

81



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CUAUTITLAN

DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

Departamento de  
Exámenes Profesionales

SINDROME OVARIO POLIQUÍSTICO  
UN CASO BIOQUÍMICO CLÍNICO  
PRESENTACION DE TRES CASOS

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

**JUSTO ENRIQUE VAZQUEZ SANCHEZ**

ASESOR: M. en C. FRANCISCO LOPEZ MEJIA

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

2002

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Síndrome Ovario Poliquístico Un Caso Bioquímico Clínico

Presentación de Tres Casos

que presenta El pasante: Justo Enrique Vázquez Sánchez.

con número de cuenta: 9361358-9 para obtener el título de:

Químico Farmacéutico Biólogo.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Enero de 2002.

PRESIDENTE	<u>Q.F.B. María Esther Revuelta Miranda.</u>	
VOCAL	<u>M. en C. Francisco López Mejía.</u>	
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Ladislao Palomar Morales.</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>M. en F. C. Beatriz de Jesús Maya Monroy.</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Tais Nopal Guerrero.</u>	

## **DEDICATORIAS**

EL PRESENTE TRABAJO VA DEDICADO A TODAS Y CADA UNA DE LAS PERSONAS QUE HAN ESTADO CERCA DE MI, POR EL APOYO RECIBIDO EN LOS BUENOS Y EN LOS MALOS TIEMPOS, A TODOS ELLOS GRACIAS.

### **A MI MADRE**

ESTE TRABAJO ESTA DEDICADO A TI  
DE LA MANERA MAS ESPECIAL  
GRACIAS A TU CONSTANTE APOYO  
Y A LA MOTIVACIÓN QUE NOS HAS BRINDADO  
A TODOS Y CADA UNO DE TUS HIJOS...  
CON ESTO TE DIGO QUE TUS ESFUERZOS  
NO HAN SIDO ENVANO

### **A MI PADRE**

AUNQUE NO HEMOS COMPARTIDO EL TIEMPO  
NECESARIO Y LOS ENCUENTROS  
SON MUY DISTANTES, DE ALGUNA  
MANERA ESTAS PRESENTE EN LO QUE HAGO  
GRACIAS

### **A MIS HERMANOS**

POR SU APOYO EN TODO MOMENTO,  
DESEANDO QUE A CADA UNO SE LE  
CUMPLAN TODOS SUS PROYECTOS...  
GRACIAS

## **RECONOCIMIENTOS**

### **A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

GRACIAS A POR HABERME PERMITIDO SER PARTE DE ELLA; EN LA CUAL HE APRENDIDO TODAS SUS ENSEÑANZAS QUE ME HAN FORMADO PROFESIONALMENTE, DESEANDO QUE SIGA SIENDO UNA DE LAS MEJORES UNIVERSIDADES DE ESTE PAÍS.

### **A MI ASESOR**

AL M. en C. FRANCISCO LÓPEZ MEJÍA  
POR EL APOYO Y EL TIEMPO  
PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO,  
FINALMENTE ESTE ES EL RESULTADO.  
GRACIAS

### **Y MUY EN ESPECIAL**

A TODOS LOS PROFESORES  
DE LA FES-CUAUTILAN  
POR COMPARTIR SUS CONOCIMIENTOS  
Y EXPERIENCIAS PROFESIONALES  
CON NOSOTROS, LAS NUEVAS GENERACIONES

NO HAY SUEÑO QUE ALCANCE,  
NI VOZ QUE SE HAGA FUERTE,  
NI ESPERANZA QUE AGUANTE,  
NO HAY UN SOLO PROYECTO QUE SIRVA,  
NI UN SITIO EN LA TIERRA DONDE SER FELIZ.

NI SOBREVIVE EL SOL  
NI BRILLA MÁS UNA ESTRELLA...  
...SOLO HAY UNA MANERA POSIBLE:

PARARSE DE FRENTE A LA JUSTICIA,  
ABRIR LAS MANOS, PONERSE  
EL CORAZÓN ENCIMA  
Y SALIR A LA VIDA  
CON TODA LA VIDA ADENTRO.

María Teresa Difalco

# ÍNDICE

	Página
RESUMEN	4
OBJETIVOS	6
INTRODUCCIÓN	7
1. SÍNDROME OVÁRICO POLIQUÍSTICO	11
2. EVIDENCIAS DE LA APARICIÓN EN LA INFANCIA DEL SOP/HOF	13
3. TEORÍAS DE LA PATOGÉNESIS DEL SOP/HOF	15
3.1 Hipótesis del "Estroma"	15
3.2 Hipótesis del SOP como una forma del Hiperandrogenismo Funcional Ovárico (HFO)	15
3.2.1 Detenimiento y atresia en la maduración folicular	16
3.2.2 Exceso de andrógenos extraováricos	17
3.2.3 Bloqueo ovárico esteroideogénico	17
3.2.4 Deficiencia de la 3 $\beta$ -HSD	18
3.2.5 Deficiencia de la 17-cetoesteroido reductasa	18
3.2.6 Deficiencia de la aromatasa	18
3.2.7 Excesos de LH	19
4. REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS	22
4.1 Regulación normal de la secreción gonadal de andrógenos por LH	22
4.1.1 Testículos	22
4.1.2 Ovarios	22
4.2 Bases moleculares de la biosíntesis de andrógenos	23
4.3 Moduladores de la acción de LH	25
4.3.1 Esteroides Sexuales	25
4.3.2 Insulina e IGF's	26
4.3.3 Otros péptidos	29
4.3.4 Inhibición y activación	29

4.3.5 Factor de crecimiento epidermal (EGF) y transformación del factor- $\alpha$ (TGF $\alpha$ )	29
4.3.6 Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	30
4.4 Disregulación como modulación anormal de la acción de LH	31
5. RELACIÓN DE LA DISREGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS OVÁRICOS PARA EL FUTURO CLÍNICO DEL SOP/HFO	33
5.1 Gonadotropinas	33
5.2 Estructura Ovárica	34
5.3 Hiperandrogenismo Adrenal	34
5.4 Obesidad y desordenes de la secreción y acción de la insulina	37
6. PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS	38
7. CONCLUSIÓN	44
8. BIBLIOGRAFÍA	45



# ABREVIATURAS

<b>ACTH</b>	<b>HORMONA ADRENOCORTICOTROPICA</b>
<b>AMPc</b>	<b>ADENOSIN MONOFOSFATO CICLICO</b>
<b>cm<sup>3</sup></b>	<b>CENTIMETROS CUBICOS</b>
<b>DHA</b>	<b>DEHIDROEPIANDROSTENEDIONA</b>
<b>Δ<sup>4</sup></b>	<b>RUTA DELTA 4</b>
<b>Δ<sup>5</sup></b>	<b>RUTA DELTA 5</b>
<b>E<sub>1</sub></b>	<b>ESTRONA</b>
<b>E<sub>2</sub></b>	<b>ESTRADIOL</b>
<b>EGF</b>	<b>FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMAL</b>
<b>F.C.</b>	<b>FRECUENCIA CARDIACA</b>
<b>FSH</b>	<b>HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE</b>
<b>GFHS</b>	<b>GLOGULINA FIJADORA DE HORMONA SEXUAL</b>
<b>GH</b>	<b>HORMONA DE CRECIMIENTO</b>
<b>GnRH</b>	<b>HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINA</b>
<b>hCG</b>	<b>GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA</b>
<b>HFO</b>	<b>HIPERANDROGENISMO FUNCIONAL OVARICO</b>
<b>HSUG</b>	<b>HORMONA SEXUAL UNIDA A LA GLOBULINA</b>
<b>3β-HSD</b>	<b>3β-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA</b>
<b>IGF - I</b>	<b>FACTOR DE CRECIMIENTO DE SEMEJANTE A INSULINA - I</b>
<b>IGF - II</b>	<b>FACTOR DE CRECIMIENTO DE SEMEJANTE A INSULINA - II</b>
<b>Kg</b>	<b>KILOGRAMOS</b>
<b>LH</b>	<b>HORMONA LUTEINIZANTE</b>
<b>ml</b>	<b>MILILITROS</b>
<b>mm</b>	<b>MILIMETROS</b>
<b>mUI</b>	<b>MILIUNIDADES INTERNACIONALES</b>
<b>ng</b>	<b>NANOGRAMOS</b>
<b>pg</b>	<b>PICOGRAMOS</b>
<b>P450<sub>scc</sub></b>	<b>ENZIMA DE ESCISION DE CADENA LATERAL</b>
<b>RNA<sub>m</sub></b>	<b>ACIDO RIBONUCLEICO MENSAJERO</b>
<b>SOP</b>	<b>SINDROME OVARICO POLIQUISTICO</b>
<b>SNC</b>	<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>
<b>T/A</b>	<b>TENSION ARTERIAL</b>
<b>TGF-α</b>	<b>FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMADOR-α</b>
<b>TGF-β</b>	<b>FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMADOR-β</b>
<b>TNF-α</b>	<b>FACTOR DE NECROSIS TUMORAL-α</b>

## RESUMEN

El presente trabajo, se basa en una revisión bibliográfica acerca del síndrome ovario poliquístico (SOP), así como la presentación de tres casos clínicos de pacientes jóvenes que presentan signos y síntomas relacionados con este padecimiento y son atendidas por medicina privada. Esta recopilación da al lector la información bioquímica de dicho síndrome, el cual involucra una serie de fenómenos bioquímicos que se van a manifestar de distintas maneras en cada paciente, pero teniendo características generales en cada mujer afectada.

Debido a que los desordenes hormonales pueden llegar a provocar efectos irreversibles en las funciones de los organismos el SOP parece ser un padecimiento cuya etiología es polifacética con anovulación, hirsutismo, obesidad y la presencia de ovarios poliquísticos bilaterales no siempre visibles, este síndrome puede diagnosticarse mejor mediante una amplia gama de observaciones sintomatológicas, patológicas, de laboratorio y gabinete.

Dentro del desarrollo del síndrome ovario poliquístico se han involucrado al hipotálamo, la hipófisis, los ovarios y las glándulas suprarrenales, *per se* a todo esto, no se ha establecido un mecanismo fisiopatológico que explique la manera en que se desarrolla el SOP. En tiempos recientes se ha empezado a tener nociones acerca del síndrome llegando a ubicar al padecimiento como un estado final aberrante donde se encuentran involucrados en un círculo vicioso los órganos endocrinos mencionados.

Se sabe que el SOP comienza en la infancia, es decir, en las etapas previas a la vida reproductiva de la mujer y es probable que se manifieste antes de la menarquía.

Mediante este trabajo se proporciona información acerca de SOP, desde el punto de vista bioquímico-clínico, el cual se divide en una parte teórica (bioquímica) y otra clínica, con la descripción de tres casos clínicos de pacientes que presentan este síndrome.

## OBJETIVOS

**Revisión de las causas bioquímicas que favorecen la aparición del Síndrome Ovario Poliquístico en mujeres durante la infancia y la adolescencia.**

**Conocer las alteraciones bioquímicas en pacientes con el Síndrome Ovario Poliquístico, así como las modificaciones anatómicas y fisiológicas en dicho padecimiento.**

## INTRODUCCIÓN

Los ovarios son un par de órganos en forma de almendra de 3x1.5x1 cm adheridos a los ligamentos anchos a través del mesovario y se encuentran en la cavidad pélvica. Aunque la cubierta más externa del ovario se llama epitelio germinal, no forma oocitos, como lo sugiere su nombre. Consiste en una capa de epitelio cuboide simple derivado del peritoneo. La cubierta interna o albugínea, está formada por una capa de epitelio conectivo denso que se encuentra entre el epitelio terminal y la corteza ovárica. Cada ovario tiene una capa periférica y una médula central. La corteza alberga a la mayor parte de los folículos ováricos que contienen oocitos, incluidos en el tejido conectivo (estroma). Cada folículo está formado por un oocito rodeado de una o más capas de células foliculares (granulosas). La corteza ovárica contiene folículos en diversas etapas del desarrollo.

