la DEAS > 40ug/dl (2).
- Seguimiento clínico desde el diagnóstico de PP hasta al menos 2 años después de la menarquia.
- Datos bioquímicos y ecográficos durante el seguimiento.

1.2 Criterios de exclusión:

- Pubarquia precoz secundaria a:

Forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, tumores virilizantes o resistencia a los glucocorticoides.

III Metodología y Variables

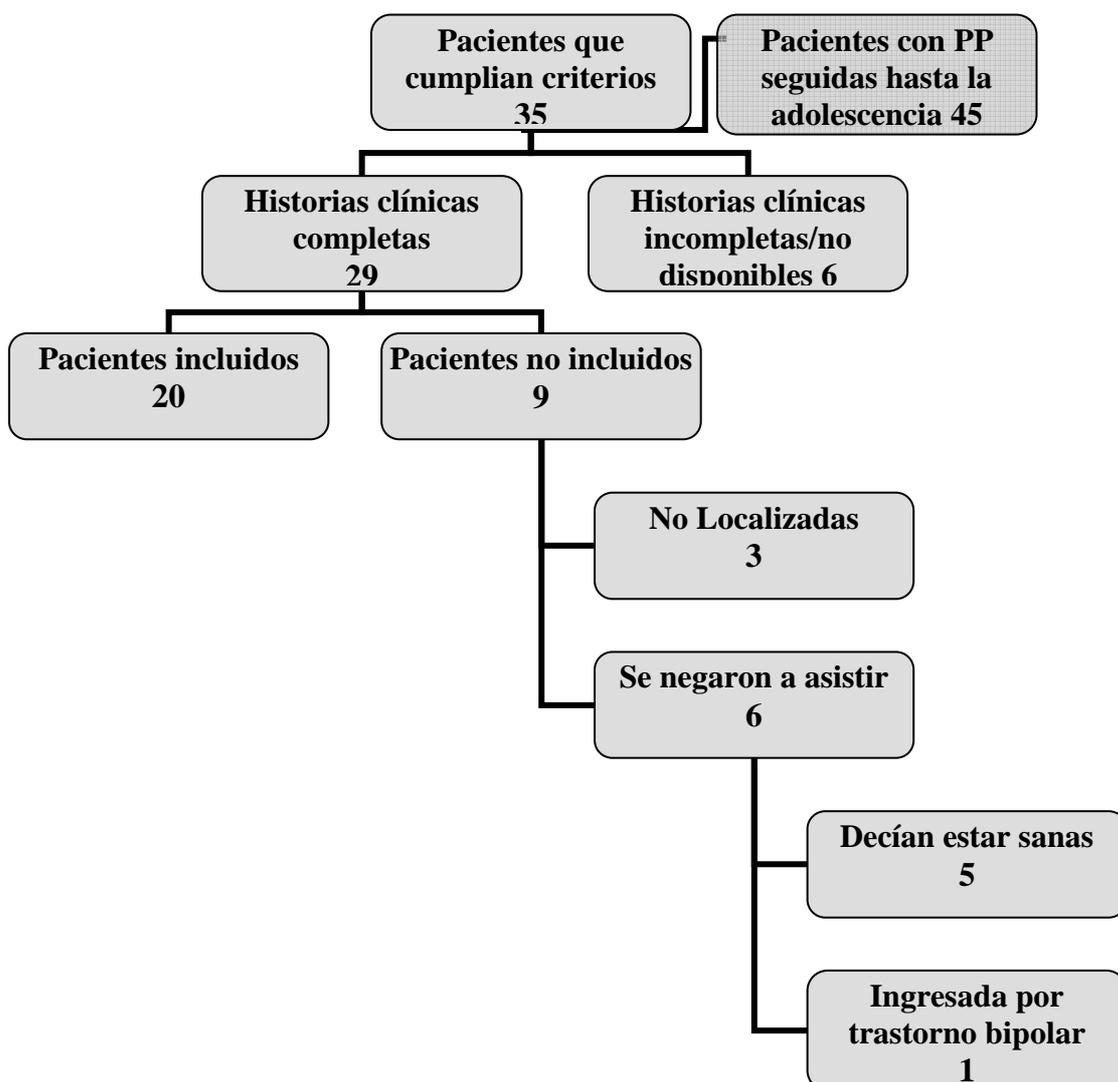
El estudio se dividió en dos Fases:

1.1 Primera Fase: selección de pacientes

Se revisaron las historias clínicas de 45 pacientes diagnosticadas de PP entre los años 1980 y 1986 y que habían sido seguidas durante la adolescencia, posteriormente se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.

De las 45 pacientes 35 cumplían los requisitos del estudio y de estas se logró revisar la historia clínica completa de 29. De estas 29 se localizaron (por teléfono y/o dirección de domicilio) 26. 20 de las mujeres accedieron a participar en el estudio. De las 6 restantes 5 decían estar sanas y sin síntomas clínicos de HO, y una se encontraba ingresada por un trastorno bipolar.

DIAGRAMA DE FLUJO DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS



Al revisar la Historia Clínica inicial se obtuvieron las siguientes variables:

- 1) Peso al nacer y edad gestacional
- 2) Inicio de la pubarquia
- 3) Índice de masa corporal al momento del diagnóstico de PP
- 4) Edad de la menarquia
- 5) Regularidad de ciclos menstruales
- 6) Score de Ferriman y Gallwey

- 7) Presencia de acné
- 8) Diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico durante el seguimiento (hiperandrogenismo clínico o bioquímico e imagen de poliquistosis ovárica).
- 9) Tratamiento con sensibilizantes de insulina (metformina) durante la adolescencia

1.2 Segunda Fase: estudio de las pacientes seleccionadas

Se contactó telefónicamente con las pacientes, se explicó la razón por la cual se les deseaba visitar en el servicio de endocrinología Pediátrica del Hospital Sant Joan de Deu y se les dio un día de visita.

En la primera visita se firmó el consentimiento informado y se obtuvieron las siguientes variables:

1.2.1 Variables clínicas

- 1) Edad
- 2) Antecedentes familiares de DM tipo 2 e HO
- 3) Pareja estable
- 4) Presencia de embarazos y complicaciones en ellos
- 5) Características de los ciclos menstruales
- 6) Presencia de otras patologías
- 7) Uso de medicamentos
- 8) Índice de masa corporal (kg/m²)
- 9) Índice cintura/cadera
- 10) Score de Ferriman y Gallwey
- 11) Presencia de acné
- 12) Tensión arterial

1.2.2. Analítica

Fue realizada y procesada en el laboratorio del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

Los andrógenos (testosterona, androstendiona, SHBG y DHAS), las gonadotropinas (LH y FSH), estradiol e insulina se determinaron mediante quimioinmunoluminiscencia automatizada en analizador Immulite 2000® (Diagnostic Products Corporation, 5700 west 96 th Street, Los Angeles, CA 90045-5597 EEUU). La analítica fue realizada al azar, por lo cual no se tuvo en cuenta el momento del ciclo menstrual ni el uso de medicación.

La sensibilidad y los coeficientes de variabilidad intra / inter ensayo para cada parámetro se muestran en la siguiente tabla:

	Media	DS	CV intraensayo (%)	CV Interensayo (%)	Sensibilidad
LH	5,4	4,6	3,4	7,0	0,1 U/L
FSH	4,3	3,2	2,9	4,1	0,1 U/L
Estradiol	202	22	8,1	10,0	90 pmol/L
Insulina	14	1.2	8,0	8,6	0,5 mU/L
Testosterona	54,8	14,4	10,1	12,1	26 ng/dl
Androstendiona	174,8	14,3	5,6	9,4	20 ng/dl
SHBG	1,8	0,04	2,5	5,2	0,003 µg/dl
DHAS	214	14,0	6,3	8,8	1,4 µg/dl

El colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos se midieron mediante el método colorimétrico (Bayer, Germany) y el colesterol LDL por la ecuación de Friedewald.

Valores normales según la ATP III (82)

Triglicéridos	
<150	Ideal
150-199	Limite alto de la normalidad
200-499	Alto
>500	Muy alto
Colesterol LDL (mg/dl)	
<100	Ideal
100-129	Normal
130-159	Limite alto de la normalidad
160-189	Alto
> 190	Muy alto
Colesterol total (mg/dl)	
<200	Ideal
200-239	Límite alto de la normalidad
>240	Alto
Colesterol HDL (mg/dl)	
<40	Bajo
>60	Alto

El recuento diferencial de leucocitos se determinó mediante un contador automático celular (ABX Pentra 120, ABX Diagnostics, Montpellier, France) y la relación N/L se calculó posteriormente.

Valores normales de los leucocitos

Leucocitos totales	4.500 a 10.000/mm ³
Neutrófilos	2.500 a 8.000/mm ³
Linfocitos	1.000 a 4.000/mm ³

La glicemia fue medida por el método de la glucosa oxidasa.

Valores normales de Glicemia (Asociación Americana de Diabetes)

Glicemia en ayunas	<110 mg/dl
Glicemia 2 horas post TTOG	<140 mg/dl

La determinación de Leptina se realizó utilizando un método inmunoradiométrico (IRMA) comercial DSL-23100 ACTIVE® Human Leptin.

Coefficiente de variabilidad intra/inter ensayo: para una muestra con una concentración de 14 ng/ml el CV es 4.9/5.3 %. Los valores de normalidad de la leptina se obtuvieron de determinaciones hechas en pacientes sanas (180).

Los valores de referencia usados para comparar los resultados de las pacientes estudiadas con la normalidad, se obtuvieron de otros estudios en los que se usaron grupos control de mujeres sanas de similares características (edad, IMC) y fueron comparados mediante t de student para muestras independientes (113, 178, 180).

1.2.3 Ecografía Pélvica

Se realizó ecografía pélvica trasvaginal por un mismo observador, Dra Isabel Miró, Ginecóloga del Hospital Sant Joan De Déu, con un escáner Sonoline G40 digital (Siemens, Erlangen, Germany), se utilizó un transductor de 5 MHz.

Para hacer el diagnóstico de morfología de poliquistosis ovárica se utilizaron los criterios de Rotterdam: presencia de 12 o más folículos con un diámetro superior a 2-9 mm y/o volumen ovárico > 10 cc (41).

1.2.4 Doppler carotídeo

Realizado por la Dra Goya Enríquez en el Hospital Materno Infantil Vall d'Hebrón con un Doppler color (Acuson Sequoia 512 SHA, Medisales llc, Los Alamitos, CA, USA).

