

11262

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de Estudio de Posgrado



**Respuesta al estímulo para la secreción de andrógenos en el síndrome de ovarios poliquísticos de acuerdo a la cantidad del tejido adiposo**

Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias Médicas

Presentada por:

**José Luis Rentería Cortés**

Tutor:

**M. en C. Carlos Morán Villota**

Coordinación de Investigación en Salud

Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala

Instituto Mexicano del Seguro Social



México, D.F., Junio 13 de 2005

m347463



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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## INDICE

	Página
Resumen	3
Abstract	4
Antecedentes	5
Justificación	8
Planteamiento del problema	9
Hipótesis	11
Objetivo	11
Metodología	12
Resultados	22
Discusión	27
Referencias	35
Anexos	43
Tablas	
Figuras	

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jose Luis Rentería Cortés

FECHA: 1-sept-05

FIRMA: 

## RESUMEN

**Antecedentes.** El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) afecta 5% de las mujeres y la obesidad se encuentra en 75% de ellas. El aumento de andrógenos en el SOP se relaciona con la concentración de hormona luteinizante (LH) e insulina. Las pacientes obesas tienen mayor hiperinsulinemia que las no obesas.

**Objetivo.** Evaluar las concentraciones de andrógenos en pacientes con SOP obesas y no obesas, bajo estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y después de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO).

**Metodología.** Se incluyeron 37 pacientes de 20 a 35 años, 30 con diagnóstico de SOP con base en hiperandrogenismo, anovulación y ovarios poliquísticos al ultrasonido y siete mujeres sin SOP. Se clasificaron en: 1) obesas (n = 15), 2) no obesas (n = 15), y 3) controles (n = 7). Se realizaron pruebas con GnRH y PTGO, y se midió la concentración basal y estimulada de LH, hormona estimulante del folículo, insulina, androstendiona (A), testosterona (T) y glucosa. Se midieron las áreas bajo la curva (ABC) de glucosa, insulina, LH, FSH, A y T.

**Resultados.** Las concentraciones basales y las ABC de T fueron mayores significativamente ( $P < 0.05$ ) en las pacientes con SOP obesas que en las pacientes con SOP no obesas después de GnRH, pero similares con la PTGO. En contraste, las concentraciones basales de A fueron similares y las ABC de A significativamente mayores ( $P < 0.05$ ) en las pacientes con SOP no obesas que en las pacientes con SOP obesas después de GnRH y PTGO.

**Conclusión.** Esto revela un patrón en la producción de T y A diferente en relación con la obesidad y sugiere una alteración enzimática diferente.

## ABSTRACT

**Background.** The polycystic ovary syndrome (PCOS) affects 5% of women and obesity is present at least in 75% of them. The androgen increase in PCOS is related to luteinizing hormone (LH) and insulin. Hyperinsulinemia is higher in obese than in nonobese patients.

**Objective.** To assess androgen levels in obese and nonobese PCOS patients, under stimulation with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and oral glucose tolerance test (OGTT).

**Methods.** Thirty-seven patients aged 20-35 years were included, 30 with PCOS diagnosed by hyperandrogenism, anovulation and ultrasound with polycystic ovaries and seven women without PCOS. They were classified in: 1) obese ( $n = 15$ ), 2) nonobese ( $n = 15$ ), and 3) controls ( $n = 7$ ). GnRH test and OGTT were performed, and the basal and stimulated levels of LH, follicle-stimulating hormone, insulin, androstendione (A), testosterone (T) and glucose were measured. Areas under the curve (AUC) were calculated for glucose, insulin, LH, FSH, A and T.

**Results.** The basal levels and the AUC of T were significantly higher ( $P < 0.05$ ) in obese PCOS patients than in nonobese PCOS patients after the stimulation with GnRH, but similar with OGTT. In contrast, the basal levels of A were similar and the AUC of A was significantly higher ( $P < 0.05$ ) in nonobese PCOS patients than in obese PCOS patients after the stimulation with GnRH and OGTT.

**Conclusions.** These findings reveal a different pattern in the production of T and A with respect to obesity, and suggest a different enzymatic alteration.

## ANTECEDENTES

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) afecta 4-6 % de las mujeres en edad reproductiva (1) y se encuentra en 50-80% de las pacientes con hiperandrogenismo (HA) (2, 3). El SOP se caracteriza por HA clínico o bioquímico, anovulación, y presencia de ovarios poliquísticos (4). El sobrepeso o la obesidad se presentan en 75-80% de las pacientes con SOP (3, 5).

En el SOP se encuentran alteraciones hormonales como aumento en la secreción de andrógenos (6), hormona luteinizante (LH) (7) e insulina (8). Parece que la alteración hipotalámica consiste en el incremento en la frecuencia de los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo cual genera mayor estimulación hipofisaria específica para la liberación de LH pero no de la hormona estimulante del folículo (FSH) (9). Esto da por resultado una disociación en la relación de LH/FSH (7). Sin embargo, esta disociación LH/FSH no siempre ocurre, ya que se ha encontrado en algunos trabajos que hasta en 75-80% de las pacientes con SOP no existe (10).

La LH estimula en el ovario la producción de androstendiona (A) y testosterona (T) (11). En condiciones normales, los andrógenos ováricos son transformados a estrógenos por medio de aromatización en las células de la granulosa (12), pero en el SOP la transformación se encuentra disminuida (11, 13). La obesidad por sí sola condiciona mayor conversión de A a estrona (14). La hiperandrogenemia ocasiona una disminución en la síntesis hepática de globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG), produciendo un aumento en los andrógenos libres, principalmente A y T (15).