Los folículos primarios son la etapa más temprana del desarrollo folicular, se encuentran inactivos y son los únicos presentes antes de la pubertad. La hormona folículo estimulante (FSH) hipofisaria estimula el crecimiento de éstos. Los folículos primarios consisten en un oocito primario rodeado por capas únicas o múltiples de células foliculares, no tienen un antro. Los folículos-primarios unilaminares están formados por una sola capa de células foliculares cuboides rodeando a un oocito. En esta etapa, la zona pelúcida rica en glucoproteínas empieza a formarse entre el oocito y las células foliculares. Los folículos-primarios multilaminares presentan múltiples capas de células foliculares rodeando a un oocito. Durante esta etapa, la zona pelúcida aumenta de grosor y se empieza a formar la teca folicular.

En los folículos secundarios aparecen cavidades llenas de líquido (folicular) entre las células foliculares y gradualmente se unen para formar una sola cavidad

grande o antró. Los folículos maduros (de Graaf) se distinguen de los folículos secundarios tardíos principalmente por su gran tamaño (2.5 cm de diámetro).

Aunque existen aproximadamente 400,000 al nacer, sólo se desarrollan aproximadamente 450 folículos atresicos hasta la madurez. Alrededor del 99% se vuelven atresicos en diversas etapas del desarrollo. La atresia de un folículo primordial deja un espacio que inmediatamente es ocupado por el estroma.

La FSH hipofisaria estimula el crecimiento folicular durante la primera mitad del ciclo. Los folículos en crecimiento folicular, durante la primera mitad del ciclo menstrual, producen estrógeno, el aumento en su concentración a mitad del ciclo ejerce una retro-alimentación negativa sobre la producción de hormona luteinizante (LH) hipofisaria que controla la maduración final del folículo, estimula la ovulación y controla la formación y conservación del cuerpo amarillo, el cual produce estrógenos y progesterona. La progesterona inhibe la producción de LH, causando que el cuerpo amarillo degenera aproximadamente 10 - 12 días después, a menos que exista fecundación.

El ciclo menstrual depende de una interacción compleja entre tres glándulas endocrinas: hipotálamo, hipófisis y ovario. Las hormonas determinan la frecuencia de la ovulación y de la receptividad al apareamiento. El ciclo normalmente varía entre 25 y 35 días de duración (promedio 28 días), y se divide en fase folicular, fase lútea y menstruación.

En la fase folicular, por razones que no están claras, un folículo en particular comienza a crecer bajo la influencia general de la hormona estimulante del folículo (FSH). La concentración de estradiol ( $E_2$ ), es baja durante la primera semana de la fase folicular, pero comienza a elevarse progresivamente conforme el folículo crece. El  $E_2$  alcanza su concentración máxima 24 horas antes que el máximo de la LH y FSH y sensibiliza a la hipófisis a la hormona liberadora de la

gonadotropina (GnRH). La LH es liberada como respuesta a la concentración máxima de  $E_2$  por un sistema de "retroacción positiva" o en respuesta a la declinación súbita del  $E_2$  desde este valor máximo.

En la fase lútea, después de la ovulación, las células granulosas del folículo roto se luteinizan y forman el cuerpo lúteo, estructura que pronto comienza a producir progesterona y una baja cantidad de estradiol. El estradiol llega a su máximo nivel aproximadamente a la mitad de la fase lútea y entonces declina a un valor muy bajo. La hormona principal de la fase lútea del ciclo menstrual, es la progesterona, necesaria para la preparación y conservación del endometrio secretor que proporciona nutrición temprana al blastocisto implantado. Se requiere LH para la conservación temprana del cuerpo lúteo y la hipófisis la suministra durante 10 días aproximadamente. Si la implantación se produce, la función de la LH es asumida por la gonadotropina coriónica humana (hCG), que es una hormona placentaria análoga a la LH, sintetizada por las células citotrofoblásticas del embrión recién implantado. La hCG estimula la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo hasta que la placenta comienza a sintetizar cantidades de este esteroide. Sin la implantación (ni la hCG), el cuerpo lúteo sufre regresión y la menstruación sobreviene; después de la muda del endometrio, comienza un nuevo ciclo. La fase lútea tiene siempre 10 a 12 días de duración. Las variaciones de duración del ciclo casi siempre se deben a un trastorno de la fase folicular.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un complejo de diversos síntomas que van desde amenorrea hasta hemorragia anovulatoria, a menudo se relaciona con obesidad e hirsutismo. La estimulación crónica causa aumento en la secreción de andrógenos ováricos y cambios morfológicos característicos en los ovarios. Los ovarios pueden o no estar crecidos y algunas veces mantienen su tamaño normal; también un ovario puede ser de mayor tamaño que el otro de manera importante. Los ovarios tienen apariencia típica blanco brillante debido a la cápsula engrosada que muestra muchos folículos pequeños en varias etapas de

desarrollo y atresia en la superficie; también pueden parecer normales. Las células de la teca a menudo están hiperplásicas y luteinizadas. El síndrome también se relaciona con cambios en la producción suprarrenal de andrógenos en algunas pacientes. La producción de estrógenos en las pacientes en general resulta de la conversión periférica de andrógenos y estrógenos, principalmente androstenediona a estrona. Los efectos de andrógenos aumentados son secundarios al aumento en la producción de estrógenos o disminución de los valores de globulina fijadora de la hormona sexual. Esto puede producir hiperplasia endometrial y al final provocar adenocarcinoma del endometrio, pues la acción de los estrógenos no tiene efecto antagónico a la progesterona. Las pacientes con enfermedad ovárica poliquística también tienen aumento en la producción de insulina, aumento en la incidencia de diabetes e hipertensión arterial y menopausia tardía.

En el SOP, las menstruaciones irregulares, la obesidad moderada y el hirsutismo, suelen comenzar en los años de la pubertad y generalmente empeoran con el tiempo. Aunque las pacientes pueden presentar amenorrea primaria o secundaria, el rasgo común es que todas están estrogenizadas, con abundante moco cervical al examen. En general, los niveles de la mayoría de los andrógenos circulantes tienden a estar moderadamente elevados. El objetivo de la evaluación diagnóstica es descubrir una etiología (ej. una neoplasia) que pueda tratarse de forma definitiva. El SOP en sí mismo es un trastorno benigno.



## **1. SINDROME OVARICO POLIQUÍSTICO (SOP)**

El SOP es una de las endocrinopatías más comunes en mujeres en edad reproductiva. En 1935, Stein y Leventhal reportaron la asociación del ovario poliquístico en mujeres con amenorrea, hirsutismo y obesidad. Estudios morfológicos e histológicos de los ovarios de esas pacientes revelaron una delgada túnica albugínea, hiperplasia del estroma cortical y teca interno, así como múltiples folículos subcapsulares que se encontraron en varios estados de atresia (1). Subsecuentemente, la heterogeneidad de ambos descubrimientos clínicos e histológicos en los ovarios en mujeres con este trastorno, fueron reconocidos y tomados para establecer el término de SOP. En algunos casos severos podría haber hipertecosis, una forma en la cual no hay quistes, pero la disfunción ovárica en estos casos incrementan las concentraciones séricas de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) (1).

Otros padecimientos relacionados con el aumento de LH sérica son hiperandrogenismos, prolactinomas, hiperplasia adrenal congénita, debido a la deficiencia de la 21-hidroxilasa, así como tumores ováricos virilizantes (2,3).

El común denominador en mujeres con hiperandrogénica latente teniendo o no el SOP típico puede deberse al hiperandrogenismo ovárico funcional (HFO). Término de uso reciente que describe la disfunción esteroidiogénica ovárica con altos niveles de andrógenos. El desorden es funcional por dos razones: primero, porque una de las bases anatómicas para el hiperandrogenismo ovárico es que no existen bases histológicas, y segundo porque el desorden parece ser gonadotropino-dependiente. Los estudios de cateterización de la vena ovárica han sugerido que la excesiva producción de andrógenos ováricos no sólo ocurre en los ovarios poliquísticos (3).

El concepto de SOP es una forma de hiperandrogenismo ovárico funcional (HFO). Esto indica que en algunos casos el exceso de andrógenos en el SOP se manifiesta al mismo tiempo que una regulación anormal (disregulación) de la esteroidogénesis preferible a un bloqueo esteroidogénico. Además, una similar disregulación ocurre en algunas mujeres, quienes no conocen el criterio estándar para el SOP (4).

La causa probable principal del SOP es la sobreproducción ovárica de testosterona a partir de la dehidroepiandrosterona y androstenediona (hormonas masculinas androgénicas). Estos cambios, particularmente el incremento de testosterona, afectan al eje hipófisis-ovario, mandando una producción anormal de LH y FSH (las cuales estimulan el ovario). El resultado de la anomalía de LH y FSH es una baja producción de estrógenos.

De acuerdo a la descripción inicial por Stein y Leventhal, el diagnóstico del SOP se basó en los síntomas clínicos (oligo/amenorrea, infertilidad, hirsutismo y obesidad) y la presencia histológica de quistes ováricos. El ovario puede ser identificado morfológicamente por ultrasonido, el cual revela el SOP (1).

Endocrinológicamente, el SOP es también una entidad heterogénea; es caracterizado por hiperandrogenismo, que consiste en una secreción inapropiada de gonadotropina pituitaria, la cual es causa de una elevación de la relación de LH y FSH e hiperinsulinismo. La patogénesis del SOP es difícil de identificar por los diferentes fenotipos en el síndrome. Sin embargo, al menos dos de los mayores mecanismos patogénicos están involucrados: Primero un efecto inherente a la regulación de la secreción de gonadotropinas y, segundo, una alteración a la regulación de foliculogénesis y/o esteroidogénesis ovárica. El efecto sinérgico de la obesidad agrava este mecanismo pero obviamente no es primario (2,4).

## 2. EVIDENCIAS DE LA APARICION EN LA INFANCIA DEL SOP/HFO

Desde los estudios de Stein y Leventhal, en que los síntomas del SOP se presentan aproximadamente en la menarca, el diagnóstico en ocasiones es hecho en mujeres prepúberes (5). Se ha sugerido que en algunas pacientes este trastorno puede iniciarse por exceso de producción suprarrenal de andrógenos en el momento de la pubertad (6,7,8,9,10). La conversión periférica de andrógenos a estrógenos podría facilitar la secreción de grandes cantidades de LH, lo que lleva al aumento de la producción ovárica de andrógenos y deterioro en la maduración folicular. En algunas pacientes existen antecedentes familiares importantes y la pauta de herencia sugiere que es de tipo dominante (11,12,13) y puede estar ligada al cromosoma X. También se ha encontrado un grupo de pacientes en quienes la amenorrea y el exceso de andrógenos se relacionan con *acantosis nigricans* y resistencia a la insulina, hiperandrogenismo en ausencia de obesidad y lipoatrofia (14).