Luego de 15 minutos de reposo en posición supina, se realizó la ecografía carotídea con el cuello en hiperextensión y la cabeza girada al lado contrario de la carótida evaluada. Se valoraron la carótida común derecha e izquierda y el seno carotídeo en varios planos. Las imágenes se obtuvieron de la porción distal de ambas arterias carótidas, 1-2 cm del bulbo carotídeo e inmediatamente proximal al origen de la bifurcación. Para medir el grosor de la íntima-media (IMT) de la pared posterior de ambas carótidas comunes, se utilizó la distancia entre la unión del lumen y la íntima y la unión de la media con la adventicia. El promedio de la IMT resultó de sumar 5 medidas de cada lado. El coeficiente de variación del observador para las medidas repetidas fue <10%.

Para comparar los valores obtenidos en la ecografía carotídea de las pacientes con antecedente de PP con población sana, se obtuvieron los valores de la IMT de 16 mujeres con características semejantes de edad, peso y talla (n= 16; edad: $28,9 \pm 3,9$; IMC: $23,4 \pm 4,8$)

1.2.5 Composición corporal por densitometría

La determinación de la densidad mineral ósea y del análisis de composición corporal se realizó en el CETIR, mediante un equipo de medición Lunar, modelo Prodigy, que efectúa las mediciones mediante la técnica de absorciometría radiológica de doble energía (DXA, versiones 3.4 y 3.5, Lunar Corp, Madison, Wisc, USA).

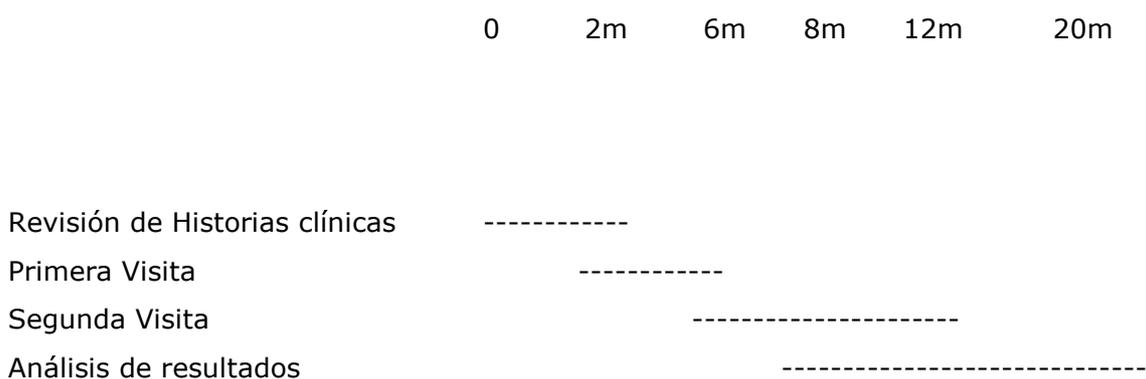
Se determinó la masa grasa y la masa magra total en términos absolutos (Kg) y en porcentaje (%), así como el contenido graso de regiones corporales específicas como el tronco y el abdomen.

La radiación total en cada examen fue de 0.1 mSievert.

Los valores normales de referencia de la composición corporal por DXA que fueron utilizados en este trabajo fueron obtenidos de un estudio donde se comparó la composición corporal de 33 mujeres diagnosticadas de HO con un grupo control de 21 pacientes sanas con características similares a las pacientes del presente estudio con respecto a la edad e IMC (178).

Se realizó una segunda visita para valorar los resultados de laboratorio, de la ecografía pélvica, carotídea y la composición corporal.

IV. Etapas de desarrollo del proyecto: organigrama



	Primera Fase	Segunda Fase
Consentimiento informado	X	
Historia clínica	X	
Inclusión en el estudio	X	
Auxología		X
Analítica sanguínea		X
Ecografía pélvica		X
Ecografía carotídea		X
Análisis de resultados		X

V. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité ético y de investigación del Hospital Sant Joan de Déu. Cada una de las personas que participaron en el estudio firmó un Consentimiento informado, en el cual se informaba en que consistía el estudio y las pruebas requeridas.

VI. Análisis estadístico

Las variables estudiadas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) en el texto y tablas. Las referidas a los antecedentes clínicos de la muestra así como los datos obtenidos de la historia clínica se analizaron de manera descriptiva (frecuencias absolutas y relativas, media y desviación estándar, mediana y valores extremos).

La comparación de parámetros endocrino-metabólicos con las variables dicotómicas de estudio, se realizó mediante la "U de Mann Witney" (método estadístico no paramétrico para variables independientes). Para comparar los resultados de la analítica, ecografía pélvica, ecografía carotídea y composición corporal de las

pacientes con antecedente de pubarquia precoz y el grupo control o los valores de referencia se usó el análisis de comparación de medias con prueba T Student para muestras independientes.

Se estableció la significación estadística cuando $p < 0.05$.

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS versión 6.1 para Machintosh (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EE.UU).

VII. RESULTADOS

En la **Tabla 1** se describen los datos retrospectivos desde la infancia hasta la adolescencia del grupo de pacientes con antecedente de pubarquia precoz. Se comparan además las pacientes que presentaron peso adecuado al nacer con las que presentaron bajo peso ($\leq -1,5$ DS).

Con respecto a los antecedentes familiares se encontró una incidencia de DM tipo 2 en familiares de 1º grado del 55% y de HO del 25%.

Con respecto a la talla final, todas las pacientes alcanzaron una talla dentro de la talla parental media, incluso mayor a esta (Talla media de las pacientes: $158,9 \pm 7$; talla parental media: $156,1 \pm 7$). La talla final de las pacientes con PAN fue $159,5 \pm 7,3$ y su talla parental media $154,7 \pm 6$, mientras que la talla final de las pacientes con BPN fue $156 \pm 7,3$ y su talla parental media $151 \pm 4,3$.

De las pacientes estudiadas el 70% fueron diagnosticadas de HO a los 2-3 años de la menarquia. Al momento del alta por el Endocrinólogo Infantil el 45% recibía tratamiento con metformina, flutamida y ACO, el 35% solo ACO, y el 20% ningún tratamiento.

En la **Tabla 2** se presentan los datos obtenidos durante la reevaluación en la edad adulta (edad $29,6 \pm 3,9$ años) y se comparan las pacientes con peso adecuado al nacer con las de bajo peso en relación a la exploración física, los parámetros bioquímicos, composición corporal, la ecografía carotídea y la ecografía pélvica.

Tabla 1. Datos retrospectivos

	TODAS n=20	BPN n=4	PAN n=16
Peso al nacer (gr)	3.067 ± 724,3	1.975 ± 670	3.340 ± 420
Peso al nacer (DE)	-0,3 ± 1,5*	-2,5 ± 0,7	0,1 ± 1,1
Edad gestacional (semanas)	39,4 ± 1,2	38,2 ± 2	39,6 ± 0,8
Pubarquia (edad en años)	6,9 ± 0,2	6,7 ± 0,5	6,9 ± 0,4
Menarquia (edad en años)	12,5 ± 0,7&	11,8 ± 1	12,7 ± 1,5
A la edad de 15 años			
IMC (Kg/m ²)	21,6±0,9¶		
HO a los 15 años	70 %	100%	63%
Reglas irregulares	90%	100%	88%
Índice de F&G > 8	70%	100%	63%
Acné	50%	75%	44%

BPN: ≤-1,5 DS (3)

* El promedio del peso al nacer (en DS) en niñas de población Española de referencia es 0,38±0,08, existe una diferencia con el grupo de pacientes estudiado cercana a ser significativa $p= 0,057$ (179)

& La edad promedio de la menarquia en las mujeres españolas es 12,8±1,3 (190), lo cual coincide con el promedio encontrado en estas pacientes.

¶ El IMC en adolescentes de la población Española de la misma edad y sexo es 20,8±0,4 (40), ambos valores se encuentran dentro de la normalidad.

Tabla 2. Valoración en la edad adulta

	Valor referencia	TODAS n=20	BPN n=4	PAN n=16
Examen físico				
Peso (kg)		63,4 ± 10,4	55,5 ± 6,4	65,4 ± 10,4
Talla (cm)		158,9 ± 4,	156,8 ± 7,4	159,5 ± 7
IMC (Kg/m ²)	26,1± 4,8(a)	25,2 ± 4,6	22,6 ± 1,8	25,8 ± 5
Cintura (cm)		80,1 ± 11,3	71,1 ± 3,8	82,3±11,5
Cadera (cm)		101,87 ± 8,3	96,5 ± 7,6	103,2±8
Indice cintura/cadera	0,76 ± 0,1(a)	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1
HO		35%	25%	38%
Reglas irregulares		35%	0%	44%
Indice de F&G > 8		55%	75%	50%
Acné		10%	0%	12,5%
Bioquímica				
Glicemia basal (mg/dl)	92,7 ± 14(a)	92,2 ± 8,1	88±2,8	93,2±8,7
Glicemia 120 min	106,2 ± 31(a)	131 ± 19&&	132±15,8	125 ± 22
Insulina basal (mU/L)	7,8 ± 3 (a)	10,4 ± 4,9&	6,6±2,8	11,3 ± 5
Insulina 120 min		70 ± 34	66,5±41	62,7 ± 33
Indice N/L	1,2 ± 0,1 (c)	1,7 ± 0,5&&&	17,7±4,8	16,5 ± 6
SHBG (ug/dl) ¶	1,5 ± 0,7(a)	2,7 ± 1,7&&	2,5 ± 1,7	2,8 ± 1,8
Testosterona (ng/dl)	24 ± 1,6(a)	59,9 ± 39&&	85,5 ± 62	53,4 ± 31
AND (ng/dl)	146,1± 5,7(c)	219,1± 97,2&&&	326,5 ± 143*	194,7 ± 57
DHEAS (µg/dl)	230 ± 98 (a)	190 ± 100	240 ± 150	180 ± 100
Colesterol total (mg/dl)	189 ± 19,3 (b)	187,7 ± 38,5	204 ± 55	183 ± 34
Colesterol LDL (mg/dL)	112,2 ± 23(b)	107,3 ± 31,3	118,5 ± 47	104,4 ± 28
Colesterol HDL (mg/dl)	61,8 ± 7,7 (b)	63,0 ± 17,5	69,5 ± 13,5	62,5 ± 18,5
Triglicéridos (mg/dl)	82,2 ± 31,5 (b)	83,7 ± 52,8	78 ± 48	85 ± 55
Leptina (ng/ml)	16,8 ± 1(c)	19,5 ± 8,1	17,7 ± 4,8	16,5 ± 6
Composición corporal por DXA				
Masa grasa total (g)	25,4 ± 7,2(a)	23,7 ± 8,7	16,8±6,2	25,4±8,5
Masa grasa abdominal(g)		6,5 ± 2,2	5,1±2,2	6,7 ± 2,1
Masa muscular total (g)		37,4 ± 4,2	37,9±5,3	37,3 ± 4,2
Ecografía doppler carotídea (grosor de la íntima)				
IMT derecha (mm)	0,39 ± 0,08(d)	0,55 ± 0,2 &&&	0,54 ± 0,2	0,55 ± 0,2
IMT izquierda (mm)	0,36 ± 0, 1(d)	0,47 ± 0,1 &&&	0,49 ± 0,2	0,46 ± 0,01
Media (mm)	0,38 ± 0,07(d)	0,51 ± 0,1 &&&	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1
Ecografía Pélvica: morfología de poliquistosis ovárica				
	20%(e)	35%	25%	38%

Los valores de referencia son valores indicativos de normalidad.

a. n=21 mujeres sanas con características similares (178)

b. n=15 mujeres sanas con características similares (113)

c. valores de referencia en mujeres sanas de características similares (180)

d. Un grupo control de 16 pacientes con características similares (edad 28,9 ± 3,9 años, IMC: 25,3 ± 4,6).

e. The Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (41)

¶ Al momento de la analítica 9 pacientes se encontraban tomando ACO, 2 de las pacientes con BPN y 7 de las de PAN, esto explica los valores tan elevados de SHBG en comparación a los valores de referencia.