En el SOP se presenta resistencia a la insulina (RI), la cual ocasiona hiperinsulinemia compensadora (16). La RI se ha encontrado en 50-75% de las mujeres con SOP (5, 17), y es un trastorno metabólico en el cual las concentraciones fisiológicas de insulina producen una respuesta biológica menor que lo normal (18). La RI puede presentarse en mujeres con SOP obesas y no obesas, pero es más frecuente cuando hay obesidad (10). La RI genera una disminución de la actividad hipoglucemiante de la insulina en un 35%; sin embargo, cuando la RI se asocia a obesidad disminuye hasta en 50% (16).

Se ha observado que la insulina estimula en forma sinérgica con la LH la producción de andrógenos por las células ováricas (19) y la hiperinsulinemia condiciona mayor producción de andrógenos en mujeres normales y con hiperandrogenismo (8, 20). La hiperandrogenemia observada en el SOP, se debe al estímulo por el exceso de LH producto de la disfunción gonadotrópica y a la hiperinsulinemia resultante de la RI (21, 22).

Existe controversia en la literatura respecto a la producción de andrógenos en las pacientes obesas y no obesas con SOP. Algunos autores han informado que la producción basal de andrógenos, tal como T total (23), o T total y A (21), es similar cuando se comparan pacientes obesas y no obesas con SOP. Otros investigadores han informado que las concentraciones basales en suero de T libre (24), o T total (25, 26) son mayores en las pacientes obesas que en las no obesas con SOP. En contraste con lo anterior, otros investigadores han encontrado concentraciones menores de A en pacientes obesas que en no obesas con SOP (27). La discrepancia entre estos estudios puede deberse a la gran heterogeneidad del SOP, a que se han realizado con criterios diagnósticos



diferentes, o a que fueron empleadas diversas metodologías de estudio. Faltan estudios estandarizados con los más recientes criterios diagnósticos para el SOP sobre la producción de andrógenos en el SOP en relación a la obesidad.

## JUSTIFICACION

El SOP es el trastorno endocrino más frecuente de la mujer en edad reproductiva en diferentes poblaciones (1, 28, 29). En México no existe un estudio sobre la prevalencia del SOP en mujeres en edad reproductiva, pero hay algunos informes preliminares que hacen pensar que la prevalencia puede ser mayor que en otras poblaciones (30).

Las pacientes con SOP tienen más riesgo para la presentación de diabetes mellitus no dependiente de insulina o tipo 2 (5, 31-34), enfermedad cardiovascular (34, 35), hipertensión arterial (31, 34), hiperlipidemia (34, 36) y cáncer endometrial (34).

Se necesita ampliar el conocimiento acerca de la fisiopatología del SOP, especialmente la producción de andrógenos, lo cual permitiría tomar algunas medidas para probablemente modificar sus repercusiones clínicas.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe controversia en cuanto a la producción de andrógenos cuando se comparan las pacientes con SOP obesas y no obesas. Esta controversia pudiera explicarse por varias razones que se plantean a continuación.

Una razón es la heterogeneidad del SOP y el uso de diferentes criterios de inclusión para los estudios. En 1990 se logró el consenso organizado por los Institutos Nacionales de Salud en Maryland (USA), que consideraba como SOP la presencia de HA clínico u hormonal y oligo-ovulación (37). Actualmente se tiene en cuenta el consenso de Rotterdam, el cual considera aparte de los criterios anteriores, la adición de la presencia de ovarios poliquísticos al ultrasonido, pero determinando el diagnóstico con la presencia de dos de esos tres criterios (4).

Se han empleado diferentes metodologías para la determinación de andrógenos, pero generalmente han sido mediciones basales (21, 23-27). No se ha estudiado la respuesta aguda en la producción de los andrógenos, en las horas siguientes a estímulos que tienen que ver con la liberación de andrógenos, como GnRH o prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). Otro factor que ha dificultado la comparación de la producción de andrógenos es la medición de diferentes compuestos como A (21, 23-27), T total (21, 23-27), T libre (24, 27) o sulfato de dehidroepiandrosterona (21, 25-27).

Se ha observado que la inducción de sangrado con un progestágeno (clormadinona o medroxiprogesterona), en la paciente con SOP que presenta opsomenorrea o amenorrea, altera la liberación de LH (38, 39) y subsecuentemente la producción de andrógenos por el ovario (39).

La pregunta que se plantea es si existen diferencias en las concentraciones de andrógenos (A y T) en pacientes con SOP que presentan peso adecuado u obesidad, utilizando los criterios actuales estandarizados de selección y de estudio, cuando se realizan estímulos con GnRH o PTGO.

## **HIPOTESIS**

Las pacientes con SOP obesas y no obesas presentan niveles de andrógenos (A y T) en suero diferentes cuando se estimulan con GnRH y PTGO.

## **OBJETIVO**

Evaluar si existe diferencia en las concentraciones de andrógenos (A y T) en suero en las pacientes con SOP obesas y no obesas cuando se estimulan con GnRH y PTGO.

## **METODOLOGIA**

Este proyecto se realizó en la Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva del Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Las pacientes fueron captadas en la consulta externa del hospital. La información obtenida al interrogatorio y a la exploración física fue concentrada en una hoja de captación de datos.

### **Criterios de inclusión, no inclusión y exclusión**

#### Criterios de inclusión

1. Mujeres con edad de 20 a 35 años
2. Con diagnóstico de SOP
3. Que aceptaron participar en el protocolo
4. Que se presentaron consecutivamente

#### Criterios de no inclusión

1. Presencia de otras endocrinopatías como síndrome de Cushing, neoplasias secretoras de andrógenos, hiperplasia suprarrenal de aparición tardía, hiperprolactinemia y diabetes mellitus.
2. Embarazo.
3. Uso de medicamentos que afectan la producción de andrógenos o el metabolismo de los carbohidratos (hormonales e hipoglucemiantes) durante un mes previo al estudio.

### Criterios de exclusión

1. Pacientes a quienes no se efectuaron las dos pruebas dinámicas.
2. Pacientes que no aceptaron continuar con el estudio.
3. Las pacientes a quienes se diagnosticó diabetes mellitus con la PTGO.