Este síndrome podría resultar de anomalías del sistema nervioso central (SNC), causando una secreción inadecuada de GnRH hipotalámica. Esto a su vez puede aumentar la secreción de LH y reducir la de FSH. Los valores altos de LH pueden favorecer la producción excesiva de andrógenos por la teca. Ya que también son bajos los valores de FSH, las células de la granulosa pueden tener una capacidad reducida para convertir estos andrógenos a estrógenos. Los valores altos locales de androstenediona y testosterona en el ovario poliquístico, pueden impedir el crecimiento folicular normal y aumentar el índice de atresia, lo cual ocasiona la formación de numerosos folículos quísticos pequeños. Los valores séricos de estrona y estradiol libre se elevan posteriormente al aumento de la aromatización periférica de los andrógenos ováricos y cuando el nivel de la globulina fijadora de hormona sexual (GFHS) se reduce. A su vez, los valores

elevados de estrógeno pueden sensibilizar más aún la hipófisis a la GnRH hipotalámica, manteniendo la anomalía (10,12).

Aunque la producción de andrógenos es muy variable, rara vez alcanzan los valores que se encuentran en presencia de tumores ováricos productores de andrógenos. Como resultado, la gran mayoría de las mujeres presentan hirsutismo y aumento de la actividad de las glándulas sebáceas, a menudo relacionado con acné; son raros los signos de virilización más intensa como conformación masculina (bitemporal) de calvicie, hipertrofia del clítoris y cambio de la voz. En general, existe una buena correlación entre los valores de testosterona libre y la evidencia clínica del exceso de andrógenos (15,16).

El SOP se caracteriza, en las pacientes por una anovulación fisiológica, con una aparente morfología ovárica normal los niveles de LH, andrógenos y la resistencia a la insulina generalmente se encuentran elevados (17,18,19,20). En el desarrollo de ciclos ovulatorios de adolescentes normales aparecen picos cíclicos de LH, lo que no ocurre en mujeres jóvenes con persistente ovulación. También se han encontrado evidencias de que los desórdenes congénitos suprarrenales de masculinización podrían estar programados por el sistema neuroendócrino para secretar cantidades excesivas de LH en la pubertad (21,22).

## **3. TEORÍAS DE LA PATOGÉNESIS DEL SOP/HFO**

### **3.1 Hipótesis del "Estroma"**

La hipótesis más reciente promulgada con respecto a la patogénesis del SOP; es la "hipótesis del estroma", esto es, que el SOP resulta de un complejo ciclo vicioso con la androstenediona, la cual se origina en gran parte en las glándulas suprarrenales, y es aromatizada periféricamente (23). La elevación en el estroma está referida a la sensibilización de gonadotropina por el exceso de LH secretada, la cual inicia o mantiene la secreción excesiva de androstenediona ovárica. Sin embargo, la estrona ( $E_1$ ) es un estrógeno débil y los esfuerzos para alterar la secreción de gonadotropinas por alteración de los niveles del estroma no soportan esta hipótesis. La aromatización extraglandular de los andrógenos aumenta con el peso corporal. Como resultado, en la pubertad (o más tarde), la obesidad puede tomar parte en el proceso de inicio del SOP, al promover la producción de  $E_1$ . Resulta claro que el metabolismo del estrógeno en presencia del SOP se caracteriza por la predominancia de  $E_1$  circulante (23).

### **3.2 Hipótesis del SOP como una forma del Hiperandrogenismo Funcional Ovárico (HFO)**

Se propone al SOP como una forma de gonadotropismo dependiente del HFO, en éste, la anormalidad central es una elevación en la concentración de andrógenos intraováricos. La secreción del exceso de andrógenos dentro de la circulación causa las manifestaciones pilosebáceas del síndrome. La función local del exceso de andrógenos, es el proceso de atresia folicular. En el HFO, hay varios procesos que podrían causar el exceso de andrógenos, esto incluye el proceso de atresia folicular en sí mismo, y los desórdenes extraováricos de masculinización, un bloqueo esteroidogénico ovárico, la estimulación excesiva de

LH, y una anormal secreción de andrógenos a la vez que la disregulación de la esteroidogénesis (24,25).

**3.2.1 Detenimiento y atresia en la maduración folicular.** En el SOP, los folículos maduran prematuramente y comienza la atresia antes de alcanzar un estado en el cual los oocitos sanos puedan ser fecundados (26). Los cambios característicos que pueden permitir un diagnóstico morfológico de este síndrome, son los agrandamientos generales que presentan en ambos órganos; cada ovario exhibe una cápsula tersa pero gruesa y numerosos quistes foliculares subcapsulares, cuyo diámetro varía entre 2 y 6 mm. (27). Una característica fundamental en muchos de estos folículos quísticos, es la aparición de hiperplasia en la teca interna. Las células de la granulosa, las cuales normalmente tienen el más rápido cambio de cualquiera de los componentes de los folículos ováricos, aparecen para proliferar en un rango subnormal en el SOP; esto está asociado con una abundancia de polisomas. La muerte fisiológica celular o apoptosis de células de la granulosa es parecida y contribuye al factor en el proceso de atresia folicular (28).

Esto aparece cuando el exceso de andrógenos intraováricos son responsables de la anovulación por actuación directa sobre el ovario. De ahí que los andrógenos: 1) juegan un rol en el desarrollo prematuro de los folículos; 2) interfiere con la emergencia dominante de los folículos no teniendo una alternativa a la atresia o; 3) causando activamente el proceso de atresia folicular que no esta claro aún. La atresia folicular andrógena inducida ocurre por la entrada de andrógenos dentro de las células de la granulosa. El efecto atretogénico de LH está mediado por el incremento en la producción de andrógenos intraováricos, como el indicado por el acto de que está antagonizado por antiandrógenos.

La atresia folicular aparece como una causa, y también como resultado del exceso de andrógenos. El problema en sí mismo sucede en parte porque los

foliculos atréticos llegan a foliculos androgénicos por una "falla" del mecanismo: por una baja en la actividad de la aromatasa, en los foliculos atréticos, la androstenediona es preferencialmente metabolizada a testosterona y después a dehidrotestosterona dentro del ovario. En conjunto, la atresia folicular está caracterizada por la apoptosis de las células de la granulosa y es reemplazada por células tecales y fibroblastos. Estos resultados tienen un ligero incremento en el compartimiento estromal del hipertrofismo de "células glandulares intersticiales", las cuales son hipersensibles a la LH y continúan a la secreción de andrógenos (29,30).

**3.2.2 Exceso de andrógenos extraováricos.** Los desórdenes de virilización extraováricos pueden alcanzarse por la concentración intraovárica de andrógenos a niveles suficientes para iniciar los cambios anatómicos y funcionales en el SOP. Sin embargo, se requieren altas concentraciones plasmáticas de andrógenos para este efecto (31).

Las concentraciones de andrógenos en el plasma producen una seria masculinización, que es responsable de la inducción de los cambios histopatológicos en el SOP en el ovario y provocando en los foliculos el detenimiento de la maduración. Este podría ser el mecanismo por el cual la virilización clásica de la hiperplasia suprarrenal congénita causa ovarios poliquísticos (32,33).

**3.2.3 Bloqueo ovárico esteroideogénico.** Los defectos primarios en la biosíntesis de andrógenos a estrógenos, resulta en una elevación en las concentraciones de andrógenos intraováricos. Esto podría ser un potente efecto aterogénico del medio ambiente local. La deficiencia de la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa ( $3\beta$ -HSD), 17-cetosteroide reductasa, y aromatasa están asociadas al SOP (34).

**3.2.4 Deficiencia de la 3  $\beta$ -HSD.** Un solo código del gen para la forma predominante de la 3  $\beta$ -HSD dentro del ovario humano y glándulas suprarrenales. El tipo II de la 3  $\beta$ -HSD es una isoenzima exclusiva en las glándulas suprarrenales y las gónadas; esta enzima es equivalente en afinidad para ambos esteroides C-21 y C-19 (35). Así, la deficiencia de estas enzimas dentro de un individuo podrían favorecer un resultado en concordancia al ovario y las anomalías esteroideogénicas suprarrenales. De hecho, se ha encontrado un concomitante ovárico y suprarrenal y la deficiencia de la 3  $\beta$ -HSD como una causa del SOP. El tipo I de la isoenzima 3  $\beta$ -HSD está presente en la piel y placenta y podría probablemente considerarse para la formación periférica de la  $\Delta^4$ -3-cetosteroides del precursor  $\Delta^5$ -3  $\beta$ -hidroesteroide que es típico de la deficiencia de la 3  $\beta$ -HSD en el síndrome (36,37).

**3.2.5 Deficiencia de la 17-cetosteroide reductasa.** Este defecto enzimático es propuesto como la causa del SOP en el que se observa un inusual nivel plasmático de androstenediona. Los niveles plasmáticos de testosterona, estrona, y la relación de estrona/estradiol están incrementados, sin embargo, la relación de androstenediona/testosterona no es necesariamente anormal. En este trastorno, aproximadamente el 90% de la testosterona en sangre es derivada de la conversión periférica de androstenediona a testosterona, en contraste al 50% de lo normal, sugiriendo que se secreta una pequeña cantidad de testosterona. La normal conversión de androstenediona a testosterona en la periferia y glándulas suprarrenales es resultado de la actividad intacta de la 17-cetosteroide reductasa, lo que no sucede en los ovarios.

**3.2.6 Deficiencia de la aromatasa.** La aromatasa, localizada en las células de la granulosa donde está bajo el control de la FSH, es responsable en la conversión de andrógenos a estrógenos (38). Los folículos de pacientes con SOP contienen altos niveles de androstenediona con una alta conversión de androstenediona a estradiol, sugiriendo un defecto en la aromatización (39).



Estudios con cultivos de células de la granulosa que denotan baja actividad de la aromatasa, son altamente sensibles al estímulo de la FSH. Esto sugiere que si la deficiencia de la aromatasa está presente, puede ser secundaria a la deficiencia de la FSH.

La deficiencia podría también ser secundaria a la atresia de las células de la granulosa. Dado que el fluido folicular en el ovario poliquístico parece contener cantidades normales de FSH, esto sugiere la presencia de una célula te cal inhibitoria de la FSH. Son candidatos inhibitorios un factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF) unido a proteínas, otro es la dehidrotestosterona. En una alta concentración, la dehidrotestosterona actúa como un inhibidor competitivo de la actividad de la aromatasa en las células de la granulosa, aunque las bajas concentraciones de andrógenos regulan directamente la actividad de las gonadotropinas estimulando la actividad de la aromatasa en células de la granulosa, permitiendo la regulación de la concentración de FSH.

Recientemente se encontró una mutación en el gen de la aromatasa P450 como una causa del SOP. Las hembras pseudohermafroditas en la pubertad desarrollan elevados niveles de andrógenos y bajos niveles de estrógenos; las elevaciones de las gonadotropinas están dentro del rango posmenopáusico y ovarios multiquísticos (40).

**3.2.7 Excesos de LH.** La estimulación simultánea de los ovarios por LH y FSH son necesarios para iniciar y mantener el desarrollo folicular (29-31). Mientras la LH regula la síntesis de andrógenos en las células tecales, la FSH es responsable de la regulación de la actividad de la aromatasa en las células de la granulosa, las cuales van a determinar el nivel de la síntesis de estrógenos de los precursores androgénicos. Ninguna perturbación que provoque un incremento en la relación de LH a FSH, puede teóricamente producir la síntesis preferencial ovárica de

andrógenos a estrógenos y una amplificación de la atresia folicular. Este concepto se basa en la corrección de la función ovárica en el SOP (29,31).

Estudios en mujeres con el SOP documentan los incrementos en la amplitud del pulso de LH y en la frecuencia cuando se comparan con los controles en la fase folicular (41,42). El incremento en el pulso de la frecuencia de LH implica un incremento en la frecuencia de GnRH, el cual es comprobado usando un mensajero libre de la subunidad- $\alpha$  como un marcador en la secreción de GnRH. Un incremento en el pulso de frecuencia de GnRH se mostró como un incremento selectivo en la subunidad- $\alpha$  y la LH en el gen de transcripción de la subunidad- $\beta$ . En mujeres normales, la moderada aceleración de la frecuencia del pulso normal de la GnRH durante la fase folicular del ciclo menstrual incluye un incremento en los niveles de LH y la relación de LH a FSH (37).