Para pasar SHBG de nmol/L a ug/dl se multiplica por 0,029; para pasar DHAS de µmol/L a µg/dl se divide por 0.027; para pasar testosterona de nmol/L a ng/dl se divide por 0,03467; y para pasar AND de nmol/L a ng/dl se divide por 0,0349

*p<0,05 comparando pacientes de BPN con las de PAN

&p<0,05; && p<0,01; &&& p<0,005 comparando el total de las pacientes con los valores de referencia.

Durante los años transcurridos desde el alta por el Endocrinólogo Infantil hasta la valoración en la edad adulta, las pacientes habían sido visitadas por el ginecólogo, el médico de cabecera o el Endocrinólogo.

De las 20 pacientes, el 15% recibían tratamiento farmacológico con metformina, flutamida y ACO, el 35% tomaban solo ACO y el 50% no recibían tratamiento. El 10% de las pacientes recibía L-tiroxina por hipotiroidismo y el 15% antidepresivos por trastorno depresivo.

El 50% de las pacientes cursaron estudios universitarios, el 85% tenían un empleo mientras que el 15% se encontraban desempleadas.

El 65% tenía pareja estable y el 40% había tenido al menos un embarazo.

De las pacientes que habían estado embarazadas el 75% (6/8) presentaron complicaciones en el embarazo:

- 3 pacientes abortos (una de ellas en 3 ocasiones)
- 1 paciente preeclampsia y un hijo de bajo peso
- 1 paciente diabetes gestacional
- 1 paciente un hijo de bajo peso

De las pacientes que presentaron complicaciones en el embarazo el 50% (3/6) tenía diagnóstico de HO y el 50% (3/6) había recibido tratamiento con metformina durante la adolescencia pero solo una continuó con este tratamiento durante la edad adulta.

De las 2 pacientes que se embarazaron y no presentaron complicaciones, ninguna presentó HO en la edad adulta y solo una tomó metformina en forma continuada desde la adolescencia.

Una de las pacientes con bajo peso al nacer ha estado embarazada y ha tenido un hijo con bajo peso.

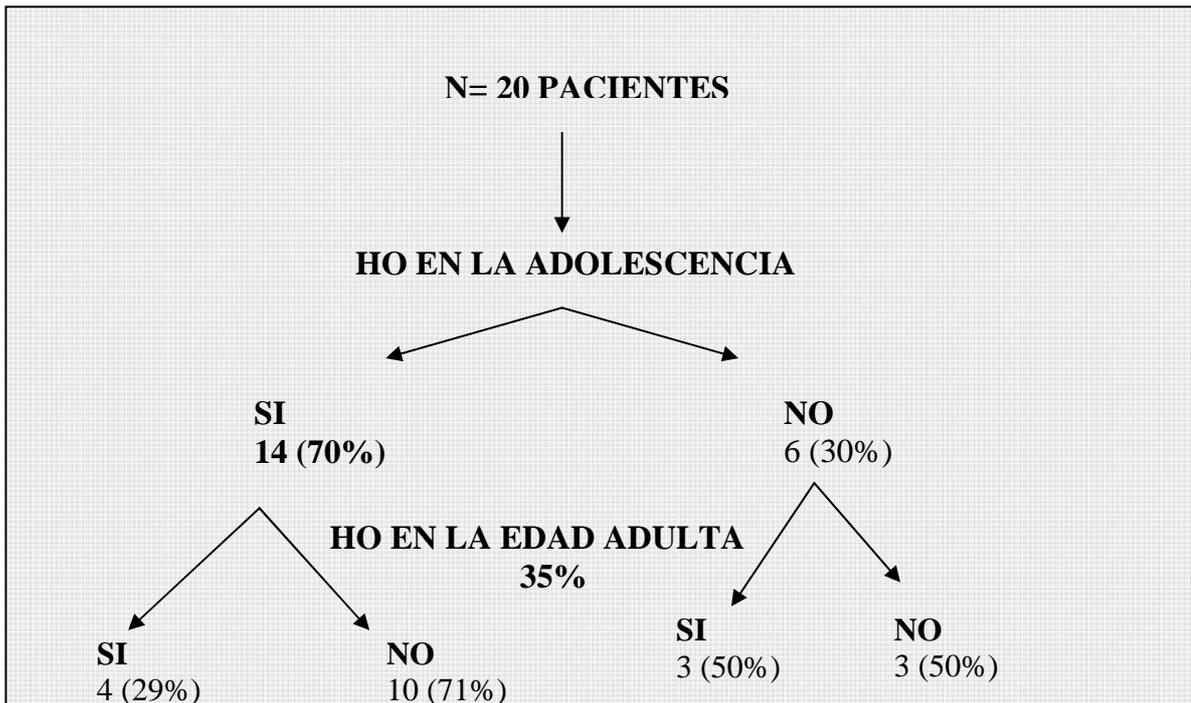
En la **Figura 1** se compara la prevalencia de HO en la adolescencia con la prevalencia en la edad adulta.

De las 14 pacientes diagnosticadas de HO en la adolescencia 4 tenían antecedente de bajo peso al nacer y 10 nacieron con peso adecuado. De las 14 pacientes con HO 9 fueron tratadas con metformina, y de estas 8 no presentaron HO en la edad adulta, 3 de ellas eran pacientes con bajo peso al nacer.

De las 10 pacientes que no presentaron HO en la edad adulta 2 presentaron ecografía pélvica con morfología ovárica compatible con poliquistosis y 2 presentaron hiperandrogenismo bioquímico.

La prevalencia de Síndrome metabólico, según la clasificación del IDF, en este grupo de pacientes fue del 20%, entre los parámetros diagnósticos el más importante fue la circunferencia abdominal >80 cm presente en el 40% de las pacientes, seguido por los niveles bajos de colesterol HDL y la hiperglicemia en ayunas, 25% y 20% respectivamente. Ninguna de las pacientes con bajo peso al nacer presentó síndrome metabólico.

Figura 1. Prevalencia de HO según la edad



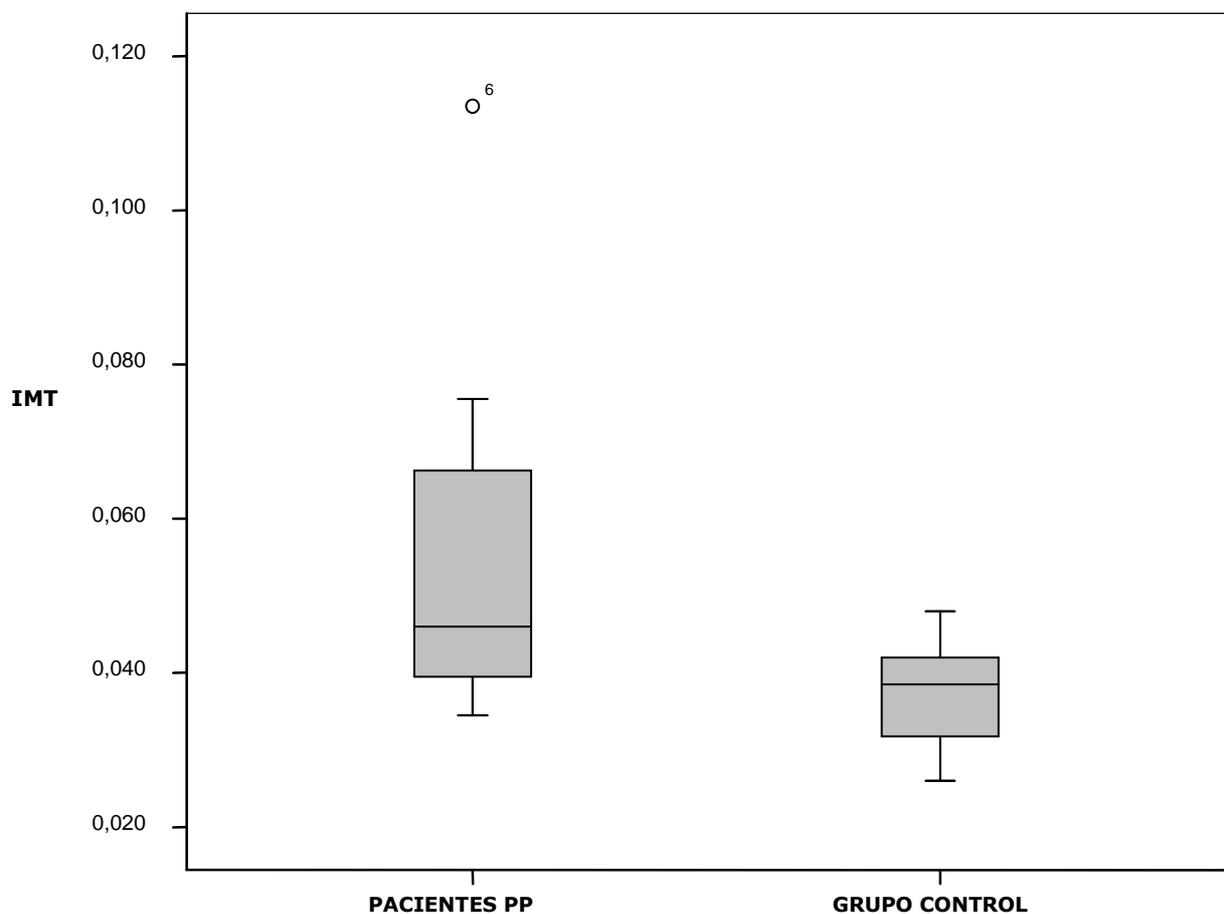
Entre las manifestaciones comunes del HO y el síndrome metabólico destacan las siguientes:

- Alteraciones del metabolismo de la glucosa en el 45% de las pacientes (25% intolerancia a los hidratos de carbono y el 20% insulino resistencia)
- Obesidad y/o adiposidad central en el 40%
- Dislipemia en el 25%
- Hipertensión arterial en el 5%

La prevalencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa fue mayor en las pacientes con diagnóstico de HO en la edad adulta con respecto a las que no lo presentaron, 86% vs 14%.