### Criterios de inclusión para el grupo control

1. Mujeres con edad de 20 a 35 años
2. Sin datos de HA
3. Que aceptaron participar en el protocolo
4. Que se presentaron consecutivamente

### **Clasificación de las pacientes**

Las pacientes se clasificaron en tres grupos:

1. Pacientes con SOP obesas
2. Pacientes con SOP no obesas (con peso adecuado)
3. Mujeres controles sin HA y con peso adecuado

### **Tamaño de muestra**

Se empleó la fórmula para comparar las medias de dos grupos independientes (40), debido al tipo de variables (continuas) del proyecto. Se tomó un estudio de la referencia (41) por la similitud del diseño, al comparar pacientes con SOP obesas y no obesas, y controles, como el planteado en este proyecto.

Además, se seleccionó a la T como índice para el cálculo del tamaño de la muestra por tratarse del principal andrógeno en las pacientes con SOP.

En la fórmula  $n = 2\sigma^2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / \delta^2$ , n es el tamaño de la muestra de cada grupo,  $\alpha$  es el error tipo 1,  $\beta$  es el error tipo 2, Z se refiere a la curva de distribución normal estándar,  $Z_{\alpha}$  es el valor crítico de Z para un valor de  $\alpha$  determinado,  $Z_{\beta}$  es el valor crítico de Z para un  $\beta$  determinado,  $\sigma$  es la desviación estándar promedio ponderada en el grupo control, y  $\delta$  es la diferencia en las medias entre el grupo control y el grupo estudiado.

Se tomó un  $\alpha = 0.05$ ,  $Z_{\alpha} = 1.96$ ,  $\beta = 0.10$  y  $Z_{\beta} = 1.645$  (dos colas) (42). Además, tomando los niveles en suero de T en pacientes con SOP obesas y no obesas de  $85.5 \pm 28.0$  y  $52.5 \pm 35.2$ , respectivamente (41), se obtuvo un  $\sigma = 31.6$  y una  $\delta = 33.0$ . El resultado fue 12.6 y por lo tanto, el número mínimo de pacientes por grupo fue igual a 13.

Por otra parte, se tomó un  $\alpha = 0.05$ ,  $Z_{\alpha} = 1.645$ ,  $\beta = 0.10$  y  $Z_{\beta} = 1.28$  (una cola) (42). Además, tomando los niveles en suero de T en pacientes con SOP no obesas y controles con peso adecuado de  $52.5 \pm 35.2$  y  $21.9 \pm 16.2$ , respectivamente (41), se obtuvo  $\sigma = 25.7$  y  $\delta = 30.6$ . El resultado fue 6.2 y por lo tanto, el número mínimo de pacientes por grupo fue igual a 7.

### **Clasificación del diseño del protocolo**

El diseño del protocolo es transversal y comparativo (43).



## **Variables Independientes**

Obesidad

No obesidad (peso adecuado)

## **Variables dependientes**

Andrógenos (A y T)

## **Definición de variables**

### **Obesidad**

Definición conceptual: Contenido de tejido adiposo corporal mayor al 25% del peso corporal total (44).

Definición operativa: índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 27. El IMC se calculó con base en el peso en kilogramos (Kg) dividido entre la talla en metros al cuadrado ( $m^2$ ) (44).

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Escala de medida: índice.

Escala de medición: presente ó ausente.

### **No obesidad (peso adecuado)**

Definición conceptual: peso adecuado para una estatura determinada.

Definición operativa: IMC de 18.5 a menos de 27.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Escala de medida: índice.

Escala de medición: presente ó ausente.

### **Distribución adiposa en el segmento superior**

Definición conceptual: se tomó como distribución adiposa predominante en el segmento superior cuando hubo mayor cantidad de tejido adiposo en el abdomen.

Definición operativa: cuando el índice cintura cadera (ICC) fue mayor de 0.85 (45).

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Escala de medida: índice.

Escala de medición: presente ó ausente

### **Distribución adiposa en el segmento inferior**

Definición conceptual: se tomó como distribución adiposa predominante en el segmento inferior cuando hubo mayor cantidad de tejido adiposo en la región glúteo-femoral.

Definición operativa: cuando el índice cintura cadera (ICC) fue menor o igual a 0.85 (45).

Tipo de variable: nominal dicotómica

Escala de medida: índice.

Escala de medición: presente ó ausente.

### **Andrógenos (A y T)**

Definición conceptual: hormonas producidas por los ovarios y las suprarrenales, las cuales al encontrarse en exceso en la mujer producen manifestaciones de hirsutismo, acné y trastornos menstruales (9).

Definición operativa: cuantificación de las concentraciones de A y T en suero.

Tipo de variable: continua.

Escala de medición: intervalo.

Unidades de medición: para A y T: ng/mL.

### **Gonadotropinas hipofisarias**

Definición conceptual: hormonas proteicas liberadas por células de la hipófisis (gonadotropos) (46).

Definición operativa: cuantificación de las concentraciones de LH y FSH en suero.

Tipo de variable: continua.

Escala de medición: intervalo.

Unidades de medición: para LH UI/L y para FSH UI/L.

### **Insulina**

Definición conceptual: hormona secretada por células del páncreas (células  $\beta$ ).

Definición operativa: cuantificación de las concentraciones de insulina en suero.

Tipo de variable: continua.

Escala de medición: intervalo.

Unidades de medición :  $\mu$ U/mL.

### **Otras definiciones**

Se definió el SOP con base en los criterios de NIH y el consenso de Rotterdam (4): a) HA y/o hiperandrogenemia, b) Oligo-ovulación, c) presencia de ovarios poliquísticos al ultrasonido y d) exclusión de otros trastornos tales como

síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hiperprolactinemia, e hiperplasia suprarrenal tardía (no clásica). Se consideró oligo-ovulación cuando se encontraron trastornos menstruales de tipo opsomenorrea, o sea ciclos menstruales mayores de 35 días, o amenorrea, considerada como la ausencia de menstruación por más de 90 días (9).