El anormal modelo diurno de secreción de LH en adolescentes postmenarcas con el SOP también sugiere una anormalidad primaria en el Sistema Nervioso Central (SNC). Estas personas tienen una ligera elevación en los niveles de LH, los cuales son diferentes de los asociados al sueño, aumentando las características de niñas normales púberes, premenarcas y adolescentes anovulatorias sin el síndrome. Una tendencia anormal diurna en la secreción de LH también es reportada en mujeres adultas con el SOP.

El modelo de las secreciones de esteroides en mujeres con el SOP parece ser único, lo cual sugiere que puede ser usado como un marcador para el tipo del SOP de la disfunción ovárica.

La evidencia de la deficiencia de la actividad en una enzima ovárica necesaria para la biosíntesis de  $17\beta$ -estradiol como base para los excesos de andrógenos ováricos aún no está explicado. Comúnmente, la respuesta de la pregnenolona y la progesterona son normales, dominando el bloqueo de la

3 $\beta$ -HSD y la 17-hidróxilasa. La elevación de la 17-hidróxiprogesterona no parece estar al nivel de la deficiencia de la 17,20-liasa porque la producción de andrógenos es excesiva. La elevación de los niveles de androstenediona no son explicables por la deficiencia de la 17-cetoesteroide reductasa ya que los niveles de testosterona son también altos, compatibles con la actividad excesiva de esa enzima (43).

La disregulación de la secreción ovárica de andrógenos en el SOP, particularmente en los niveles de la enzima P450c17, que tiene actividad de 17-hidróxilasa y 17,20-liasa, fue inicialmente sugerida como el común denominador de la disfunción ovárica por las siguientes consideraciones: los desproporcionados aumentos de la 17-hidróxiprogesterona son relativos a los andrógenos, esto es parecido a lo que ocurre cuando las células de Leyding son sobre-estimuladas por la LH; y una parcial disminución en la regulación en la actividad de la 17-hidróxilasa y 17,20-liasa. El exceso de LH también disminuye la regulación en el número de sitios receptores de LH, un fenómeno reportado en el SOP (44,45).

## **4. REGULACION DE LA SECRECION DE ANDROGENOS**

### **4.1 Regulación normal de la secreción gonadal de andrógenos por LH**

Las células tecales ováricas son homólogas a las células de Leyding testiculares, y originan andrógenos en los ovarios, tanto en humanos como en animales (46,47). La velocidad de determinación de los pasos de la esteroidogénesis, en respuesta a la LH, es la formación de pregnenonolona a partir del colesterol por la división al lado de la cadena 20,22. El 17-cetoesterolide es formado en las gónadas por el complejo de la 17-hidroxilasa/17,20-liasa. La velocidad es limitante en el paso de la biosíntesis de andrógenos en respuesta a LH (48,49).

**4.1.1 Testículos.** En el hombre, la secreción de andrógenos está regulada por las células de Leyding. Sin embargo, la 17-hidroxiprogesterona y los niveles de testosterona divergen: la 17-hidroxiprogesterona aumenta hasta alcanzar un máximo (100).

**4.1.2 Ovarios.** En las mujeres, los datos obtenidos en la regulación de la secreción de andrógenos son escasos. En mujeres normales, el aumento en la preovulación por la inducción de LH es equivalente al aumento en plasma de la 17-hidroxiprogesterona y androstenediona (50).

Para entender las bases normales de la baja producción de andrógenos en los ovarios, más que en los testículos, se analiza la aparente actividad de los pasos de enzimas del producto en precursores relacionados en la respuesta de los esteroides en plasma. En hombres normales aparecen más andrógenos de la 17-hidroxiprogesterona que en la mujer: por cada mol de precursor de 17-hidroxiprogesterona secretados, la mujer parece secretar aproximadamente una sexta parte de tales andrógenos, como lo indicado por su significativa disminución

del  $\Delta$ androstenediona+ testosterona/ $\Delta$ 17-hidróxiprogesterona (51). Así, parte de la diferencia entre las gónadas del hombre y de la mujer parece ser una acción de las células de Leyding, que tienen una gran actividad de la 17,20-liasa en comparación con las células tecales.

#### **4.2 Bases moleculares de la biosíntesis de andrógenos**

La 17-hidroxilasa y 17,20-liasa tienen dos actividades distintas en una enzima del citocromo P450, la P450c17. La P450c17 está localizada en las células de Leyding testiculares y en las células tecales ováricas en animales y humanos. Inicialmente la LH es estimulada por el gen de expresión de P450c17 (52,53). En las células de Leyding, el RNAm de la P450c17 y los niveles de enzimas son dependientes críticos ante la presencia de la estimulación de la LH y el AMPc, esto no es parecido a otras enzimas esteroidogénicas, las cuales se expresan consecutivamente durante la inducción. Como la estimulación de LH o el AMPc continúa, la baja regulación del RNAm de P450c17 y la enzima que las contiene puede expresarse en ambas células de Leyding y tecales (54).

Una vez estabilizada, esta acción metabólica en los testículos no está correlacionada con los niveles intracelulares del AMPc o los niveles de la proteína cinasa dependiente de AMPc. Así, esta persistencia parece ser independiente hasta la desensibilización del adenilato ciclasa. Diferenciando la regulación de la 17-hidroxilasa ovárica y la actividad de la 17,20-liasa durante la desensibilización a LH pudiendo ser parecidas en los roedores que requieren la modificación traslacional de la proteína P450c17 o su actividad (47).

En humanos, la disparidad entre las dos actividades de la P450c17 presentan un problema aun desconocido. Aunque en humanos la P450c17 posee la actividad de la 17,20-liasa en ruta  $\Delta^5$ ; esto no está establecido para la posición

de la actividad de la 17,20-liasa en la ruta  $\Delta^4$  (56). La ruta  $\Delta^4$ -17,20-liasa del metabolismo de los esteroides no es detectada como en las células tecales humanas de mujeres infértiles y es menor en algunas con ovarios poliquísticos. Esto podría considerarse como cierto debido a que los substratos de  $\Delta^4$  son metabolizados vía actividad de la 17-hidroxilasa y 17,20-liasa en mujeres con ovarios normales y con el SOP (55,57).

Esto es debido probablemente a que el factor tisular local en el retículo endoplásmico es crítico para la actividad de la 17,20-liasa, posiblemente por los complejos promocionados de la P450c17 con el electrón de transferencia en la enzima. Los fosfolípidos también están implicados en la actividad de la promoción de la 17,20-liasa en la ruta  $\Delta^4$ . La inducción de la hCG del factor citosólico se ha reportado que aumenta la síntesis de androstenediona a partir de progesterona en las células de Leyding. Tal factor es mediador del aumento de otros tipos de células de las cuales, las tecales interactúan o no puede ser expresado por células tecales cultivadas en monocapas. Si tales factores son requeridos para la expresión de la actividad  $\Delta^4$ -17,20 liasa en el hombre, la paradoja podría estar conciliada entre el metabolismo de la progesterona y la conversión de 17-hidroxiprogesterona a androstenediona en tejidos ováricos con genes de células no esteroidiogénicas. Alternativamente, existente la posibilidad de que los seres humanos tengan una  $\Delta^4$ -17,20-liasa distinta del P450c17 (58).

Tales consideraciones hacen crítico el entendimiento de regulación de la secreción de andrógenos en las glándulas suprarrenales humanas. La diferencia en la modulación de las dos actividades de la P450c17 aparentemente se da en la corteza suprarrenal. Aunque está claro que el P450c17 es capaz de la convertir la pregnenolona en 17-hidroxipregnenolona y DHA, muy pocos de estos últimos esteroides son producidos hasta que ocurre la adrenarca. La adrenarca es uno de los pasos incompletos en la "pubertad" de las glándulas suprarrenales durante el cual la corteza adrenal desarrolla la habilidad para secretar 17-cetoesteroides en

respuesta a ACTH. Aunque la actividad de la 17-hidroxilasa esta totalmente desarrollada en niños-jóvenes para el propósito de formación del cortisol, la expresión de los corticoides en las glándulas suprarrenales en adolescentes sanos no tienen ninguna de las actividades de la 17,20-llasa necesariamente para la formación del 17-cetoesteroides. Así, un incremento diferencial de la 17,20-llasa, en niñas maduras es una parte integral de la adrenarca, pero sus bases moleculares son desconocidas (59) .

Existen algunas similitudes entre la regulación de la secreción de andrógenos en roedores y humanos, ya que comparten los mismos factores de modulación de la actividad de la 17-hidroxilasa y 17,20-llasa tanto en las glándulas suprarrenales como también en las gónadas (59,60). Sin embargo, el rompecabezas esta incompleto, ya que la principal de las anomalías en el HFO está presente en la ruta del  $\Delta^4$ , dan la evidencia molecular indicando que la única enzima conocida por tener actividad de 17,20-llasa, P450c17, primeramente utiliza esteroides  $\Delta^5$  como substratos en humanos. La cascada esteroidogénica en el SOP podría estar sobreactivada en sitios claves, la sobre-actividad al lado de la cadena en las hendiduras 20,22 transportándolo fuera por el citocromo P450scs podría contar para la observación del esteroide modelo de todas las enzimas distales en los pasos en las células tecales, incluyendo la actividad de la  $3\beta$ -HSD (29, 48).

### **4.3 Moduladores de la acción de LH**

**4.3.1. Esteroides sexuales.** Los esteroides son formados en respuesta a LH, hCG y AMPc y aparecen para mediar la baja regulación de la 17-hidroxilasa y la 17-llasa durante la desensibilización homóloga. Ambos estrógenos y andrógenos están implicados (60).

**4.3.2 Insulina e IGFs.** La insulina incrementa la función ovárica, esto fue descubierto investigando la naturaleza de la asociación entre el SOP y los síndromes de extrema resistencia a la insulina (61,62). Se ha visto que la insulina estimula la producción de andrógenos *in vitro* por tejido estromal en ovarios de mujeres hiperandrogénicas. Posteriormente, se ha demostrado que la insulina sola tiene un ligero efecto y, más prominentemente, en sinergia con la LH para estimular la producción de andrógenos *in vitro* (63).

La capacidad de la insulina para incrementar la producción de andrógenos ováricos podría ser mediada directamente vía receptores de insulina ováricos. De hecho, el RNAm del receptor de insulina, fue encontrado en todos los compartimentos de los ovarios en todas las etapas del desarrollo folicular. Sin embargo, la aparente disminución de la sensibilidad ovárica a la acción de la insulina en el SOP, una etapa de la resistencia a la insulina, podría ser explicada. Los receptores de insulina podrían no servir para disminuir la regulación en los ovarios por la hiperinsulinemia como en otros tejidos. Los receptores de la insulina en el ovario podrían estar inactivos o podrían tener otra configuración. Existe la posibilidad de que el híbrido de insulina/receptores IGF-I, formados por una combinación de receptores  $-\alpha$  y  $-\beta$  que podrían bloquear a los receptores provocando una baja respuesta en algunos tejidos extraováricos (65). Los receptores atípicos IGF son subtipos que unen a la insulina con una alta afinidad Inexplicable (65).