En la **Figura 2** se comparan las medias del IMT de las pacientes con PP y el grupo control, como se describió en la tabla 2, existe una diferencia significativa ($p < 0,005$) entre el IMT de ambos grupos.

Figura 2. Comparación del grosor de la íntima carotídea de las pacientes con PP y un grupo control



En la **Tabla 3** se describe la composición corporal de las pacientes; se establece la diferencia de composición corporal según la presencia de HO y obesidad, además se comparan los resultados con algunos parámetros de normalidad en pacientes de similares características.

Tabla 3. Composición corporal: comparación con un grupo control y diferencia según presencia de HO y obesidad en pacientes con PP.

Parámetro	Grupo control(n=10)	Todas las Pacientes(n=20)	HO (n=7)	Sin HO (n=13)	IMC > 25 (n=6)	IMC <25 (n=14)
IMC	26,1± 4,8 (a)	25,3 ± 4,6	26 ± 5,7	24,7 ± 4,1	31,4 ± 2,4	22,5 ± 2
FBM%		37,8 ± 8,7	40,7 ± 6,7	29,1 ± 16	47 ± 5&	34 ± 7
FBM(Kg)	25,4 ± 7,2 (a)	23,6 ± 8,9	25,8 ± 7,9	22,5± 9,2	34,3±6,3&	19,1 ± 4,5
TFM%		38,1 ± 8,7	41,2 ± 6,3	29,7 ± 17	41,1 ± 4&	34,2 ± 7
TFM(Kg)	10,3 ± 2,7(a)	11,6 ± 4,2	12,6 ± 3,9	11,1 ± 4,5	16,6±2,2&	9,5 ± 2,8
AFM%		27,6 ± 2,1	24,2 ± 9,8	23,1 ± 9,6	28 ± 3	27 ± 1,4
AFM(Kg)		6,5± 2,3	6,9 ± 2	6,3 ± 2,3	9,2± 1,6&	5,3 ± 1
LBM%		62,1 ± 8,7	59 ± 6,6	50 ± 25	53 ± 5&	66 ± 7
LBM(Kg)		37,2± 4,3	36,7 ± 4,2	37,7 ± 4,4	39 ± 2,6	36,7 ± 4,7

a. n=21 mujeres sanas con características similares (178)
&p<0,005 al comparar pacientes con IMC mayor o menor de 25.

En la **Tabla 4** se describen los valores encontrados de algunos de los marcadores de riesgo cardiovascular: leptina e índice N/L en el grupo de pacientes estudiado, se comparan los valores según la presencia de HO y obesidad.

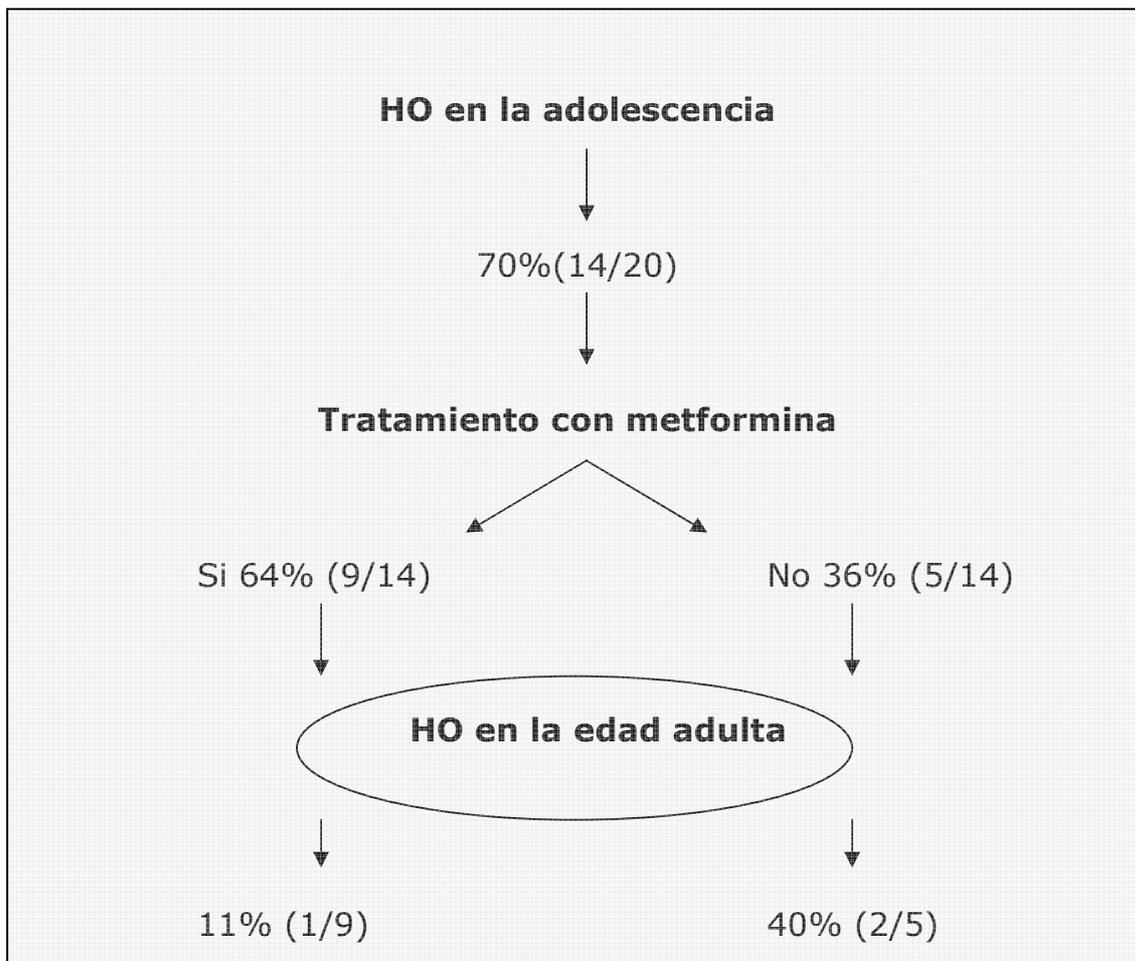
Tabla 4. Marcadores de riesgo para enfermedad cardiovascular

Marcadores	Todas las pacientes(n=20)	HO (n=7)	No HO (n=13)	IMC>25 (n=6)	IMC<25 (n=14)
Leptina	19,5 ± 8,1	19,5 ± 8,2	19,4 ± 8,8	26,3 ± 6,1*	17,4 ± 6
Índice N/L	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,5	1,5 ± 0,7	1,5± 10	1,2 ± 9

* p= 0,01 al comparar leptina según el IMC.

En la **Figura 3** se esquematiza el impacto del tratamiento con metformina en la prevalencia de HO en la edad adulta.

Figura 3. Impacto del tratamiento con metformina durante la adolescencia en la prevalencia de HO en la edad adulta



VIII. DISCUSIÓN

La originalidad del presente estudio radica en que es el único existente en el que se ha realizado un seguimiento longitudinal en pacientes con pubarquia precoz durante un periodo aproximado de 20 años.

Aunque el reducido número de pacientes (n=20) puede constituir una limitación del estudio, el seguimiento prolongado permite obtener conclusiones válidas y abre la posibilidad de realizar otros estudios de este tipo.

1. DATOS RETROSPECTIVOS

La prevalencia reportada de HO en familiares de primer grado en el grupo de pacientes estudiado fue del 25%; es importante anotar que no se realizaron estudios diagnósticos a las familiares de estas pacientes, sin embargo este resultado se relaciona con algunos estudios en los que se demuestra que la prevalencia de HO en familiares de primer grado de mujeres con HO es mayor a la de la población sana. Se ha encontrado una prevalencia de HO clínico en el 25% de las hermanas de mujeres con HO y de un 50% de HO clínico y subclínico (56,57). Se describe además una mayor prevalencia de SM en las madres de mujeres con HO, las cuales presentan valores más altos de colesterol LDL y testosterona e insulino resistencia en comparación con el grupo control (181).

La incidencia de DM tipo 2 en familiares de primer grado del grupo de pacientes estudiado fue del 55%, en la literatura se describe una incidencia elevada de intolerancia a la glucosa y DM tipo 2 en familiares de primer grado de pacientes con PP (182). Un estudio comparó la incidencia de DM tipo 2 en familiares de mujeres con HO con la población sana y encontró una incidencia del 30% en las

familiares de estas pacientes en comparación a un 14% en el grupo control (181). Otro estudio realizado en familiares de primer grado (padres y hermanas) de mujeres con HO, demostró un mayor riesgo de DM tipo 2 e intolerancia a la glucosa que en un grupo control de población sana (183).

La alta incidencia de HO y DM tipo 2 en familiares de primer grado de pacientes con HO sugiere, como se menciona en la literatura, un origen poligénico de la enfermedad, en la que se incluyen genes que codifican proteínas relacionadas con la síntesis de andrógenos y con la síntesis y acción de la insulina. Varios estudios centran su atención en la participación de genotipos pro-inflamatorios asociados a la insulino resistencia, presentes en el HO y SM, y que tienen carácter hereditario (59,60).

Al comparar el peso al nacer de las pacientes estudiadas, con los valores de referencia de población femenina Española, existe una diferencia cercana a significativa con una $p= 0,057$, lo que confirma la hipótesis de algunos autores, de que estas pacientes tienen tendencia a tener un peso por debajo de la media poblacional. La recuperación postnatal rápida, y en la mayoría de veces exagerada, que presentan estas pacientes, condicionaría la instauración de hiperinsulinismo que a su vez facilitaría la activación de la secreción de andrógenos suprarrenales y posteriormente ováricos (179).