El hirsutismo se evaluó mediante una modificación de la escala de Ferriman-Gallwey (47). Las pacientes se consideraron con o sin hirsutismo pero no se midió la magnitud del mismo. El diagnóstico de ovarios poliquísticos por ecografía abdominal, se hizo con el hallazgo de más de 10 quistes menores de 8 mm de diámetro en la superficie ovárica (48). Se eligió este método, ya que es factible realizarlo en todas la pacientes. La ecografía fue realizada con un aparato RT 3000 (General Electric, 5 Mhz, USA).

### **Pruebas dinámicas**

Las pruebas dinámicas se realizaron en ayuno en la fase folicular temprana (días 3-5) de un ciclo menstrual espontáneo, o en cualquier momento en la paciente que presentaba amenorrea, una vez descartado el embarazo. Las pruebas se realizaron en forma aleatoria en dos días consecutivos, dando inicio a las 8:00 am. A las pacientes se les canalizó una vena antecubital con un catéter de teflón No. 18 (Laboratorios ALPHA, Guadalajara, México), y se permeabilizó con solución de cloruro de sodio al 0.9% (BAXTER, Jiutepec, México). Las tomas de las muestras se realizaron a los -15, 0, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos. Las muestras fueron centrifugadas y se determinó la concentración de glucosa inmediatamente. Los sueros para las determinaciones hormonales se

almacenaron a -20°C hasta que fueron procesados. Se determinó insulina, LH, FSH, A y T.

### **Prueba con la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)**

Se administró por vía intravenosa 100 µg de GnRH (Relisorm-L, Serono, Italy) inmediatamente después de la toma de la muestra basal. La prueba de GnRH sirve para estimular la liberación hipofisaria de gonadotropinas (49).

### **Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO)**

A las pacientes se les indicó dieta de 250 g de carbohidratos, durante 3 días antes de la prueba, y un ayuno de 12 h el día de la prueba. La PTGO se realizó como se ha informado previamente (10). Se administró por vía oral 75 g de glucosa.

### **Determinaciones hormonales y de glucosa**

La insulina, LH y FSH se determinó por radioinmunoanálisis (RIA), con estuches comerciales (RIA-gnost-hLH y RIA-gnost-hFSH, France). La A y T se determinó por RIA específico (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, California, USA). La glucosa sérica se determinó mediante el método de glucosa-oxidasa (CIBA Corning Diagnostics, East Walpole, Maryland, USA), y la insulina mediante RIA (Ria, Cis-bio international, France). Todas las determinaciones hormonales se hicieron por duplicado y se midieron los coeficientes inter e intraanálisis, los cuales fueron menores del 10% y el 5%, respectivamente.

## **Análisis de los datos**

Se efectuaron medidas de tendencia central y dispersión de tipo no paramétrico, como mediana y valores máximo y mínimo. Se calcularon las áreas bajo la curva (ABC) de insulina, LH, FSH, A, T y glucosa (50). Las determinaciones basales y las ABC de todos los grupos se compararon empleando el análisis de varianza de Kruskal Wallis y cada par de grupos con la prueba U de Mann Whitney. Además, se analizaron comparativamente las relaciones de las ABC de T/A, con los mismos métodos estadísticos antes mencionados.

Para determinar la relación existente entre la producción estimulada de A, T, y el IMC, se usó el coeficiente de correlación ( $r$ ) de Pearson. Se consideraron valores estadísticamente significativos cuando se encontró una  $P < 0.05$ .

## **Aspectos éticos**

El proyecto fue revisado y aprobado por el comité local de investigación del hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala. Todas las pacientes fueron informadas del proyecto y firmaron una hoja de consentimiento para su inclusión en el protocolo (Anexo 1).

## **Recursos humanos y financieros**

El presente estudio requirió, además del trabajo del responsable de la tesis, el recurso humano de un equipo de investigación compuesto por una enfermera, un químico y cuatro ginecólogos.

La Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva, cuenta con un laboratorio para las determinaciones hormonales por RIA, con las instalaciones, el material y el personal técnico necesarios.

Se empleó el equipo de cómputo existente en la Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva para el procesamiento de datos, los gastos de papelería corrieron a cargo del equipo de investigación.

## RESULTADOS

### Variables clínicas y antropométricas

La Tabla 1 muestra las variables clínicas de las pacientes con SOP obesas y no obesas y del grupo control. Las medianas del IMC para las pacientes con SOP obesas y no obesas y las controles fueron 31.1, 21.5 y 23.8 Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente, con diferencias significativas ( $P < 0.05$ , Kruskal Wallis) entre los grupos de pacientes con SOP obesas y no obesas, y entre las pacientes con SOP obesas y controles. No hubo diferencias en las medianas del IMC entre las pacientes con SOP no obesas y controles. Las medianas del ICC para las pacientes con SOP obesas y no obesas, y para el grupo control fueron 0.88, 0.78 y 0.77, respectivamente, con diferencias significativas ( $P < 0.05$ , Kruskal Wallis) entre las pacientes con SOP obesas y no obesas, y entre las pacientes con SOP obesas y controles. No hubo diferencias en el ICC de las pacientes con SOP no obesas y controles (U de Mann Withney).

Se encontraron seis pacientes (20%) con intolerancia a los carbohidratos, dos en el grupo de pacientes con SOP obesas y cuatro en el grupo de pacientes con SOP no obesas.