Los efectos de la insulina podrían ser indirectos. Por ejemplo: la insulina podría elevar la concentración de testosterona libre en el suero, que no parece ser regulado en las hembras, por la disminución de las concentraciones en suero de la hormona sexual unida a la globulina (HSUG). De hecho, una reducción de los niveles en suero de insulina en mujeres obesas con el SOP, en respuesta a la pérdida de peso o pueden provocar un incremento en la concentración de HSUG y una disminución en la concentración de testosterona libre. Esto indica un



decremento en la producción de andrógenos ya que los niveles de HSUG están inversamente relacionados al de la testosterona (66).

La insulina podría alternativamente incrementar la producción de andrógenos por sus efectos por arriba de la elaboración intraovárica en los receptores IGF, oponiendo resistencia a la insulina. En conjunto con la hiperinsulinemia aumenta la regulación en el número de receptores IGF-I. Más aún, los bajos niveles de insulina unidos a IGF, aumenta la fracción de IGF-I que está biodisponible. Esto media para contar con la posible supresión de los niveles de GH en pacientes obesas con el SOP (67).

Todos los elementos del sistema IGF están presentes dentro del ovario. El gen de IGF-I está presente en las células de la granulosa. El IGF-I no solo tiene efecto sobre el gen de expresión de P450c17 en los cultivos de células tecales, aunque esto incrementa la P450sc (68,69). De cualquier modo, el aumento de IGF-I aumenta la regulación de LH inducida y la reversa de la LH inducida disminuyendo la regulación del RNAm de P450c17 y los niveles de la enzima (71).

En humanos, la inducción de LH en la síntesis de andrógenos en cultivos de células tecales también mostraron ser extremadamente sensibles a la amplificación por IGF. Sin embargo, se conoce poco sobre la organización del sistema IGF en el ovario humano. La expresión del receptor IGF-II ovárico, pero no el IGF-I, se ha reportado como respuesta a las gonadotropinas. IGF-I y II aparecen y están localizados en las células tecales en el ovario humano, pero los RNAs de IGF no están presentes en las células tecales de los folículos dominantes. Preferentemente hay expresión del RNAm de IGF-II en las células de la granulosa de los folículos dominantes. El receptor IGF-I se ha identificado en el estroma ovárico por sus características de unión. El receptor del RNAm de IGF-I está expresado en bajos niveles en las células tecales y es abundante en las células de la granulosa de los folículos dominantes. El IGF-II (manosa-6-fosfato)

está ubicado en los ovarios humanos y de las ratas. Esos receptores del RNAm se encontraron en todos los compartimentos de los ovarios en todas las fases del desarrollo folicular. Sin embargo, no está claro porque el receptor IGF-II no aparece para mediar la esteroidogénesis; por lo que, el receptor IGF-I podría mediar los efectos del receptor IGF-II (72).

IGF-I e insulina podrían jugar un papel en el balance normal entre la folinculogenesis y la atresia. Son mitogénicos para células de la granulosa y se crea un sinergismo con la FSH para incrementar la expresión de receptores para LH, la actividad de la aromatasa, y la producción de progesterona por células de la granulosa (70).

También se ha reportado que la insulina juega un papel en la maduración de oocitos (70). Se encontró que IGF-I estimula la producción de progesterona y estradiol en cultivos de células de la granulosa en humanos en forma dosis dependiente y que esta estimulación es amplificada en presencia de FSH. La FSH e IGF-I estimulan la producción de estradiol por células de la granulosa de pacientes con el SOP. En concentraciones fisiológicas, la IGF-I no es tan efectiva como la FSH en la estimulación de la producción de estradiol; el IGF-I y la insulina actúan de manera sinérgica para controlar la producción de estradiol. Se ha reportado recientemente que la insulina aumenta el efecto de IGF-II sobre las células de la granulosa en la esteroidogénesis (71,72).

Los ovarios en el SOP son indistinguibles con un antral normal pequeño o de folículos atresicos en sus modelos de expresión del componente del sistema IGF. Estos no alcanzan el estado de expresión de IGF-I, en más de estas uniones proteicas, y sus receptores unidos a las células de la granulosa del folículo dominante (66).

Estos descubrimientos argumentan que las IGFs y sus uniones proteicas están involucradas en la regulación intraovárica. Esta información sugiere que el receptor IGF-II es el receptor IGF Intraovárico y su mejor modo de acción de las IGF (Insulina en altas concentraciones) está en la desensibilización a la LH, por el encadenamiento del RNAm a la P450<sub>scc</sub>, la enzima y sus niveles de actividad. IGF tiene un efecto de sinergismo con la LH para aumentar la regulación en la producción de P450<sub>c17</sub> (66, 70).

**4.3.3 Otros péptidos.** Un receptor de péptidos podría actuar por mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos para modular la dependencia de gonadotropinas en la folículogénesis y esteroidogénesis ovárica. Esto es parecido a la lista de factores que afectan la producción de andrógenos ováricos como: angiotensina II, GnRH, catecolaminas, interleucinas, factores de crecimiento fibroblásticos y GH afectando el sistema (73,74).

**4.3.4 Inhibición y activación.** La inhibición y activación consiste de una familia de proteínas dimericas que comparte una subunidad- $\beta$  [Inhibina A( $\alpha\beta_A$ ), inhibina B( $\alpha\beta_B$ ), activina ( $\beta_A\beta_A$ ), activina AB ( $\beta_A\beta_B$ ), activina B( $\beta_B\beta_B$ )]. Las células de la granulosa son el sitio primario para la producción, la inhibición y la activación en los ovarios. La inhibición fue originalmente identificada por la selectividad de la inhibición de la secreción pituitaria de FSH. En contraste a la activina A que estimula la secreción de FSH (75).

**4.3.5 Factor de crecimiento epidermal (EGF) y factor de crecimiento transformante- $\alpha$  (TGF $\alpha$ ).** TGF $\alpha$  se ha encontrado en los ovarios de mujeres normales y de mujeres con ovarios poliquísticos (76,77). En humanos, EGF inhibe la inducción de FSH para la producción de estradiol por las células de la granulosa tanto en ovarios normales como poliquísticos. Sin embargo, algunos mediadores tienen efectos de FSH sobre células de la granulosa. Esto parece inhibir la estimulación de LH en la producción de andrógenos bloqueando la

actividad de la 17-hidroxilasa/17,20-llasa en células tecales e Intersticiales. Estos descubrimientos sugieren que EGF o sus análogos como TGF $\alpha$  podrían tener un rol significativo en la función ovárica humana (75).

El factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). El TGF $\beta$ 1 se localizó en las células tecales y de la granulosa en los ovarios. Esto fue identificado por actuar sobre la proliferación y diferenciación de células de la granulosa (78). Estudios recientes muestran que TGF- $\beta$ 1 podría inhibir la acumulación de andrógenos por supresión de la actividad de P450c17 en los ovarios (79). Este efecto inhibitorio del TGF- $\beta$ 1 sobre las actividades de P450c17 también puede ocurrir en células corticales (80). TGF- $\beta$ 1 también incrementa la estimulación de FSH en la actividad de la aromataasa en cultivos de células luteinizantes foliculares ováricas. Esas propiedades hacen de TGF $\beta$ 1 un candidato primario para la optimización en la síntesis de estradiol con una mínima acumulación de andrógenos en el ovario (78).

**4.3.6 Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).** El TNF- $\alpha$  se localiza en las células de la granulosa. Eso demuestra que en humanos el TNF- $\alpha$  recombinante estimula la esteroidiogénesis, probablemente en el paso limitante de la 20,22-hidroxilasa, en cultivos de células tecales de folículos sanos y atresicos. El TNF- $\alpha$  tiene también ganada la atención porque recientes estudios han reportado niveles altos de expresión en el tejido adiposo, correlacionados con la abundante obesidad y la resistencia a la insulina. Así, el TNF- $\alpha$  podría ser la unión que explique, al menos en parte, el exceso de andrógenos ováricos y la respuesta a la resistencia a la insulina características del SOP/HFO (78).

#### **4.4 Disregulación como modulación anormal de la acción de LH**

Los andrógenos son necesarios en el ovario, son precursores en la biosíntesis de estrógenos y un potente agente atretogénico. De ahí que los ovarios más optimizados sintetizan andrógenos a partir de estrógenos, los cuales protegen al folículo del exceso de andrógenos. Sin embargo, la secreción de andrógenos por los ovarios no es muy sensible a los ligeros cambios de estradiol en plasma o los niveles de testosterona. La desensibilización a LH parece ser de significancia primaria para el ajuste de la secreción ovárica de andrógenos (53,81).

La estimulación de LH a la biosíntesis de andrógenos parece estar modulada dentro del ovario como información paracrina y autocrina. La estimulación por LH parece ser aumentada por hormonas específicas y factores intraováricos tales como la insulina, IGF-I, y la inhibina. Otros factores podrían influir, en parte, como los esteroides sexuales, la activina, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  (84).

Aquí se postula que la secreción de E<sub>2</sub> está normalmente coordinada con la secreción de andrógenos por las células tecales vía intraovárica bajo la regulación de la biosíntesis de andrógenos en respuesta a LH. Las mujeres normales tienen una ligera regulación plasmática en la concentración de E<sub>2</sub>, coordinado por la secreción de andrógenos de las células de la granulosa con la secreción de estrógenos, así como para defenderse ellas mismas de ambos hiperandrogenismos y hiperestrogenismos (80, 82).

Aquí se propone que HFO representa un defecto en este proceso modulador. En el HFO es parecido el resultado de la coordinación anormal en la regulación de la secreción de andrógenos y estrógenos como un resultado de los desórdenes heterogéneos que causan niveles desproporcionadas de LH y de varios factores intraováricos y factores endocrinos en la modulación de esta acción. Esta disfunción provoca en general una sobreactividad de la esteroidiogénesis tecal. La

función de los ovarios en HFO es sobre la estimulación en tales o de modo que las células tecales escapan de la circunvención de un proceso normal de desensibilización a LH (76, 78).

## **5. RELACIÓN DE LA DISREGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS OVÁRICOS PARA EL FUTURO CLÍNICO DEL SOP/HFO.**

### **5.1 Gonadotropinas**

Las mujeres con disregulación en la secreción de andrógenos ováricos tienen un elevado nivel de LH en suero y esto se conoce como un criterio común para el diagnóstico del SOP, pero es claro que una elevación en la concentración de LH no es suficiente para que exista una disregulación ovárica (81). De hecho, aproximadamente la mitad de las mujeres con disregulación en la secreción de andrógenos ováricos definidos como agonistas de GnRH no elevan en el suero la concentración de LH(83).

La ausencia de relación entre los niveles de LH en suero y la disregulación ovárica son elemento clave en la formulación de este modelo de HFO. Aun más, es considerable la heterogeneidad molecular de LH y ahí esta la evidencia de que la LH bioactiva está elevada en algunos pacientes en quienes la inmunoreactividad de LH es normal. Por otro lado, las anomalías de LH se consideran tradicionalmente primarias en el SOP, por lo que un incremento en la relación de LH bioactiva a inmunoreactiva por LH podría también ser resultado del exceso de andrógenos (73).

Finalmente, en el SOP hay una concordancia general de los modelos diurnos de los niveles de LH y los niveles de insulina, los cuales aumentan la posibilidad de que éstos eleven la respuesta a LH y a GnRH.

## **5.2 Estructura Ovárica**

El criterio sonográfico para los ovarios poliquísticos varía ampliamente. El criterio más considerable es que se requiere la presencia de 10 o más quistes de 2-8 mm de diámetro, ubicados alrededor de la periferia de un denso núcleo del estroma o dispersos a lo largo y ancho de un incremento en las cantidades del estroma (82,83). Usando siempre ese criterio, más del 23% de mujeres con ovulación normal tiene en sus ovarios quistes a la examinación ultrasonográfica. Sin embargo, recientes estudios sugieren que la ovulación en mujeres con ovarios poliquísticos está mediada por una disregulación de la función ovárica (86).