La talla final media de las pacientes que nacieron con peso adecuado fue 3 cm mayor que la de las pacientes con BPN (PAN: $159,5 \pm 7,3$; BPN: $156,7 \pm 7,3$). Según el estudio del cambio secular de la talla realizado por Carrascosa en el 2003 (190) las pacientes con BPN se ubican en el percentil 10 y las de PAN en el percentil 25 de la medida de las mujeres Catalanas adultas. Es importante anotar que la talla final de ambos grupos superó la talla parental media en aproximadamente 5 cm, (TPM de pacientes con PAN: $154,7 \pm 6$ y

TPM de pacientes con BPN: $151 \pm 4,3$), esto se correlaciona con la teoría del aumento secular de la talla (190).

La edad de la menarquia de la población Catalana normal es $12,78 \pm 1,3$ (190) lo cual se corresponde con la edad de la menarquia de las pacientes con PAN: $12,7 \pm 1,5$, sin embargo las pacientes con BPN tuvieron una edad de la menarquia aproximadamente un año menor ($11,8 \pm 1$) que el grupo con PAN y que el rango de normalidad para la población estudiada (28,190). Estos hallazgos se correlacionan con la literatura donde se ha demostrado una evolución más acelerada de la pubertad en las pacientes con BPN (4,6).

Existen dos grupos de pacientes en los que se ha asociado la presencia de hiperinsulinismo con la aparición de la pubarquia precoz, estos son las niñas con sobrepeso u obesidad (3) y las niñas con antecedente de BPN con recuperación ponderal exagerada (19). En el grupo de pacientes estudiado se desconoce el IMC al momento de la pubarquia pero se observó un IMC durante la adolescencia dentro del límite poblacional normal, existen estudios que demuestran que aunque estas pacientes presentan un IMC igual al de la población sana, tienen una distribución corporal diferente, lo cual se ha evidenciado por un mayor índice cintura/cadera y por una composición corporal con aumento de la grasa central (40).

Las manifestaciones de HO en este grupo de pacientes comenzaron pasados 2 años de la menarquia, lo cual coincide con lo descrito en la literatura (29). Este intervalo silente entre la menarquia y el HO clínico se caracteriza por la existencia de ciclos anovulatorios, de un incremento de las cifras de andrógenos y de un perfil lipídico aterogénico (30, 174).

2. VALORACIÓN EN LA EDAD ADULTA

De las 6 pacientes que se negaron a ser incluidas en el estudio 5 decían estar sanas, no se puede descartar la presencia de HO en estas mujeres ya que por el gran espectro que presenta este síndrome pueden ocurrir casos atípicos de hiperandrogenismo que pasen desapercibidos como pacientes con obesidad central e insulino resistencia sin hirsutismo o anovulación (184) o mujeres con pocos síntomas o asintomáticas pero con niveles de andrógenos más elevados que los de la población normal (52).

Es importante anotar que una de las pacientes que no participó presentaba un trastorno bipolar y de las pacientes que participaron en el estudio el 15% presentaba un trastorno depresivo que había requerido tratamiento farmacológico. Según la literatura existen problemas de salud mental como la depresión, la ansiedad, la inconformidad con la apariencia física, una percepción de baja calidad de vida y autoestima, inconformidad en las relaciones sexuales y de pareja asociadas a la presencia de HO (71-73).

Un 20% de las pacientes presentaron enfermedades autoinmunes, siendo la patología tiroidea la más prevalente (15%). Aunque no hay suficientes estudios en la literatura que asocien el HO con la tiroiditis, en un estudio prospectivo de casos y controles se encontró una prevalencia 3 veces mayor de tiroiditis autoinmune en las pacientes con HO que en el grupo control (26,9% Vs 8,3% respectivamente). Este hallazgo se correlacionó en parte con un aumento de la relación estrógeno/progesterona y un inicio temprano del HO (185). Se requiere más estudios para definir la veracidad de esta asociación y su fisiopatología de ser confirmada.

2.1 Prevalencia de hiperandrogenismo clínico y subclínico, comparación de prevalencia de hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia y en la edad adulta.

La prevalencia de HO en la edad adulta en las pacientes con antecedentes de PP fue del 35%, la cual es mayor a la encontrada en la población normal (5-10%), (este hallazgo se correlaciona con la literatura (29)).

La prevalencia de HO fue mayor a los 2 años de la menarquia que en la edad adulta (70% vs 35% respectivamente), lo cual no confirma la hipótesis inicial. Es probable que esta disminución en la incidencia de HO con los años pueda deberse a un fenómeno de envejecimiento del ovario que ocasiona una disminución de su actividad y por ende de la síntesis de andrógenos (76).

Antes de los dos años de la menarquia es difícil hacer un diagnóstico de HO ya que hasta el 50% de las adolescentes presentan ciclos anovulatorios (184).

Es importante tener en cuenta que los criterios utilizados para el diagnóstico de HO durante la adolescencia fueron diferentes a los de Rotterdam, ya que estos se divulgaron en el año 2003. No obstante, como se aprecia en la Tabla 1 hay una importante regresión de los signos clínicos de hiperandrogenismo como son el hirsutismo y acné. Los ciclos menstruales pasaron a ser más regulares, sin embargo esto no es significativo ya que un 35% de estas pacientes tomaban anticonceptivos orales al momento de la valoración.

2.2 Prevalencia de síndrome metabólico.

Las pacientes con PP, incluso al momento del diagnóstico de la pubarquia pueden presentar manifestaciones del SM como el hiperinsulinismo (33), la dislipemia y el aumento de la adiposidad central (31). El mayor riesgo de presentar HO se considera una forma sexual específica del síndrome metabólico (79).

En la literatura existen estudios de prevalencia de SM en mujeres con HO, en los que se señala una prevalencia de SM entre los 20 y 29 años de edad del 45% y entre los 30 y 39 años de edad del 53% en comparación a un 6 y un 14% en población sana en los rangos de edad correspondientes (80). En este estudio se encontró una prevalencia de SM (según el IDF) del 20% en las pacientes con PP, la mitad de estas pacientes presentaron HO en la edad adulta, por lo cual la prevalencia de SM en mujeres con HO fue del 10%. La mitad de las pacientes con SM recibieron tratamiento con metformina durante la adolescencia y la otra mitad solo anticonceptivos orales. No existen estudios que determinen la prevalencia de SM en mujeres con antecedente de PP independientemente de la presencia o no de HO, ni tampoco existen estudios en los que se valore el efecto que tiene el tratamiento con metformina durante la adolescencia en la disminución de la prevalencia de SM en mujeres con HO. Lo que si queda claro es que las pacientes entre 20 y 29 años con antecedente de pubarquia precoz presentan una prevalencia de SM mayor a la población sana (20% vs 6% respectivamente).

2.3. Prevalencia de manifestaciones clínicas comunes del hiperandrogenismo ovárico y el síndrome metabólico en mujeres con antecedentes de pubarquia precoz:

2.3.1 Alteración en el metabolismo de la glucosa

Se encontró alteración en el metabolismo de la glucosa en un 45% de las pacientes con PP, de estas el 25% presentaba intolerancia a los hidratos de carbono y el 20% insulino resistencia, ninguna de las pacientes presentó DM tipo 2.

Según la literatura del 30 al 40% de las mujeres con HO presenta alteraciones en el metabolismo de la glucosa (91,92), según este estudio la prevalencia se eleva a un 86% si existe PP asociada a HO. Las pacientes con PP presentan valores de glicemia a las 2 horas del TTOG e insulinas basales significativamente más altos que los valores de referencia, lo cual reafirma la mayor prevalencia de insulino resistencia e intolerancia a los hidratos de carbono en este grupo de mujeres (31).

Es probable que la causa de la elevada incidencia de alteración en el metabolismo de la glucosa tenga origen en el hiperinsulinismo, presente desde el momento de la adrenarquia (2) sin embargo al parecer el posterior desarrollo del HO acentúa y empeora la homeostasis glucídica de estas pacientes.

2.3.2 Dislipemia

Un 25% (5/20) de las pacientes con antecedente de PP presentaron dislipemia.

Todas las pacientes que presentaron alteración en el metabolismo de la glucosa presentaron dislipemia, una de las razones para que esto ocurra es que la insulino resistencia disminuye la capacidad de la insulina para ejercer su acción antilipolítica, otro factor desencadenante de dislipemia en estas pacientes es la menor actividad de la lipoproteinlipasa en las células adiposas abdominales ocasionado por el aumento de testosterona (108, 109).

Todas las pacientes con síndrome metabólico presentaron dislipemia como parte de los criterios diagnósticos (87).

No hubo diferencia en la prevalencia de dislipemia en las pacientes que presentaron HO en la edad adulta y las que no, posiblemente se deba a que la dislipemia en estas pacientes se detecta al momento del diagnóstico de la pubarquia (31), relacionándose con sus factores desencadenantes como el BPN, la obesidad, el hiperinsulinismo, o una combinación de todos ellos.

2.3.3 Obesidad y/o adiposidad central

Otra de las manifestaciones comunes en el HO y SM es la obesidad central. En este grupo de pacientes se encontró una prevalencia de obesidad (IMC>25) del 25%, la literatura describe una prevalencia alrededor del 30% (48).

La presencia de obesidad central o distribución troncular de la grasa, medida por una circunferencia abdominal > 80 cm, estuvo presente en un 40% de las pacientes, este hallazgo se correlaciona con lo descrito en la literatura ya que estas pacientes presentan una distribución centrípeta de la grasa independientemente de la presencia o no de obesidad (116).

No hubo diferencias significativas en la circunferencia abdominal de las pacientes que presentaron HO y las que no, lo cual se relaciona con algunos estudios en los que se describe que la distribución troncular de la grasa se debe más a la insulino resistencia y al aumento de los marcadores de inflamación crónica que a la presencia de HO (113).

Las pacientes obesas presentaron medidas mayores de cintura y cadera, además de valores más altos de glucosa, insulina, triglicéridos y leptina que las no obesas. Aunque la obesidad por si sola no es la causante de la mayor prevalencia de factores de riesgo metabólico (52,115) contribuye al aumento de la morbilidad y la

aparición de enfermedad cardiovascular temprana en estas pacientes (115).

Al comparar la grasa total de estas pacientes, medida por densitometría, con valores de referencia de un grupo control de mujeres sanas de similar edad e IMC (178) no se encontraron diferencias significativas. No fue posible comparar los valores de grasa abdominal con los de la población normal por la falta de esta medida en el grupo control, sin embargo al comparar el índice cintura/cadera de las pacientes estudiadas con un grupo control (176) se encontró un índice significativamente mayor en las pacientes con PP, lo cual reafirma la importancia de la mayor adiposidad central presente en estas pacientes (40).