### Valores basales hormonales

La Tabla 2 indica los valores basales en suero de insulina, LH, FSH, A y T de las paciente con SOP obesas y no obesas, y del grupo control. Los niveles basales de insulina fueron significativamente mayores en las pacientes con SOP obesas ( $P < 0.05$ , U de Mann Withney) que en aquellas con SOP no obesas, y significativamente mayores ( $P < 0.05$ , U de Mann Withney) en las paciente con



SOP obesas que en las controles. Los valores de LH fueron significativamente mayores ( $P < 0.05$ , Kruskal Wallis) en el grupo de pacientes con SOP obesas y no obesas que en el grupo control, pero similares entre las pacientes con SOP obesas y no obesas. Los niveles basales de FSH y A fueron similares en los tres grupos. La concentración basal de T fue significativamente mayor ( $P < 0.05$ , U de Mann Whitney) en el grupo de pacientes con SOP obesas en comparación a aquellas con SOP no obesas, y en las pacientes con SOP obesas con respecto a las controles; pero además, significativamente mayor ( $P < 0.05$ , U de Mann Whitney) en las pacientes con SOP no obesas que en las controles.

El percentil 75 del grupo control para la T basal fue de 0.74 ng/mL, y 14 de las 15 (93.3%) pacientes con SOP obesas tuvieron valores mayores, en comparación a 12 de las 15 (80.0%) pacientes con SOP no obesas. Por otra parte, el percentil 75 para la A basal fue de 1.05 ng/mL, y cuatro de las 15 pacientes con SOP obesas (26.6%) tuvieron valores mayores, en comparación a dos de las 15 (13.3%) pacientes con SOP no obesas.

### **Areas bajo la curva (ABC) de las hormonas después del estímulo con GnRH**

Las ABC de los valores hormonales de insulina, LH, FSH, T y A, después del estímulo con GnRH se muestran en la Tabla 3. Las ABC de insulina con GnRH fueron significativamente mayores ( $P < 0.05$ , U de Mann Whitney) en las pacientes con SOP obesas que en las pacientes con SOP no obesas y en las pacientes con SOP obesas que en las controles. Pero además, las ABC de insulina significativamente mayores ( $P < 0.05$ , U de Mann Whitney) en las pacientes con SOP no obesas que en las controles.

Las ABC de LH con GnRH fueron significativamente mayores ( $P < 0.05$ , Kruskal Wallis) en las paciente con SOP obesas y no obesas cuando se compararon con el grupo control. No hubo diferencias significativas en los valores de las ABC de LH entre las pacientes con SOP obesas y no obesas. En las ABC de FSH con GnRH no hubo diferencias significativas. Las ABC de T con GnRH fueron significativamente mayores ( $P < 0.05$ , U de Mann Withney) en las pacientes con SOP obesas que en las pacientes con SOP no obesas y en las pacientes con SOP obesas que en las controles. Además, las ABC de T con GnRH se encontraron significativamente mayores ( $P < 0.05$ , U de Mann Withney) en las pacientes con SOP no obesas que en las controles. Aunque las ABC de A de las pacientes con SOP obesas y no obesas fueron significativamente mayores que las de las controles, sin embargo, las ABC de A después de GnRH fueron significativamente mayores en las pacientes con SOP no obesas que en las pacientes con SOP obesas.

### **Areas bajo la curva (ABC) de las hormonas después de PTGO**

Las ABC de los valores hormonales de insulina, LH, FSH, T y A, después de PTGO se indican en la Tabla 4. Las ABC de insulina con PTGO fueron significativamente mayores ( $P < 0.05$ , U de Mann Withney) en las pacientes con SOP obesas que en las pacientes con SOP no obesas y en las pacientes con SOP obesas que en las controles. Pero además, las ABC de insulina significativamente mayores ( $P < 0.05$ , U de Mann Withney) en las pacientes con SOP no obesas que en las controles. Las ABC de LH con PTGO fueron significativamente mayores ( $P < 0.05$ , Kruskal Wallis) en las paciente con SOP obesas y no obesas cuando se

compararon con el grupo control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las ABC de LH con PTGO entre las pacientes con SOP obesas y no obesas. En las ABC de FSH con PTGO no hubo diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias significativas en las ABC de T después de la PTGO. Sin embargo, las ABC de A con PTGO fueron significativamente mayores ( $P < 0.05$ , Kruskal Wallis) en las paciente con SOP no obesas cuando se compararon con el grupo de SOP obesas y controles.

### **Comparación de áreas bajo la curva después de GnRH y PTGO**

Las ABC de insulina después del estímulo con PTGO fueron significativamente mayores en comparación a las ABC de insulina después del estímulo con la GnRH, en pacientes con SOP obesas ( $P < 0.0003$ , U de Mann Whitney), en pacientes con SOP no obesas ( $P < 0.0001$ , U de Mann Whitney), como en las mujeres controles ( $P < 0.006$ , U de Mann Whitney) (Figura 1). Alternativamente, las ABC de LH después del estímulo con GnRH fueron significativamente mayores en comparación a las ABC de LH después del estímulo con la PTGO, tanto en pacientes con SOP obesas ( $P < 0.004$ , U de Mann Whitney), en pacientes con SOP no obesas ( $P < 0.01$ , U de Mann Whitney), como en las controles ( $P < 0.001$ , U de Mann Whitney) (Figura 2). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las ABC de FSH (Figura 3) ni de A (Figura 4) y T (Figura 5) después de los estímulos con GnRH y PTGO (Tabla 3 y Tabla 4, respectivamente).

### **Relación de la producción de testosterona y androstendiona**

La proporción T/A basal fue significativamente mayor ( $P < 0.05$ , Kruskal Wallis) en las pacientes con SOP obesas, en comparación a las pacientes con SOP no obesas y las controles. Además, fue significativamente mayor ( $P < 0.05$ , U de Mann Whitney) en las pacientes con SOP no obesas que en las controles. Después del estímulo con GnRH la relación T/A fue significativamente mayor ( $P < 0.05$ , U de Mann Whitney) en las pacientes con SOP obesas que en las controles y en las pacientes con SOP no obesas que en las controles. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con SOP obesas y no obesas. Con la PTGO no hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción T/A entre los grupos de pacientes con SOP y controles (Tabla 5).