Las observaciones de algunos investigadores sostienen el criterio de que los ovarios de mujeres con SOP podrían ser sonográficamente normales (85). Algunos han demostrado una correlación positiva entre los niveles de andrógenos en suero y los parámetros de ultrasonido tales como el volumen ovárico, el área, y el número de folículos. Esto es consistente con los detallados estudios histológicos con el pronto adelgazamiento de los ovarios en la mujer con el síndrome de Stein-Leventhal, los cuales muestran un incremento en la cantidad de estroma, ambos en las áreas corticales o subcorticales (84,86).

## **5.3 Hiperandrogenismo Adrenal**

Las anomalías esteroidiogénicas adrenales se encuentran comúnmente en mujeres hiperandrogénicas, incluyendo éstas con el SOP/HFO. La hiperplasia adrenal congénita no clásica en la deficiencia aguda 21-hidroxilasa presenta un cuadro parecido al del SOP: Hirsutismo, oligomenorrea, ovarios poliquísticos, y elevados niveles de LH en suero (85).



En su mayor parte, la naturaleza de las anomalías androgénicas adrenales en el SOP son inexplicables. En un estudio prospectivo de 40 mujeres hiperandrogénicas quienes presentaron hirsutismo o desórdenes menstruales, consintieron participar en pruebas de ACTH y del agonista GnRH; el 55% tenía hiperandrogenismo adrenal funcional, dependencia de ACTH con exceso de 17-cetoesteroides (85).

La más común de las anomalías adrenales en mujeres hiperandrogénicas es la hipersensibilidad a la  $\Delta^5$ - $3\beta$ -hidróxiesteroide reductasa ACTH de 17-hidróxipregnenolona y DHA. En dicho estudio solamente 20% del grupo tuvo un elevado nivel del sulfato de DHA por arriba de la media. Las respuestas de DHA correlacionan altamente con la 17-hidróxipregnenolona (88). La hipersensibilidad a androstenediona y a ACTH está significativamente incrementada, en la mitad de las pacientes. La relación de la dehidroepiandrosterona o androstenediona a cortisol están significativamente incrementadas (89).

La hipersensibilidad a DHA es comúnmente considerada para mediar la deficiencia de la  $3\beta$ -HSD. Además, existen mujeres hirsutas con hipersensibilidad a la  $3\beta$ -hidróxiesteroide reductasa de la ACTH, menos del 10%, tienen valores elevados de  $\Delta^5$ - $3\beta$ -hidróxiesteroide reductasa. Esta respuesta a los esteroides se parece a los cambios exagerados en la función suprarrenal que ocurre durante la adrenarca. Sin embargo, no está claro si esto es una anomalía funcional que podría estar relacionada a la disregulación ovárica (31,92).

Algunas mujeres hiperandrogénicas tienen elevados o bajos niveles de 17-hidróxiprogesterona en respuesta a ACTH al igual que las personas heterocigotas por deficiencia de la 21-hidróxilasa (87,91). El 25 % de las mujeres hiperandrogénicas tienen esta anomalía (87).

Los efectos de la insulina sobre el metabolismo de los esteroides ováricos no están establecidos. Un efecto de la insulina podría explicar el simple efecto de la obesidad sobre el encadenamiento de la sensibilidad del 17-cetoesteroide a ACTH (92). Sin embargo, los efectos agudos de hiperinsulinemia en la producción de andrógenos dan resultados inconsistentes. Aunque algunos Investigadores han reportado un aumento de la concentración en suero de sulfato de DHA y otros andrógenos en respuesta a la hiperinsulinemia, esto no se ha confirmado. Aunque la insulina incrementó la formación del 17-cetoesteroide por P450c17 en las gónadas, esto podría no suceder en todos los tejidos (94,95).

La disregulación de la biosíntesis de esteroides y su metabolismo está presente en la mayoría de los hiperandrogenismo suprarrenales funcionales. Esta disregulación puede aparecer como una disfunción suprarrenal aparente, o como una disfunción ovarica o ambas a la vez. Es probable que el exceso de insulina juegue un papel en la disregulación(93,98).

También se postula que la modulación en la secreción de andrógenos dentro del ovario normalmente es importante para la coordinación de la síntesis ovárica de andrógenos y de estrógenos tanto para una óptima fertilización como para prevenir el hiperandrogenismo. De igual manera, la modulación intrasuprarrenal de los modelos de esteroidiogénesis, en respuesta a ACTH, se ha postulado por ser uno de los numerosos procesos autorregulatorios para prevenir hipercortisolismo. En cada una de estas glándulas secretoras de esteroides, la actividad de la 17,20-liasa, la velocidad limitante en el paso de la biosíntesis de andrógenos, es un sitio de regulación importante. Diversos mecanismos, algunos no específicos y otros órgano-específicos son similares por haber evolucionado para ajustar la secreción de andrógenos apropiadamente para la necesidad de cada uno de esos órganos endocrinos (96).

#### **5.4 Obesidad y desórdenes de la secreción y acción de la insulina**

La obesidad se observa en el 30-50% de las mujeres con SOP y estuvo presente en más de los pacientes originalmente descritos por Stein-Leventhal (1). Mujeres con SOP son frecuentemente caracterizadas por un modelo "androide" de obesidad como reflejo en un incremento de la cintura a la proporción de la cadera y otras más sofisticadas mediciones de la distribución de grasa en el cuerpo. Recientemente se informó el impacto del deterioro de "androides", la distribución de grasa en el cuerpo sobre los niveles de andrógenos, tolerancia a la glucosa, secreción de insulina y los perfiles de lipoproteínas (96,97).

La obesidad contribuye a la resistencia de la insulina en el SOP porque el nivel plasmático de ésta es mayor en obesas que en mujeres delgadas con el síndrome. Sin embargo, la resistencia de la insulina en el SOP es independiente de la masa de grasas libres en el cuerpo. Mujeres no obesas con el SOP podrían no mostrar la hiperinsulinemia (98,99).

La causa de la obesidad en el SOP es desconocida. Una posible explicación es que la hiperinsulinemia tiene un efecto lipogénico. Otra posibilidad es que la anovulación causa una falta de progesterona lo que predispone a una obesidad abdominal y un cambio en el tipo de fibra muscular, ambos con consecuencias metabólicas deletereas. La termogénesis postprandial está reducida en mujeres con el SOP y está asociado con el incremento de la resistencia a la insulina. Sin embargo, la magnitud de la reducción en la termogénesis postprandial parece ser insuficiente como causa de la magnitud de la obesidad (67,96).

## 6. PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

### PRIMER CASO



CASO 1: C.Z.G.

EDAD: 18 años

MENARCA: a los 12 años

RITMO: 180 días sin sangrado por 15 días de sangrado

18 AÑOS

INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA: 17 años

HISTORIA CLINICA:

Amenorrea de 180 días. Siempre han sido irregulares sus ciclos con fases de amenorrea de 6 a 12 meses, mastodinia, 2 años de vida sexual activa sin concebir (un mes con anticonceptivos sin especificar).

A la exploración: No se palpa glándula tiroidea, área cardíaca sin ruidos agregados, abdomen blando, no doloroso, sin masas, ni megalias.

Exploración ginecológica: Se observan paredes vaginales enrojecidas, con secreción de color blanquecino, cervix con orificio cerrado, hiperemico, y alteraciones de escoriación epitelial, no se muestran alteraciones vasculares, por lo que se presume cervicitis infecciosa.

PERFIL HORMONAL	FASE FOLICULAR	VALORES NORMALES
FSH	3.3 mUI/ml	( 0 - 20 mUI/ml)
LH	13.0 mUI/ml	( 0 - 28 mUI/ml)
E <sub>2</sub>	82.1 ng /ml	( 25 -87 ng /ml)
P <sub>4</sub>	1 ng/ml	( 0.1 - 1.5 ng /ml)
PRL	21.2 ng/ml	( 0 - 25 ng /ml)

#### PERFIL TIROIDEO

T <sub>3</sub> T	1.3 ng/ml	0.9 - 2.4 ng /ml
T <sub>4</sub> T	7.4 ng /ml	5.1 - 11.9 ng /ml
T <sub>4</sub> LIBRE	1.38 ng /ml	0.76 - 1.79 ng /ml
TSH	1.04	

**ULTRASONIDO PELVICO:**

Vejiga normal

Útero normal de diámetro 72x30x33 mm

Endometrio: 7 mm

Ovarios aumentados de tamaño y con quistes pequeños

**PAPANICOLAU:**

SUPERIOR: 3

INTERIOR: 17

PAR: 80

Células endocervicales abundantes sin alteraciones

Flora bacilar

Leucocitos polimorfonucleares

Atrofia intensa

Valor Estrogenico: nulo

**HISTEROSALPINGOGRAFÍA:**

Vagina y útero normales con adecuada permeabilidad. Trompas viables pero con estenosis en ambos lados. No se muestran otras alteraciones.

## SEGUNDO CASO



CASO 2: R.O.A.

EDAD: 21 años

MENARCA: a los 11 años

RITMO: 28 días por 15 a 20 días de sangrado ( en el inicio)

Nubil (virgen)

Peso: 74 KG

Estura: 1.58 mts

T/A: 120/80

HISTORIA CLINICA:

Hirsurtismo, sangrado transvaginal desde hace 11 meses, dolor abdominal, cansancio.

A la exploración; no se palpa la tiroides, area cardiaca sin ruidos agregados, abdomen con paniculo adiposo importante, doloroso a la palpación, no masas ni megalias, resto aparentemente normal

PERFIL HORMONAL	FASE FOLICULAR	MITAD CICLO	FASE LUTEA
FSH	0.6 mUI/ml	0 - 25 mUI/ml	11 - 50 mUI/ml
LH	0.2 mUI/ml	5.4 - 32 mUI/ml	0 - 13 mUI/ml
E <sub>2</sub>	0.3 ng/ml		115 - 400 ng/ml
P <sub>4</sub>	1.0 ng/ml		1.6 - 28.0 ng/ml
T <sub>1</sub>	0.2 ng/ml		1.6 - 28.0 ng/ml
PRL	17.4 ng/ml		
BIOMETRIA HEMATICA			
GLOBULOS ROJOS	3 450 000		
HEMOGLOBINA	9.0		
HEMATOCRITO	30		

### ULTRASONIDO ABDOMINAL

Glándulas suprarrenales dentro de lo normal

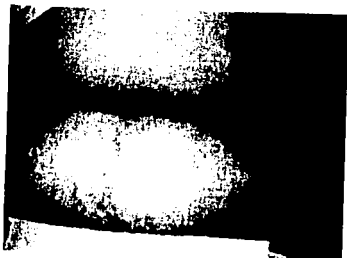
### ULTRASONIDO PELVICO

Utero de diámetro 60 x 41 x 47 mm lateralizado a la izquierda

Mioma intra mural en cara anterior con diámetro 1.5 x 18 mm, Endometrio de 2.1 mm

Ovario derecho: diámetro 22 x 17 x 21 mm volumen de 4.3 cm<sup>3</sup>

Ovario izquierdo: diámetro 21 x 26 x 23 mm volumen de 6.8 cm<sup>3</sup>



La siguiente fotografía muestra a la paciente con el abdomen abultado, con acumulación de grasa. Se observa hirsutismo.

## TERCER CASO



CASO 3: D.K.G.M.