2.3.4 Disfunción endotelial

Las pacientes con PP presentaron mayor engrosamiento de la íntima carotídea en comparación con el grupo control (IMT= $0,51 \pm 0,1$ vs $0,38 \pm 0,07$ respectivamente). Estos valores se correlacionan con resultados de estudios previos en los que el valor de IMT promedio de pacientes con antecedentes de HO fue $0,53 \pm 0,09$ mm y el de pacientes control $0,39 \pm 0,08$ mm (123). Al comparar los valores del IMT de las pacientes con antecedente de PP con la media más 2 DS del valor del IMT del grupo control (0,52 mm), se encuentra que el 35% de las pacientes con antecedente de PP tienen valores de IMT que están por encima de esta cifra. Este es el primer estudio en el que se tiene en cuenta el antecedente de pubarquia precoz como punto de partida por lo que cabe pensar que la causa del engrosamiento de la íntima carotídea en estas pacientes podría ser la insulino resistencia más que el HO, esta hipótesis se apunta en varios estudios (123, 125,189).

No existe diferencia significativa en el IMT de las pacientes con BPN y las pacientes con PAN. Existen estudios que sugieren que el bajo peso al nacer se asocia a un mayor IMT en adultos jóvenes (27-30 años) solo cuando existe un antecedente de retraso del crecimiento intrauterino severo y un crecimiento postnatal exagerado (187). En el grupo de pacientes estudiado aunque existen 2 pacientes con antecedente de retraso de crecimiento intrauterino severo (peso < al percentil 2) no se tiene datos del crecimiento postnatal, además el grupo de pacientes con BPN es pequeño como para obtener diferencias significativas.

Diversos estudios asocian un incremento del IMT con la edad, la obesidad, la dislipemia, la insulino resistencia y el hiperandrogenismo (118,119), otros refieren una correlación inversa con los niveles de DHEAS, SHBG y colesterol HDL (122). En este estudio no se encontró diferencias significativas en los valores de IMT descritos en la literatura, es probable que esto sea debido a que el número de pacientes es pequeño y al dividirlo en grupos las diferencias se hacen menos significativas.

2.3.5 Hipertensión arterial

Solo una de las pacientes del estudio presentó hipertensión arterial, lo cual equivale a un 5% de las pacientes. Existe controversia con respecto a la prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con HO, algunos estudios sugieren que es mayor a la de la población normal (43), en otros se habla de un estado pre-hipertensivo (127) y en otros de una prevalencia igual a la de la población normal (126).

La paciente con hipertensión arterial presentó además un síndrome metabólico, en la literatura está descrito que la hipertensión arterial, aunque menos frecuente que otras patologías metabólicas en

pacientes con HO, está comúnmente asociada a factores de riesgo lipídicos y no lipídicos del síndrome metabólico y está bien establecido que aumenta el riesgo de enfermedad coronaria (43).

2.3.6 Alteración de marcadores de riesgo para enfermedad cardiovascular

Las pacientes con PP presentaron una relación N/L significativamente mayor al valor de referencia para una población sana de similares características; específicamente el 70% de las pacientes con PP presentaron valores mayores al promedio+2DS de los valores de normalidad.

No se encontraron diferencias significativas entre las pacientes con o sin diagnóstico de HO con respecto a la relación N/L (180). En la literatura se describe un aumento de los leucocitos en adolescentes con hiperandrogenismo e hiperinsulinismo, esta leucocitosis relativa es a expensas de los neutrófilos y ocasiona una mayor relación N/L, la cual se ha interpretado como un estado de bajo grado de inflamación (133).

Al comparar los valores de leptina promedio de las pacientes con antecedente de PP y los valores de referencia de población sana no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, un 45% de las pacientes con antecedente de PP presentaron valores de leptina mayores al promedio+2DS de los valores de normalidad.

Las pacientes obesas, presentaron niveles significativamente más altos de leptina que las no obesas, esto se correlaciona con otros estudios que demuestran que los valores de leptina son directamente proporcionales al IMC (140).

2.4 Prevalencia de hiperandrogenismo ovárico y síndrome metabólico en pacientes con pubarquia precoz según el peso al nacer

En el grupo de pacientes con pubarquia precoz existe una tendencia a presentar un peso al nacer menor al de la población Española sin dicho antecedente, con una diferencia cercana a significativa ($p=0,057$), sin embargo, al dividir el grupo de pacientes entre las que presentaban BPN y PAN no se encontró diferencia significativa en la incidencia de Hiperandrogenismo ovárico (38% vs 33% respectivamente). Es posible que esto se deba a que ninguna de las pacientes con BPN presentó morfología de poliquistosis ovárica en la ecografía pélvica. La literatura habla de una menor incidencia de morfología de poliquistosis ovárica en las pacientes con BPN, se ha especulado que este hecho se debe a que estas mujeres presentan un menor tamaño del útero y los ovarios de origen probablemente prenatal (180).

Ninguna de las pacientes con BPN presentó síndrome metabólico al momento de la valoración.

Es importante anotar que el grupo de pacientes con bajo peso al nacer es pequeño por lo que para obtener resultados significativos debe considerarse una muestra mayor de pacientes con BPN y con PAN.

2.5 Impacto del tratamiento con metformina durante la adolescencia en la prevalencia de HO, síndrome metabólico y manifestaciones clínicas comunes en ambos, durante la edad adulta.

El tratamiento combinado con metformina, flutamida y ACO fue el más utilizado en las pacientes con diagnóstico de HO durante la adolescencia, sin embargo fue el menos utilizado en la edad adulta, es probable que esto se deba a la falta de evidencia sobre la duración adecuada del tratamiento con metformina y si este medicamento es simplemente para el tratamiento sintomático o si en algún momento puede llegar a ser un tratamiento curativo (188). Existe también una falta de seguimiento especializado en estas pacientes luego del alta por el Endocrinólogo infantil, lo cual ocasiona en muchos casos la falta de un control adecuado.

Las pacientes que recibieron tratamiento con metformina durante la adolescencia presentaron menor prevalencia de HO en la edad adulta que las pacientes que no fueron tratadas (11% vs 40% respectivamente). Solo una de las 9 pacientes tratadas con metformina presentó HO, lo cual indica que el 89% de las pacientes con HO tratadas con metformina durante la adolescencia estuvieron libres de HO en la edad adulta. Existen estudios en los que se demuestra que el tratamiento preventivo con metformina, todavía en fase de investigación clínica, en adolescentes y niñas prepuberales con antecedente de BPN y PP, evita el desarrollo de las manifestaciones clínicas de HO (174).

No hubo diferencia en la incidencia de SM en las pacientes tratadas y no tratadas con metformina durante la adolescencia, tampoco hubo diferencia significativa en la presencia de componentes comunes del HO y el SM como:

- Alteraciones en el metabolismo de la glucosa
- Hipertensión arterial
- Disfunción endotelial
- Marcadores de riesgo cardiovascular
- Composición corporal

Estudios recientes demuestran que la asociación de metformina (850 mg/día) a un antiandrógeno (flutamida, 62,5 mg/día) a dosis bajas, en adolescentes y mujeres jóvenes, es eficaz en la corrección del hiperandrogenismo, la disfunción ovulatoria, y la normalización de los marcadores de riesgo cardiovascular: hiperinsulinismo, dislipidemia, exceso de adiposidad central, perfil de adipocitoquinas, y neutrofilia (149,161,172,173). Sin embargo, existen otros estudios que demuestran que al discontinuar el tratamiento con metformina se pierden los efectos beneficiosos logrados en el perfil endocrino-metabólico, la composición corporal, los marcadores de riesgo cardiovascular, el hiperinsulinismo y el desarrollo de hiperandrogenismo clínico (174, 188), lo cual podría explicar la falta de mejoría de estos parámetros en las pacientes tratadas con metformina durante la adolescencia, ya que el tratamiento fue discontinuo y no supervisado.

2.5 Otros resultados de interés

Aunque no se puede valorar la fertilidad de estas pacientes ya que el 60% de ellas no han estado embarazadas y no han buscado estarlo, es llamativo que el 75% de las pacientes que han estado embarazadas hayan presentado complicaciones como preeclampsia y diabetes gestacional.

Según un estudio de prevalencia de complicaciones durante el embarazo en mujeres con HO (78), la prevalencia de hipertensión arterial fue del 11,5%, mientras que en la población sana fue del 0,3%, los valores más altos de tensión arterial los presentaron las mujeres que tenían hiperinsulinismo. La prevalencia de diabetes gestacional fue del 7,7% en las mujeres con HO mientras que en el grupo control fue solo del 0,6%.

Con respecto a la preeclampsia, un estudio que comparó la tensión arterial y la elasticidad y engrosamiento de la carótida en mujeres

embarazadas con HO y mujeres embarazadas sin HO, demostró que las mujeres con HO presentan valores más altos de tensión arterial en todos los trimestres del embarazo con especial aumento en el tercer trimestre y mayor engrosamiento de la íntima carotídea, lo cual pone de manifiesto una alteración en la adaptación vascular durante el embarazo de estas pacientes (131).

Se cree que la mayor incidencia de abortos en el grupo de pacientes con HO se debe al hiperinsulinismo, ya que al dar tratamiento con metformina a estas pacientes disminuye la incidencia de abortos de un 36% a un 11,5 % (77).

Otro estudio (75) encontró una incidencia de diabetes gestacional en mujeres con HO del 20 %, mientras que en el grupo control fue del 8,9%, en este estudio el $IMC > 25$ fue el mayor predictor de diabetes gestacional mientras que el HO fue un factor de riesgo independiente.

El tratamiento con metformina durante la adolescencia no ayudó a disminuir el riesgo de abortos ni complicaciones en el embarazo de las pacientes con HO, es probable que esto se deba a que al suspender el tratamiento con metformina se pierden los efectos benéficos de este, como se describe en la literatura (174).

IX. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de hiperandrogenismo ovárico y de síndrome metabólico en mujeres jóvenes con antecedente de pubarquia precoz idiopática es del 35% y del 20% respectivamente.

2. La prevalencia de hiperandrogenismo ovárico en las mujeres con pubarquia precoz idiopática disminuye con la edad, siendo del 70% en la adolescencia y del 35% en la segunda década de la vida.