### **Correlación de las variables antropométricas y los valores hormonales**

La correlación de los valores del IMC con las ABC de T y A después de los estímulos con GnRH y PTGO en todas las pacientes con SOP y controles no fue estadísticamente significativa. Solo la correlación de los valores del ICC y las ABC de T después del estímulo con GnRH fue estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ , coeficiente de correlación de Pearson), tomando en cuenta todas las pacientes con SOP y controles. Sin embargo, las otras correlaciones del ICC con las ABC de T después del estímulo con la PTGO, y con A después de los dos estímulos, en todas las pacientes con SOP y controles, no fueron estadísticamente significativas.

## **DISCUSIÓN**

Este estudio demuestra que la concentración basal de T es significativamente mayor en las pacientes con SOP obesas que en las pacientes con SOP no obesas. Además, que la producción estimulada de T con GnRH es significativamente mayor en las pacientes con SOP obesas que en las pacientes con SOP no obesas. En contraste a lo anterior, la producción estimulada de A con GnRH y PTGO es mayor en las pacientes con SOP no obesas que en las pacientes con SOP obesas. Es importante tener en cuenta que se encontraron niveles basales elevados de T en la mayor parte de las pacientes con SOP obesas y no obesas, a diferencia de la A basal que solo estuvo elevada en un porcentaje bajo de pacientes con SOP.

### **Comparación de los resultados de este estudio con informes previos**

La información referente a la relación de la obesidad y la producción de andrógenos en el SOP ha sido controvertida. Los resultados del presente estudio coinciden con los de algunos investigadores que han informado que la concentración basal en suero de T (25, 26) es mayor en las pacientes con SOP obesas que en las pacientes con SOP no obesas. Sin embargo, no están de acuerdo con los autores que han informado una producción basal de T similar en pacientes con SOP obesas y no obesas (21, 23). Por otra parte, los resultados de este estudio están de acuerdo con algunos informes previos donde se ha encontrado producción basal similar de A cuando se comparan pacientes con SOP obesas y no obesas (21); pero están en desacuerdo con los autores que han

encontrado concentraciones basales menores de A en pacientes obesas que en no obesas con SOP (27).

### **Producción de T basal y después de GnRH y PTGO de acuerdo a la obesidad**

En este estudio, los niveles basales de T mayores en las pacientes con SOP obesas en comparación a las pacientes con SOP no obesas están corroborados por la producción aumentada de este andrógeno con el estímulo con GnRH. Estos hallazgos pudieran ser explicados por un mayor efecto sinérgico de la hiperinulinemia en las pacientes con SOP obesas en comparación a las pacientes con SOP no obesas. Además, después del estímulo con la PTGO los niveles de T fueron mayores pero no significativos en las pacientes con SOP obesas que en aquellas con SOP no obesas. De estos resultados se puede inferir que el estímulo de la hiperinsulinemia aguda después de la PTGO para la producción de T es muy bajo.

### **Producción de A basal y después de GnRH y PTGO de acuerdo a la obesidad**

Reviste especial interés en este estudio el caso de la A, que aunque no presenta diferencias significativas en la determinación basal, su concentración es mayor con los estímulos de GnRH y PTGO en las pacientes con SOP obesas y no obesas en relación a los controles. Sin embargo, la mayor producción de A bajo el estímulo con GnRH y PTGO en las pacientes con SOP no obesas en comparación a las pacientes con SOP obesas pudiera explicarse por una mayor depuración de la A y una aromatización acelerada de A a estrona en la mujer obesa, como ha sido propuesto previamente (27).

## **Producción de T y A con relación a la insulina y LH**

La correlación de los niveles basales de T y A con la insulina ha sido informada en pacientes obesas con SOP, siendo la correlación de la insulina con la T mayor que la de la insulina con la A (8).

Se observaron concentraciones basales de insulina en suero mayores en las pacientes con SOP obesas en comparación a las pacientes con SOP no obesas y en comparación a las controles. Cuando se realizaron los estímulos con GnRH y con la PTGO se mantuvieron estas diferencias, pero además se hicieron evidentes diferencias adicionales en concentraciones mayores de insulina en las pacientes con SOP no obesas comparadas a las controles. Se puede interpretar que las pruebas con GnRH y PTGO revelan el estado de RI inherente al SOP, no dependiente de la obesidad, el cual pasaba inadvertido en las mediciones basales.

La producción basal y estimulada de LH fue mayor en las pacientes con SOP obesas y no obesas en comparación a las controles, pero fue similar entre las pacientes con SOP obesas y no obesas. Este hallazgo no está de acuerdo con estudios donde se indica una mayor concentración de LH en las pacientes con SOP no obesas (51).

No hubo cambios significativos en la producción de T después del aumento de la insulina en respuesta a la PTGO, a diferencia de la respuesta al aumento de LH después de la administración de GnRH, donde si se observaron aumentos de T y diferencias significativas entre las pacientes con SOP obesas y no obesas. Esto indica que el estímulo de la hiperinsulinemia sobre la producción de T es mínimo, en comparación al de la LH.

Las razones para la presencia de una concentración basal de T mayor en las pacientes con SOP obesas que en las no obesas, puede estar en relación a la mayor hiperinsulinemia demostrada en las pacientes con SOP obesas. El efecto sinérgico de la insulina y la LH sobre las células de la teca (19, 20), pudiera explicar la mayor concentración basal y la mayor respuesta de T al estímulo con GnRH en las pacientes obesas con SOP. Sin embargo, el efecto sinérgico de la insulina y la LH solo ha sido demostrado para una producción incrementada de A, pero no de T, en experimentos in vitro (19) y en estudios clínicos en pacientes con obesidad y con HA y acantosis nigricans (20).