EDAD: 17 años

MENARCA: A los 12 años

RITMO: 45 a 75 días sin regla con 8 a 10 días de sangrado

Nubil (virgen)

ESTATURA: 1.59

PESO: 69 kg

T/A: 100/60

F.C.: 64 X 1

HISTORIA CLINICA

Hirsurtismo; su sangrado transvaginal es irregular, en ocasiones dura hasta 20 días. presenta dismenorrea y mastodinia presenta irritabilidad y depresión.

a la exploración: garganta irritada, hiperemia, mucosas orales bien hidratadas. en el cuello no se palpa la glándula tiroides,

área cardiaca sin ruidos agregados, abdomen sin masas ni megalias palpables. Panículo adiposo importante, resto aparentemente sin datos patológicos.

### DETERMINACION DE ACTH Y CORTISOL BASALES:

ACTH : 11.7 pg/ml ( 1 - 37 pg/ml ) CORTISOL: 144 ng/ml ( 50-250 ng/ml)

CORTISOL CON PRUEBA DE SUPRESION CON DEXAMETASONA

200 ng/ml ( 1 ng/ml)

PERFIL HORMONAL	FASE FOLICULAR	V.N.	
FSH	0.57 mUI/ml	( 1 - 13 mUI/ml )	
LH	0.21 mUI/ml	( 1 - 30 mUI/ml )	
E <sub>2</sub>	42 pg /ml	( 90 - 300 pg/ml )	Estradiol
P <sub>4</sub>	0.54 ng/ml	( 2.5 - 28.1 ng/ml )	Progesterona
T	0.12 ng/ml	( 0.15 - 1.1 ng/ml )	Testosterona
PRL	17.6 ng/ml	( 1 - 25 ng/ml )	Prolactina

### PERFIL TIROIDEO

T <sub>3</sub> T	42 ng/ml	( 75 - 220 ng/ml )
T <sub>4</sub> T	7.8 ng/ml	( 3.7 - 13.5 ng/ml )
T <sub>4</sub> LIBRE		
TSH	1.8 mUI/ml	( 4.5 - 7.01 mUI/ml )



### ULTRASONIDO PELVICO

Utero de diámetro 76x37x47 mm

Endometrio de 7 mm

Ovario derecho: diámetro 40x22x29 mm con volumen de 13.3 cm<sup>3</sup> (grueso)

Ovario izquierdo: diámetro 41x23x30 mm con volumen 14.7 cm<sup>3</sup> (grueso)

Con imágenes ovaricas de quistes pequeños

Diagnostico : Poliquistosis ovarica



En esta fotografia se observa crecimiento de vello en los muslos de la paciente, característico en pacientes con el SOP.

## 7. CONCLUSIÓN

podemos concluir que el Síndrome Ovario Poliquístico bioquímicamente resulta de una alteración en la secreción de andrógenos en cantidades excesivas y al mismo tiempo se lleva a cabo una aromatización periférica de estrógenos. La formación que se lleva a cabo de estrógeno a nivel extraglandular induce a una elevada relación de LH a FSH. La LH va a hacer que el ovario mantenga las condiciones andrógenicas características de este síndrome. La disparidad que se da entre la LH y FSH se preserva a el efecto inhibitorio de  $E_1$  y  $E_2$  que es mayor sobre la FSH que sobre la LH; el efecto inhibitorio en la secreción de FSH, y una mayor liberación de LH debido a una mayor sensibilidad pituitaria y probablemente también a una mayor secreción de GnRH.

Como ya se reviso, este padecimiento comienza a edad temprana en la vida reproductora de la mujer, esto puede ser probablemente antes de la menarca. Las características que más se pueden observar en el SOP es el crecimiento excesivo de pelo (hirsurtismo), la obesidad y la anovulación. Aunque no todas las mujeres que desarrollan este mal presentan estas características.

En los tres casos clínicos que presentamos observamos que los perfiles hormonales de las pacientes se encuentran dentro de los límites normales, pero los signos y síntomas que presentan son característicos del SOP, la obesidad, el hirsurtismo, acné, la irregularidad en los ciclos menstruales, así como los ultrasonidos de las pacientes nos dan algunas de las características del síndrome debido a que existen quistes en sus ovarios

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- **Stein IF, Leventhal ML.** 1935. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29:181 – 191.
- 2.- **Dunaif A, Scully RE, Andersen RN, Chapin DS, Crowley Jr WF.** 1984. The effects of continuous androgen secretion on the hypothalamic-pituitary axis in women: evidence from a luteinized thecoma of the ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 59:389 – 393.
- 3.- **Givens JR, Andersen RN, Wisner WL, Donelson AJ, Coleman SA.** 1975. A testosterone-secreting, gonadotropin-responsive pure thecoma and polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 41:845 – 853.
- 4.- **Edman GD, Aiman EJ, Porter JC.** 1978. Identification of the estrogen product of extraglandular aromatization of plasma androstenedione. *Am J Obstet Gynecol* 130:439.
- 5.- **DeVane GW, Dzekala NM, Judd HL.** 1975. Circulating gonadotropins, estrogens and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 121:496
- 6.- **Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z.** 1992. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 327:157 – 162.
- 7.- **Merrill JA.** 1963. The morphology of the pubertal ovary: relationship to the polycystic ovary syndrome. *South Med J* 56:225 – 231.
- 8.- **Zumoff B, Freeman R, Coupey S, Saenger P, Markowitz M, Kream J.** 1983. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 309:1206 – 1209.
- 9.- **Moll Jr GW, Rosenfield RL.** 1983. Plasma free testosterone in the diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome. *J. Pediatr* 102:461 – 464.
- 10.- **Porcu E, Venturoli S, Magrini O, Bolzani R, Gabbi D, Paradisi R, Fabbri R, Flamigni C.** 1987. circadian variations of luteinizing can have two different profiles in adolescent anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 65:488 – 493.
- 11.- **Ibañez L, Potau N, Virdis R, Zanpolli M, Terzi C, Gussinye M, Carrascosca A, Vicens-Calvet E.** 1993. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1599 – 1603.
- 12.- **Apter D, Bützow T, Laughlin GA, Yen SSC.** 1994. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 79:119 – 125.

- 13.- **Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD.** 1968. Hereditary factors in the stein-leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 100:371 – 387.
- 14.- **Ferriman D, Purdie AW.** 1979. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol (Oxf)* 11:291 – 300.
- 15.- **Carrey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S.** 1993. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38:653 – 658.
- 16.- **Wilroy RS, Givens JR, Wisner WL, Coleman SA, Andersen RS, Fish SA.** 1975. Hyperthecosis: an inheritable form of polycystic ovarian disease. *Birth Defects* 11:81 – 85.
- 17.- **Moller DE, Flier J.** 1988. Detection of an alteration in the insulin-receptor gene in a patient with insulin resistance, acanthosis nigricans, and the polycystic ovary syndrome (Type A Insulin Resistance). *N Engl J Med* 319:1526 – 1529.
- 18.- **Kadawaki T, Berins C, Cama A.** 1988. Two mutant alleles of the insulin receptor gene in a patient with extreme insulin resistance. *Science* 240: 787 – 790.
- 19.- **Accili D, Frapier C, Mosthat L, McKeon C, Elbein SC, Permutt MA.** 1989. A mutation in the insulin receptor gene that impairs transport of the receptor to the plasma membrane and causes insulin-resistant diabetes. *EMBO J* 8:2509 – 2517.
- 20.- **Moller DE, Flier JS.** 1991. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N. Engl J Med* 325:938 – 948.
- 21.- **Axelrod LR, Goldzieher JW.** 1962. The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. *J Clin Endocrinol* 22:431.
- 22.- **Kase N, Kowal J, Soffer LJ.** 1963. In vitro production of testosterone and androstenedione in normal and Stein-Leventhal ovaries. *Acta Endocrinol* 44:8.
- 23.- **Kroop A, Kumar S, Laing I, Boulton AJM, Wass JAH, O'Rahilly OS.** 1994. Molecular scanning of the insulin receptor gene in syndromes of insulin resistance. *Diabetes* 43:357 – 638.
- 24.- **Moller DE, Cohen O, Yamaguchi Y, Assiz R, Grigorescu F, Eberle A, Morrow LA, Moses AC, Flier JS.** 1994. Prevalence of mutation in the insulin receptor gene in subjects with features of the type A syndrome of insulin resistance. *Diabetes* 43:247 – 255.
- 25.- **Conway GS, Honour JW, Jacobs HS.** 1989. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 30:459 – 470.
- 26.- **Chang RJ, Mandel FP, Lu JKH.** 1982. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 54:490

- 27.- **Yen SSC , Lasley BL, Wang CF.** 1975. The operating characteristic of the hypothalamic-pituitary system during the menstrual cycle and observations of biological action of somatostatin. *Rec Prog Horm Res* 31:321.
- 28.- **Barnes R, Rosenfield RL.** 1989. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 110:386 – 399.
- 29.- **Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW.** 1990. Dysregulation of cytochrome P450c17  $\alpha$ - as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 53:785 – 791.
- 30.- **Erickson GF, Hsueh AJ, Quigley ME, Rebar RW, Yen SS.** 1979. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 49:514 – 519.
- 31.- **Rheaume E, Lachance Y, Zhao H-F, Breton N, Dumont M, De Launoit Y, Trudel C, Luu-The V, Simard J, Labrie F.** 1991. Structure and expression of a new complementary DNA encoding the almost exclusive 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/ $\Delta^3$ - $\Delta^4$ -isomerase in human adrenals and gonads. *Mol Endocrinol* 5:1147 – 1157.
- 32.- **Pang S, Lemer A, Stoner E, Levine LS, Oberfield SE, Engel I, New MI.** 1985. Late-onset steroid 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 60:428 – 436.
- 33.- **Eldar-Geva T, Hurwitz A, Vecsei P, Palti Z, Milwidsky A, Rosler A** 1990 Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 323:855 – 863.
- 34.- **Inkster SE, Brodie AMH.** 1991. Expression of aromatase cytochrome P-450 in premenopausal and postmenopausal human ovaries: an immunocytochemical study. *J Clin Endocrinol Metab* 73:717 – 726.
- 35.- **Erickson GF.** 1992. Folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. In Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G (eds) *Current Issues in Endocrinology and Metabolism: Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific, Cambridge, MA.
- 36.- **Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, Fischer CR, Simpson ER.** 1994. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutation in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocrinol Metab* 78:1287 – 1292.
- 37.- **Richards JS, Jonassen JA, Kersey KA.** 1980. Evidence that changes in tonic luteinizing hormone secretion determine the growth of preovulatory follicles in the rat. *Endocrinology* 107:641 – 648.
- 38.- **Richards JS, Bogovich K.** 1982. effects of human chorionic gonadotropin and progesterone on follicular development in the immature rat. *Endocrinology* 111:1429 – 1438.