3. La prevalencia de manifestaciones clínicas comunes del hiperandrogenismo ovárico y del síndrome metabólico en la segunda década de la vida de las pacientes con pubarquia precoz es la siguiente:

- Alteraciones en el metabolismo de la glucosa: 45%
- Dislipemia: 25%
- Obesidad y/o adiposidad central: 40%
- Disfunción endotelial: 35%
- Hipertensión arteria: 5%
- Marcadores de riesgo para enfermedad cardiovascular: Cociente N/L y valor de leptina elevados 70% y 45% respectivamente

4. No existe diferencia en la prevalencia de hiperandrogenismo ovárico y síndrome metabólico entre las mujeres con pubarquia precoz que nacieron con bajo peso y las que nacieron con peso adecuado para la edad gestacional.

5. El tratamiento con metformina en pacientes con pubarquia precoz aislada, iniciado en la adolescencia y mantenido durante la edad adulta disminuye la prevalencia de hiperandrogenismo ovárico.

CONSIDERACIONES FINALES DE APLICACIÓN CLÍNICA

Las mujeres con historia de pubarquia precoz precisan un seguimiento clínico y analítico en la adolescencia y control posterior en la edad adulta.

Es necesario realizar estudios prospectivos para determinar el momento más idóneo para iniciar el tratamiento preventivo con sensibilizantes de insulina en pacientes con historia de pubarquia precoz, encaminado a disminuir el riesgo de desarrollar hiperandrogenismo ovárico, síndrome metabólico e infertilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Ibáñez L, Potau N, Carrascosa A. Androgens in Adrenarche. En: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, editores. Androgen excess disorders in women. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers 1997; 73-84
2. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N. Premature adrenarche normal variant or forerunner of adult disease? Endoc Rev 2000; 21: 671-696
3. McCartney CR, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Yoo R, Chang RJ, Foster CM, Marshall JC. The associations of obesity and hyperandrogenemia during the puberal transition in girls: obesity as potential factor in the genesis of postpuberal hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1714-1722
4. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. Horm Res 2006; 65: 112-115
5. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birth weight and precocious pubarche. Clin Endocrinol 2000; 53: 523-527
6. Ibáñez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. Pediatrics 2006; 117: 117-121
7. Davison SL, Bell R. Androgen physiology. Semin Reprod Med 2006; 24: 71-77
8. Stanczyk Fz. Measurement of androgens in women. Semin Reprod Med 2006; 24: 78-85

9. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *Jama* 2005; 294: 91-96
10. Rosenfield RL. Plasma testosterone binding globulin and indexes of the concentration of unbound androgens in normal and in hirsute subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 717-728
11. Mohlig M, Jurgens A, Spranger J, Hoffmann K, Weickert MO, Schlosser HW, Schill T, Brabant G, Schuring A, Pfeiffer AF, Gromoll J, Schofl C. The androgen receptor CAG repeat modifies the impact of testosterone on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155: 127-130
12. Sawaya ME, Shalita AR. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism and acne. *J Cutan Med Surg* 1998; 3:9-15
13. Legro RS, Shahbahrani B, Lobo RA, Kovacs BW. Size polymorphisms of the androgen receptor among female Hispanics and correlations with androgenic characteristics. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 701-706
14. Vottero A, Capelletti M, Giuliadori S, Viani I, Ziveri M, Neri TM, Bernasconi S and Ghizzoni L. Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: a novel pathogenetic mechanism?. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 968-972
15. Ibáñez L, Ong K, Mongan N, Jaskelainen J, Marcos MV, Hughes I, de Zegher F, Dunger D. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3333-3338

16. Virdis R, Zampolli M, Ibáñez L, Ghizzoni L, Street ME, Vicens-Calvet E. Il Pubarca prematuro. Riv Ital Pediatr (IJP) 1993; 19: 569-579.
17. Reiter E, Saenger P. Premature adrenarche. The Endocrinologist 1997; 7:85-88
18. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Rique S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepuberal and pubertal girls with a history of premature pubarche. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:2283-2288.
19. de Zegher F, Ibáñez L. Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. Fert Steril 2006; 86: 4-5
20. Goldstein S, Saenger P. The physiology of puberty. In: Moss AJ Pediatrics Update: Reviews for Physicians. Elsevier, NewYork, 1984: 63-93
21. Saenger P, Reiter EO. Premature adrenarche: a normal variant of puberty? J Clin Endocrinol Metab 1992; 74:236-238
22. Pang S. Premature adrenarche. Pediatr Adolesc Endocrinol 1984; 13:173-184
23. Ibáñez L, Bonnin MR, Zampolli M, Prat N, Alia PJ, Navarro MA. Usefulness of an ACTH test in the diagnosis of nonclassical 21-hydroxylase deficiency among children presenting with premature pubarche. Horm Res 1995; 44:51-56

24. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical Reviews 56. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 810-815
25. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992; 327:157-162
26. Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, Rudy S, Helke J. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:840-848
27. Rosenfield RL. Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:878-880
28. Ibáñez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, Carrascosa A, Bernasconi S, Vicens-Calvet E. Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:254-257
29. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, Carrascosa A, Bernasconi S, Vicens-Calvet E. Postpuberal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1599-1603
30. Ibáñez L, de Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2691-2695.

31. Ibáñez L, Potau N, Chacon P, Pascual P, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 1998; 41: 1057-1063
32. Silben M, Manibo A, McMahon D, Levin L, Oberfield S. Elevated free IGF-1 levels in prepuberal Hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 398-403
33. Oppenheimer E, Linder B, Di Martino Nardi J. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature pubarche and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:614-618
34. Vuguin P, Linder B, Rosenfeld RG, Saenger P, DiMartino-Nardi J. The roles of insulin sensitivity, IGF-1 and IGFBP-1 and 3 in the hyperandrogenism of African-American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2037-2042
35. Suikkari AM, Koivisto VA, Rutanen EM, Yki-Jarvinen H, Karonen SL, Seppala M. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 6:266-272
36. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP. Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulindependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:56-60
37. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-1174

38. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:356–359
39. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or Hyperinsulinaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:499–507
40. Ibáñez L, Ong K, de Zegher F, Marcos M, del Rio L. Fat distribution in non-obese girl with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from puberty to postmenarche. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 372-379
41. The Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25
42. Asunción M, Calvo R, San Millán J, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale H. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-2438
43. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 48-53
44. Azziz R, Woods K, Reyna R, Key T, Knochenhauer E, Yildiz B. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-2749

45. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic Ovary Syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birth weight effect. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 667-672
46. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-191
47. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Position statement: Criteria for Polycystic Ovary Syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-4245
48. David A, Ehrmann MD. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-1236.
49. Michael T, MD. Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management. *Clin Med Res* 2004; 2: 13-27
50. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol* 1961; 21:1440-1447.
51. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinaemia. *Obst Gynecol Clin North AM* 2001; 28: 77-84
52. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice and Research Clin Obst and Gynecol* 2004; 18: 685-706

53. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implication for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774–800.
54. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17a as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 785–791.
55. White DW, Leigh A, Wilson C. Gonadotrophin and gonadal steroid response to a single dose of a long-acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone in ovulatory and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 475–481.
56. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Spina J, Argyrakopoulou G, Papanastasiou L, Bergiele A, Panidis D. Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors. *Horm* 2006; 5: 17-34
57. Franks S. Candidate genes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl 1: S15
58. Fratantonio E, Vicari E, Pafumi C, Calogero AE. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 713-720
59. Luque-Ramirez M, San Millan JL, Escobar-Morreall HF. Genomic variants in polycystic ovary síndrome. *Clin Chim Acta* 2006; 366:14-26
60. Diamanti-Kandarakis E and Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of labyrinth. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 631-643

61. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–861.
62. Musso C, Shawker T, Cochran E, Javor ED, Young J, Gorden P. Clinical evidence that hyperinsulinaemia independent of gonadotropins stimulates ovarian growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 63:73-78
63. Franks S, White D, Gilling-Smith C, Carey A, Waterworth D, Williamson R. Hypersecretion of androgens by polycystic ovaries: the role of genetic factors in the regulation of cytochrome P450c17a. *Balliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;10: 193–203.
64. Hsueh ADW, Billig H & Tsafiri A. Ovarian follicle atresia: A hormonally controlled apoptotic process. *Endocrin Rev* 1994; 15: 707–724.
65. Uilenbroek JTJ, Woulters PJA, Van der Schoot P. Atresia in preovulatory follicles: Gonadotropin binding in steroidogenic activity. *Biol Reprod* 1980; 23: 219–229.
66. Prelevic GM, Wurzbarger MI, Balint-Peric L, Nasic JS. Inhibitory effect of sandostatin on secretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990; 336: 900–903.
67. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowle WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in woman with polycystic ovary disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66: 165-172

68. Anderson R, Groome N, Baird D. Inhibin A and inhibin B in women with polycystic ovarian syndrome during treatment with FSH to induce mono-ovulation. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 577–584
69. Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, Cheung AP, Chang RJ. Granulosa cells of polycystic ovaries: are they normal or abnormal? *Hum Reprod* 1992; 7: 293–299.
70. Mason HD, Willis DS, Beard RW, Winston RM, Margara R, Franks S. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries (PCO): Relationship to menstrual cycle history and to concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1355.
71. Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 723-732
72. Lipton MG, Sherr L, Elford J, Rustin MH, Clayton WJ. Women living with facial hair: the psychological and behavioral burden. *J Psychosom Res* 2006; 61: 161-168
73. Coffey S, Mason H. The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 379-386
74. Himelein MJ, Thatcher SS. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. *J Health Psychol* 2006; 11: 613-625
75. Mikola M, Hiilesmaa V, Hattunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 1537

76. Vulpoi C, Lecomte C, Guilloteau D, Lecomte P. Ageing and reproduction: is polycystic ovary syndrome an exception? *Ann Endocrinol* 2007; 68:45-50
77. Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 689-684
78. Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 94-98
79. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic Ovary Syndrome. *Metabolism* 2003; 52; 908-915
80. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Síndrome among US adults: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002; 287: 356-359
81. Apridonize T, Essah PA, Iurno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in woman with polycystic ovary síndrome. *J Endocrinol Metab* 2005; 90: 1829-1935
82. Vrbikova J, Vondra K, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sramkova D, Sindelka G, Hill M, Bendlova B, Skrha J. Metabolic syndrome in young Czech woman with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 3328-3332

83. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening Women with Polycystic Ovary Syndrome for Metabolic Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 131-147

84. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.* 2001; 285: 2486-2497

85. Alberti FG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diabetes and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-552

86. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237-1247

87. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Part 1: Worldwide definition for use in clinical practice. Internet: www.idf.org (accessed 28 July 2005)

88. Goodman E, Daniela SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and the demographic disparities in the World health organization and national cholesterol education program adult treatment panel III definition of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004; 145:445-451

89. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1929-1935

90. Coviello AD, Legro RS, 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* 2006; 91: 492-497
91. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes care* 1999; 22: 141-146
92. Legro RS, Kuselman AR, Dodsosn WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risks of type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-169
93. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjanski A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-1174
94. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamante-kandarakis E. Defects in insulin receptor signalling in vivo in the polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E392-E399
95. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyco EJ, Bergam RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP. Quantification of the relationship between insulin sensibility and B cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42:1663-1672
96. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Noninsulin-dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996; 334:777-783

97. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin sensibility and family history of non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520-527
98. O'Meara NM, Blackman JD, Byrne MM, Jaspan JB, Roldan DC, Thistlethwaite JR, Polonsky KS. Defects in beta cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1241-1247
99. Dunaif A, Finegood DT. Beta cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942-947
100. 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* 2000; 85: 2402-2410
101. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59: 141-154.
102. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Determination of the insulin resistance index by the Homeostasis Model Assessment in a population of Metropolitan Region in Chile. *Rev Med Chil* 2002; 130: 1227-1231.
103. Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Jan V, Ducluzeau PH, Andreelli F, Guebre F, Bruzeau J, Louche-Pellissier C, MaItrepierre C, Peyrat J, Chagne J, Vidal H, Laville M. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp

than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4917-4923.

104. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19:527-534

105. Villuendas G, Botella Carretero J, Roldán B, Sáncho J, Escobar-Morreale F, San Millán J. Polymorphism in the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene and the insulin receptor substrate -2 (IRS-2) gene influence glucosa homeostasis and body mass index in women with polycystic ovary síndrome and non-hyperandrogenic control. *Human Repr* 2005; 20: 3184-3191

106. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. Coronary Heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 821-826

107. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 years follow-up study. *Hum fertil* 2000; 3:101-105

108. Talbott EO, Zborowskii Jv, Boudraux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol* 2004; 56:27-39

109. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr rev* 2003; 24:302-312

110. Sekar Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS, Robins SJ. Increased small low-density lipoprotein particle number. A prominent feature of the

metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006, 113: 20-29

111. Brewer HB. Hypertriglyceridaemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999; 83:3-12

112. Scott M. Hypertriglyceridaemia, atherogenic dyslipaemia and the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18-25

113. Puder J, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Müller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6014-6021

114. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, Mohammed BS. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2549-2557

115. Meyer C, BP McGrath, HJ Teede. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5711-5716

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

117. Arcaro G, Zamboni M, Rossil, Turcato E, Covi G, Armellino F, Bossello O, Lechi A. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Relat Metab Disord.* 1999; 23: 936-942

118. O'Leary DH, Polar JK. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18-21
119. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-1249
120. Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F, Lombardi G, Colao A. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3696-3701
121. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 131-147
122. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA, Batakis N, Phenekos C, Dionyssiou-Asteriou A. Association of hyperandrogenic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2740-2746
123. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight woman with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4588-4593

124. Davis P, Dawson J, Riley W, Lauer R. Carotid intima-media thickness is related to cardiovascular risk factor measured from childhood through middle age: The Muscatine study. *Circulation* 2001; 104: 2815-2819

125. Orio F, Palomba E, Cascella T, De Simone B, Manguso F, Savastano S, Russo T, Tolino A, Zullo F, Lombardi G, Azzi R, Colao A. Improvement in endothelial Structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6 month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6.072-6.076

126. Zimmermman S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan M, Gorlin R, Krakokk LR. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 508-513

127. Holte J, Gennarelli G, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary síndrome: a sign of a prehypertensive estate? *Hum Reprod* 1996; 11: 23-28

128. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 576-580

129. Ildis BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3871-3875

130. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69: 236-241
131. Hu S, Leonard A, Seifalian A, Hardiman P. Vascular dysfunction during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007; 22: 1532-1539
132. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, Lekakis J, Panidis D. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Jour Clin Invest* 2006; 36: 691-697
133. Ibáñez L, Jaramillo A, Ferrer A, de Zegher F. High neutrophil count in girls and women with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: normalization with metformin and flutamide overcomes the aggravation by oral contraception. *Hum Reprod* 2005; 20: 2457-2462
134. Nasiek M, Kos-Kudla B, Ostrowska Z, Marek B, Kudla M, Sieminska L, Kajdaniuk D, Foltyn W, Zemczak A. Acute phase proteins: C-reactive protein and fibrinogen in young women with polycystic ovary syndrome. *Pathophysiology* 2006; 14: 23-28
135. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783
136. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003; 46: 1594-1603
137. Glintborg D, Andersen M, Hagen C. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS), adiponectin, ghrelin,

leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. Eur Jour of Endocrinol 2006; 155: 337-345

138. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, Lombardi G, Rini, GB, Lobo RA. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. Eur Jour of Endocrinol 2005; 152: 389-394

139. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2006; 3: 35-42

140. Sepilian VP, Crochet JR, Nagamani M. Serum soluble leptin receptor levels and free leptin index in women with polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and androgens. Fertil Steril 2006; 85:1441-1447

141. Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, Ricard W, Fernandez-Real JM. Serum visfatin increase with progressive beta-cell deterioration. Diabetes 2006; 55: 2871-2875

142. Otto B, Spranger J, Benoit SC, Clegg DJ, Tschop MH. The many faces of ghrelin: new perspectives for nutrition research? Br J Nutr 2005; 93: 765-709

143. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. Diabetes 2001; 50; 707-709

144. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance,

hypertension, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546-2553

145. Ardawi MS, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83: 765-771

146. Schofl C, Horn R, Schill T, Schlosser HW, Muller MJ, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4607-4610

147. Panidis D, Farmakiotis D, Koliakos G, Rousso D, Kourtis A, Katsikis L, Asteriadis C, Karayannis V, Diamanti-Kandarakis E. Comparative study of plasma ghrelin levels in woman with polycystic ovary syndrome, in hyperandrogenic woman and in normal controls. *Hum reprod* 2005; 20: 2127-2132

148. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heimman ML, Tschop M, Pasqueli R. Plasma ghrelin, obesity and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5625- 5629

149. Ibáñez L and de Zegher F. Low dose combination of flutamide, metformin and an oral contraceptive for non obese, young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 75-60

150. Diamanti-Kandarakis E, Zapati E. Insulin sensitizers and antiandrogens in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 203-212.

151. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and

hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 269-274

152. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Manson H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003; 79: 956-962

153. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human theca cells. *Fertil Steril* 2001; 78: 517-524

154. Lord JM, Fligth IHK, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3:CD003053

155. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Philips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduced the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520-525

156. Elkind-Hirsch KE. Thiazolidinediones for the therapeutic management of polycystic ovary syndrome: impact on metabolic and reproductive abnormalities. *Treat Endocrinol* 2006; 5: 171-187

157. Dunaif A, Scout D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299-3306

158. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN. PCOS/Troglitazone Study

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

159. Glintborg D, Hermann AP, Andersen M, Hagen C, Beck-Nielsen H, Veldhuis JD, Henriksen JE. Effects of pioglitazone on glucose metabolism and luteinizing secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86: 385-397

160. Ehrmann D, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Troglitazone improves defects in insulin action, secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2108-2116

161. Ibáñez L and de Zegher. Flutamide-metformin therapy to reduce fat mass in hyperinsulinemic ovarian hyperandrogenism: effects in adolescents and in women on third- generation oral contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4720-4724

162. Ibáñez L, Jaramillo A, Ferrer A, de Zegher F. Absence of hepatotoxicity after long-term, low-dose flutamide in hyperandrogenic girls and young women. *Hum Reprod* 2005; 20:1833-6

163. Calaf J, López E, Millet A, Alcañiz J, Fortuny A, Vidal O, Callejo J, Escobar-Jiménez F, Torres E, Espinós JJ. Long-term efficacy and tolerability of flutamida combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism. A 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, Jun 12 ,Epub ahead of print

164. Golland IM, Elstein ME. Results of an open year study with Diane 35 in women with polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 687:263-271
165. Vrbikova J, Dvorkova K, Hill M, Starka L. Weight change and androgen levels during contraceptive treatment of women affected by polycystic ovary. *Endocr Regul* 2006; 40:119-123
166. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 85: 420-427
167. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol* 2000; 52; 587-594
168. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestagens. *Drugs* 1996; 51:188-215
169. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of unique progestagen. *Contraception* 2000; 62:29-38
170. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, Lanzone A. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2817-1823
171. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon J-P, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary

syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1927-1932

172. Ibáñez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescent and women with hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1592-1597

173. Ibáñez L, de Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovary hyperandrogenism: The key role of metformin at the start and after more than one year therapy. *J Clin Endocrinol Metal* 2005; 90: 39-43

174. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepuberal initiation and postpuberal discontinuation of metfomin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4.331-4337

175. Ibáñez L, Ferrer A, Ong K, Amin R, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization early after menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr* 2004; 144: 23-29

176. Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs puberal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2068-2073

177. Ibáñez L, Ong K, Valls C, Marcos MV, Dunger DB, de Zegher F. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 89: 4331-4337
178. Yucel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 81-86
179. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558-3562
180. Ibáñez L, Jaramillo A, Enriquez G, Miro E, Lopez-Bermejo A, Dunger D, de Zegher F. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Hum Reprod* 2007; 22:395-400
181. Sam S, Legro R, Essah P, Apridonidze T, Dunaif A. Evidence for metabolic and reproductive phenotype in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *PNAS* 2006; 103: 7030-7035
182. Ibáñez L, Castell C, Tresserras R, Potau N. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in first-degree relatives of girls with a history of precocious pubarche. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 395-401
183. Yildiz B, Yarali H, Oguz H, Bayraktor M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-2036

184. Rosenfield R. Clinical Review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 787-796
185. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 363-369
186. Geremia C and Cianfarani S. Insulin sensitivity in children born small for gestational age. *Rev Diabet stud* 2004; 1: 58-65
187. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: new perspectives from the atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 8-16.
188. Palomba S, Falbo A, Russo T, Manguso F, Tolino A, Zullo F, De Feo P, Oriol F. Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metal* 2007, may 22, Epub ahead of print.
189. Birol V, Eray C, Erkan T, Teoman K, Ali D. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20:2409-2413
190. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinyé M. Aceleración del crecimiento. Valores de peso, talla e índice de masa corporal en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la población de Barcelona. *Med Clin* 2004; 123: 445-451