### **Comparación de las respuestas a los estímulos con GnRH y PTGO**

Una observación adicional de este estudio se refiere al hallazgo de una mayor respuesta de LH al estímulo con GnRH, en comparación al estímulo con PTOG, en todos los grupos de pacientes. Alternativamente, en el caso de la insulina esta fue mayor con el estímulo de PTGO que con el de GnRH en todos los grupos. Sin embargo, las ABC de FSH, A y T no presentaron diferencias significativas entre los dos estímulos (GnRH y PTGO). Estos hallazgos muestran obviamente la especificidad de la GnRH para la liberación de LH, así como la mayor sensibilidad de la insulina a la carga de glucosa. Sin embargo, lo más importante es la ausencia de diferencias en la respuesta aguda al estímulo indirecto de los andrógenos (A y T) después de GnRH o PTGO en cada grupo. Estos resultados no descartan que haya una diferencia en las respuestas de los andrógenos a largo plazo.



## **Estandarización de criterios para el diagnóstico de SOP**

De acuerdo al consenso de Rotterdam (4), los criterios más recientes para el diagnóstico del SOP son: datos clínicos de HA, principalmente hirsutismo, hiperandrogenemia, anovulación y presencia de ovarios poliquísticos al ultrasonido, descartando otros trastornos endocrinos. En este trabajo se tomaron en cuenta todos los criterios de Rotterdam para el diagnóstico de SOP en las pacientes, como una forma de reducir los posibles diferencias que se encuentran en otros estudios por la consideración de diferentes criterios diagnósticos. En el estudio de Dale et al (21), se consideró como base para el diagnóstico la presencia de ovarios poliquísticos al ultrasonido, aunado a oligomenorrea o amenorrea, e hirsutismo o hiperandrogenemia. En el estudio de Singh et al (23), el diagnóstico de SOP se consideró por la presencia de ovarios poliquísticos a la laparoscopia, corroborado por el aumento de T total y el aumento de gonadotropinas. Por otra parte, en el estudio de Dunaif et al (27), el diagnóstico se basó en la presencia de oligomenorrea o amenorrea, e hiperandrogenemia. Aunque hay cierta coincidencias en algunos criterios, hay diferencias específicas en todos estos estudios.

## **Interpretación de la producción de A y T sobre la esteroidogénesis en el SOP**

Al hacer la comparación de la proporción T/A (Tabla 5) entre las pacientes con SOP no obesas y controles, se observa que tanto a nivel basal como después del estímulo con GnRH o PTGO existe una mayor concentración de A que de T. La relación T/A es mayor en las pacientes con SOP no obesas que en las controles en forma basal y con GnRH; sin embargo con PTGO no hubo diferencias

significativas. Debemos de tener en cuenta que la distinción entre las pacientes con SOP no obesas y controles es la presencia de SOP, porque no hay diferencias de masa corporal en estos dos grupos. Por esta razón la diferencia entre estos grupos en la producción de andrógenos (A y T) no puede ser atribuida fundamentalmente a la aromatización en el tejido adiposo de andrógenos a estrógenos, aunque se ha informado disminuida en el SOP (11, 13), sino básicamente al efecto de la enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que es la encargada de convertir A a T.

Por otra parte, al comparar las pacientes con SOP obesas y no obesas, la relación T/A es mayor en las pacientes con SOP obesas que en las no obesas a nivel basal. La proporción T/A es mayor pero no significativa en las pacientes con SOP obesas que en las pacientes con SOP no obesas, con los estímulos de GnRH o PTGO. Pero además, en las pacientes con SOP obesas, a diferencia de las pacientes con SOP no obesas y controles, la concentración de T es mayor que la de A tanto basal como con los estímulos. La diferencia esencial entre los dos grupos con SOP es la cantidad de tejido adiposo. Por lo tanto, la diferencia basal en la proporción de andrógenos se deben principalmente a la acción de la aromatasa del tejido adiposo que convierte la A a estrona (14).

Si finalmente comparamos el grupo de pacientes con SOP obesas con las controles, vemos que la relación T/A es mucho mayor que en las comparaciones hechas previamente entre SOP no obesas y controles, y entre SOP obesas y no obesas. Esto es entendible puesto que aquí hay dos diferencias siendo una la presencia del SOP y la otra la mayor masa corporal, y por tanto las diferencias mayores pueden ser atribuidas tanto a la acción de la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide

deshidrogenasa como a la de la aromatasa. La acción de la aromatasa en el tejido adiposo para la conversión de A a estrona se ha descrito extensamente (14); sin embargo no es bien conocida la acción de la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa en el ovario de la paciente con SOP. De esta enzima se han descrito varias isoformas humanas. La isoforma tipo I, codificada por el gen HSD17B1 (cromosoma 17q11-q21), que se ha encontrado en las células de la granulosa del ovario, en donde favorece la conversión de estrona a estradiol. La isoforma tipo III, codificada por el gen HSD17B3 (cromosoma 9q22), que se encuentra en las células de Leydig del testículo (12), pero también ha sido descrita en tejido ovárico con tumor de células de Sertoli y tejido ovárico no tumoral del mismo ovario (52). Esta isoforma convierte la A a T. Por último, la isoforma VII, codificada por el gen HSD17B7 (cromosoma 1q23), que se ha encontrado en el cuerpo lúteo (12), donde convierte estrona a estradiol. Se ha informado también la presencia de la isoforma tipo V en las células de la teca del ovario, pero en un estudio *in vitro* no se encontró mayor actividad de esta enzima en las células de la teca de pacientes con SOP (53). Sin embargo, los resultados de este estudio sugieren una acción mayor de una de estas isoenzimas en el ovario de la paciente con SOP. Existen dos posibilidades que pudieran explicar esto, una que las isoformas de las 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa que se han encontrado en el ovario de la mujer catalicen en forma acelerada el paso de A a T, convirtiendo más T que en el ovario normal, y otra que se encontrara anormalmente presente en algunas pacientes con SOP la isoforma 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo III, que se ha descrito en el ovario de pacientes con tumor de células de Sertoli (52).