- 39.- **Gougeon A.** 1986. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1:81 – 87.
- 40.- **Burger CW, Korsen T, van Kessel H, van Dop PA, Caron FJM, Schoemaker J.** 1985 Pulsatile luteinizing hormone patterns in the follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCOD) an non-PCOD secondary amenorrhea. *J. Clin Endocrinol Metab* 61:1126 – 1132.
- 41.- **Filicori M, Campaniello E, Michelacci L, Pareschi A, Ferrari P, Bolelli G, Flamigni C.** 1988. Gonadotroping-releasing hormone (GnRH) analog suppression renders polycystic ovarian disease patient more susceptible to ovulation induction with pulsatile GnRH. *J Clin Endocrinol Metab* 66:327 – 333.
- 42.- **Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF.** 1988. Hyperfunction of the hypophthalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 66:165 – 172.
- 43.- **Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gammi L, Paradisi R, Forcacci M, Bolzani R, flamigni C.** 1988. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, oestradiol, oestrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28:93 – 107.
- 44.- **Kazer RR, Kessel B, Yen SSC.** 1987. Circulating Luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Metab* 65:233 – 236.
- 45.- **Soules MR Clifton DK, Bremne WJ, Steiner RA.** 1987. Corpus luteum insufficiency induced by rapid gonadotropin-releasing hormone-induced gonadotropin secretion pattern in the follicular phase. *J Clin Endocrinol Metab* 65:457 – 464.
- 46.- **Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, Rosenthal M.** 1994. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1328 – 1333.
- 47.- **McAllister JM, Kerin JFP, Trant JM, Estrabrook RW, Mason JI, Waterman MR, Simpson ER.** 1989. Regulation of cholesterol side-chain cleavage and 17  $\alpha$ -hydroxylase/lyase activities in proliferating human theca interna cells in long term monolayer culture. *Endocrinology* 125:1959-1966.
- 48.- **Voutilainen R, Tapanainen J, Chung B-C, Matteson KJ, Miller WL.** 1986. Hormonal regulation of P450 scc (20-22 desmolase) and P450c17 (17  $\alpha$ -hydroxylase/17, 20 lyase) in culture human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 63:202-207.
- 49.- **Anakwe OO, Payne AH.** 1987. Noncoordinate regulation of *de novo* synthesis of cytochrome P-450 cholesterol side-chain cleavage and cytochrome P-450 17  $\alpha$ -hydroxylase/17, 20 lyase in mouse Leyding cell cultures: relation to steroid production. *Mol Endocrinol* 1:595-603.

- 50.- **Malaska T, Payne AH.** 1984. Luteinizing hormone and cyclic AMP-mediated induction of microsomal cytochrome P-450 enzymes in culture mouse Leyding cells. *J Biol Chem* 259:11654-11657.
- 51.- **Abraham GE.** 1974. Ovarian and adrenal contributions to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 39:340-346.
- 52.- **Rosenfield RL, Ehrmann DA, Barnes RB, Sheikh Z.** 1993. Gonadotropin-releasing hormone agonist as a probe for the pathogenesis and diagnosis of ovarian hyperandrogenism. *Ann NY Acad Sci* 687:162-181.
- 53.- **Dufau M.** 1988. Endocrine regulation and communicating functions of the Leyding cell. *Annu Rev Physiol* 50:483-508.
- 54.- **Smyth CD, Miro F, Whitelaw PF, Howles CM, Hillier SG.** 1993. Ovarian thecal/interstitial androgen synthesis is enhanced by a follicle-stimulating hormone-stimulated paracrine mechanism. *Endocrinology* 133:1532-1538.
- 55.- **Dufau MO, Winters CA, Hattori M, Aquilano D, Baranao JL, Nozu K, Catt KJ.** 1984. Hormonal regulation of androgen production by the Leyding cell. *J. Steroid Biochem* 20:161-173.
- 56.- **Axelrod LR, Goldzeiher JW.** 1962. The polycystic ovary III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. *J Clin Endocrinol* 22:431-440.
- 57.- **Kase N, Forchielli E, Dorfman RI.** 1961. *In vitro* production of testosterone and androst-4-ene-3,17-dione in a human ovarian homogenate. *Acta Endocrinol (Copenh)* 37:19-23.
- 58.- **Cooke GM, Robaire B.** 1988. Phospholipases modulate de rat testicular androgen biosynthetic pathway *in vitro*. *Biol Reprod* 39:329-339.
- 59.- **Yanase T, Sanders D, Shibata A, Matsui N, Simpson ER, Waterman MR.** 1990. Combined 17  $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency due to a 7-basepair duplication in the N-terminal region of the cytochrome P450c17a (CYP17) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1325-1329.
- 60.- **Miller WL.** 1988. Molecular biology of steroid hormone Synthesis. *Endocr Rev* 9:295-318.
- 61.- **Jefcoate CE, Mcnamara BC, DiBarolomeis MJ.** 1986. Control of steroid synthesis in adrenal fasciculate cells. *Endocr Res* 12:315-350.
- 62.- **Harrison LC, Dean B, Peluso I, Clark S, Ward G.** 1985. Insulin resistance, acanthosis nigricans, and polycystic ovaries associated with a circulating inhibitor of postbinding insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 60:1047-1052.
- 63.- **Taylor SI, Dons RF, Hernandez E, Roth J, Gorden P.** 1982. Insulin resistance associated with androgen excess in women with auto-antibodies to the insulin receptor. *Ann Intern Med* 97:851-855.

- 64.- **Cara JF, Rosenfield RL.** 1988. Insulin-like growth factor-I and insulin potentiated luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian theca-interstitial cells. *Endocrinology* 125:1464-1473.
- 65.- **El-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ, Shimasaki S, Ling N, LeRoith D, Roberts Jr CT, Yen SS.** 1994. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors (IGF-I and II), the IGF and insulin receptors, and IGF-binding proteins 1 – 6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1488-1496.
- 66.- **Poretsky L, Bhargava G, Levitan E.** 1990. Type Insulin-like growth factor receptor in human ovarian stroma. *Horm Res* 33:22-26
- 67.- **Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG.** 1991. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 72:83-89.
- 68.- **Slowinska-Szrednicka J, Zgliczynski W, Makowska A, Jeske W, Brzezinska A, Soszynski S.** 1992. An abnormality of the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in women with polycystic ovary syndrome due to coexistent obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 74:1432-1435.
- 69.- **Zhou J, Bondy C.** 1993. Anatomy of the human ovarian insulin-like growth factor system. *Biol Reprod* 48:467-482.
- 70.- **Adashi EY.** 1993. Intraovarian regulation: the proposed role of insulin-like growth factors. *Ann NY Acad Sci* 687:10-12.
- 71.- **Dor J, Costritsci N, Pariente C, Rabinovici J, Mashiach S, Lunenfeld B, Kaneti H, Sépala M, Koistinen R, Kasarik A.** 1992. Insulin-like growth factor-I and follicle-stimulating hormone suppress insulin-like growth factor binding protein-1 secretion by human granulosa luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 75:969-973.
- 72.- **Mastorakos G, Webster EL, Friedman TC, Chrousos GC.** 1993. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone (CRH) and its binding sites in the rat ovary. *J Clin Invest* 92:961-968.
- 73.- **Mastorakos G, Scopa CD, Vryonidou A, Friedman TC, Kattis D, Phenekos C, Merino MJ, Chousos GP.** 1994. Presence of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 79:1191-1197.
- 74.- **Ying SY.** 1988. Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 9:267-293.



- 75.- **Chegini N, Willians RS.** 1992. Immunocytochemical localization of transforming growth factors (TGFs) TGF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in human ovaries tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 74:973-980.
- 76.- **Mason HD, Margara R, Winston RML, Beard RW, Reed MJ, Franks S.** 1990. Inhibition of estradiol production by epidermal growth factor in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:511-517.
- 77.- **Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM.** 1993. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259:87-91.
- 78.- **Hernandez ER, Hurwitz A, Payne DW, Kharmarjan AM, Purchio AF, Adashi EY.** 1990. Transforming growth factor- $\beta$  inhibitors ovarian androgen production: gene expression, cellular localization, mechanism(s) and site(s) of action. *Endocrinology* 126:2711-2718.
- 79.- **Rayney WE, Naville D, Saez JM, Carr BR, Byrd W, Magness RR, Mason JI.** 1990. Transforming growth factor- $\beta$  inhibitors 17  $\alpha$ -hydroxylase cytochrome P450 expression in ovine adrenocortical cells. *Endocrinology* 127:1910-1102.
- 80.- **Edman GD, Aiman EJ, Porter JC.** 1978. Identification of the estrogen product of extraglandular aromatization of plasma androstenedione. *Am J Obstet Gynecol* 130:439.
- 81.- **Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid NA, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS.** 1985. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. *Lancet* 2:1375-1378.
- 82.- **Dewailly D, Vantigham-Haudiquet MC, Sainsard C, Buvat J, Cappoen JP, Ardaens K, Racadot A, Lefebvre J, fossati P.** 1986. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 63:418-423.
- 83.- **Feldman S, Billaud L, Thalabard J-C, Raux-Demay MC, Mowszowicz I, Kuttent F, Mauvais-Jarvis P.** 1992. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 74:635-639.
- 84.- **Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA.** 1987. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 316:178-182.
- 85.- **Siegel SF, Finegold DN, Lanes R, Lee PA.** 1990. ACTH stimulation test and plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with hirsutism. *N Engl J Med* 323:849-854.
- 86.- **Tabbakh GH, Lofty I, Azab I, Rahman HA, Southren AL, Aleem FA.** 1986. Correlation of the ultrasonic appearance of the ovaries in polycystic ovarian diseases and the clinical, hormonal and laparoscopic findings. *Am J Obstet Gynecol* 154:892-895.

- 77.- **Azziz R, Overbach D.** 1995. Molecular Abnormalities of the 21-17-hydroxylase gene in hyperandrogenic women with an exaggerate 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 172:914-918.
- 88.- **Komindr S, Kurtz BR, Stevens MD, Karas JG, Bittle JB, Givens JR.** 1986. Relative sensitivity and responsiveness of serum cortisol and two adrenal androgens to adrenocorticotropin-(1-24) in normal and obese, nonhirsute, eumenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab* 63:860-864.
- 89.- **Farah MJ, Givens J, Kitabchi AE.** 1990. Bimodal correlation between the circulating insulin levels and the production rate of the hydrocortisone: positive correlation in controls and negative correlation in the polycystic ovary syndrome with acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1075-1081.
- 90.- **Micic D, Popovic V, Nesovic M, Nesovic M, Sumarac M, Dragasevic M, Kendereski A, Markovic D, Djordjevic P, Manojlovic D, Micic J.** 1988. Androgen levels during sequential insulin euglycemic clamp studies in patients with polycystic ovary disease. *J Steroid Biochem* 31:995-999.
- 91.- **Nestler JE, Clore JN, Strauss III JF, Blackard WG.** 1987. The effects hydrocortisone sulfate, and cortisol levels in normal women and in women with hyperandrogenism, insulin resistance, acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 64:180-184.
- 92.- **Kissebah AH.** 1992. Upper body obesity: abnormalities in the metabolic profile and the androgenic/estrogenic balance. In Danaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G (eds) *Current Issues in endocrinology and Metabolism: Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific, Cambridge, MA.
- 93.- **Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, Jorgensen JOL, Mengel A, Schmitz O, Alberti KGMM, Moller N.** 1993. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 7:1636-1640.
- 94.- **Rajkova M, Bicnell J, Jones M, Clayton RN.** 1994. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome: relationship to hyperandrogenemia. *Fertil Steril* 61:605-612.
- 95.- **Björntorp P.** 1990. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. *Nutrition* 6:131-137.
- 96.- **Sonnenberg GE, Hoffman RG, Mueller RA, Kissebah AH.** 1994. Splanchnic insulin dynamics and secretion pulsatility in abdominal obesity. *Diabetes* 43:468-477.
- 97.- **Kissebach AH.** 1992. Upper body obesity: abnormalities in the metabolic profile and the androgenic/estrogenic balance. In: Danaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G (eds) *Current Issues in endocrinology and metabolism: Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific, Cambridge, MA.

- 98.- **Robinson S, Chan S-P, Spacey S, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S.** 1992. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:537-543.
- 99.- **Segal KR, Dunaif A.** 1990. Resting metabolic rate and postprandial thermogenesis in polycystic ovarian syndrome. *Int J Obes* 14:559-567.