Se han descrito algunas hipótesis que involucran alteraciones enzimáticas en las paciente con SOP, una de ellas es la que engloba la RI con el HA (54) donde se explica que la mayor producción de andrógenos tiene relación con la autofosforilación de serina que se presenta al unirse la insulina a su receptor. Según esta hipótesis la autofosforilación de serina estimula la 17-20 liasa del P450c17, pero este mecanismo sólo se ha encontrado en el 50% de las pacientes con SOP estudiadas, dejando abiertas otras posibilidades para la producción anormal de andrógenos.

En este trabajo se encontró que la producción basal de A es similar en las pacientes con SOP obesas, SOP no obesas y controles, lo cual indica que la hipótesis anterior en cuanto a la autofosforilación de serina, no es la principal explicación del HA en estas pacientes, dando la posibilidad al funcionamiento enzimático anormal de otras enzimas como pudiera ser la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa.

## **Conclusión**

La concentración T basal y con GnRH es mayor en las pacientes con SOP obesas que en las pacientes con SOP no obesas, pero son similares con la PTGO. En contraste, la concentración de A basal es similar, pero con GnRH y PTGO es mayor en las pacientes con SOP no obesas que en las pacientes con SOP obesas. Esto revela un patrón en la producción de A y T modificado por la obesidad en el SOP y sugiere una anormalidad enzimática diferente en estas pacientes. Se requieren más investigación para evidenciar la acción de la enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa en el ovario de las pacientes con SOP.

## REFERENCIAS

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States. A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082.
2. Moran C, Tapia MC, Hernandez E, Vazquez G, Garcia-Hernandez E, Bermudez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994;25:311-314.
3. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462.
4. The Rotterdam ESHRE/SARM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
5. Romaguera J, Moran C, Diaz-Montes TP, Hines GA, Cruz RI, Azziz R. Prevalence of 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia and insulin resistance among hirsute women from Puerto Rico. *Fertil Steril* 2000;74:59-62.
6. Horton R, Neisler J. Plasma androgens in patients with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr* 1968;28:479-484.
7. Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol* 1970;30:435-442.

8. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116.
9. Yen SSC. Polycystic ovary syndrome (hyperandrogenic chronic anovulation). In: *Reproductive Endocrinology*. Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1999, 4<sup>th</sup> Edition, pp. 436-478.
10. Moran C, Garcia-Hernandez E, Barahona E, Gonzalez S, Bermudez JA. Relationship between insulin resistance and gonadotropin dissociation in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:1466-472.
11. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1686-1692.
12. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev* 2004;25:947-970.
13. Erickson GF, Hsueh AJW, Quigley ME, Rebar RW, Yen SSC. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:514- 519.
14. Edman CD, MacDonald PC. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in ovulatory and anovulatory young women. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:456-461.

15. Anderson DC. Sex-hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol* 1974;3:69-96.
16. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
17. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807-1812.
18. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991;325:938-948.
19. Nagamani M, Stuart CA, Van Dinh T. Steroid biosynthesis in the Sertoli-Leydig cell tumor: Effects of insulin and luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1738-1743.
20. Stuart CA, Prince MJ, Peters EJ, Meyer III WJ. Hyperinsulinemia and hyperandrogenemia: In vivo androgen response to insulin infusion. *Obstet Gynecol* 1987;69:921-925.
21. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58:487-491.
22. Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Murgia F, Guido M, Caruso A, Mancuso S, Lanzzone A. Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:611-617.

23. Singh KB, Mahajan DK, Wortsman J. Effect of obesity on the clinical and hormonal characteristics of the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 1994;39:805-808.
24. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, Polson DW, Reed MJ, Franks S. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990;32:213-220.
25. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol* 1994;41:463-471.
26. Acien P, Quereda F, Metallin P, Villarroya E, Lopez-Fernandez JA, Acien M, Mauri M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72:32-40.
27. Dunaif A, Mandeli J, Fluhr H, Dobrjansky A. The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:131-139.
28. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A Survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4006-4011.



29. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-2438.
30. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes* 1993;42:1462-1468.
31. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-513.
32. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169.
33. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146.
34. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil* 2000;3:101-105.
35. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990;54:255-259.

36. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415-422.
37. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rationale approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merrien GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992:377-84.
38. Carranza-Lira S, Garcia-Hernandez E, Baiza MR, Moran C. The relation of the gonadotrophin response to chlormadinone according to body weight in patients with amenorrhea due to polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 1996;66:161-164.
39. Anttila L, Koskinen P, Kaihola HL, Erkkola R, Irjala K, Ruutiainen K. Serum androgen and gonadotropin levels decline after progestogen-induced withdrawal bleeding in oligomenorrheic women with or without polycystic ovaries. *Fertil Steril* 1992;58:697-702.
40. Young MJ, Bresnitz EA, Strom BL. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies *Ann Intern Med* 1983;99:248-251.
41. Dos Reis RM, Foss MC, Dias de Moura M, Ferriani RA, Silva de Sa MF. Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 1995;9:45-50.
42. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Bioestadística Médica. Manual Moderno*, 1993, México, D.F., 340-341.

43. Bailar III JC, Louis TA, Lavori PW, Polansky M. A classification for biomedical researches reports. *N Eng J Med* 1984;311:1482-1487.
44. Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:691-695.
45. Morán C, Hernández E, Ruiz JE, Fonseca ME, Bermúdez JA, Zárate A. Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol and obstet invest* 1999;47:1-5.
46. Morán C, Zárate A. Regulación de la secreción hipofisaria. En: Zárate A, Morán C, Feria A, Kubli C. *Fundamentos de Neuroendocrinología*. Fondo de Cultura Económica, 1993, México, D.F., 109-122.
47. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140:815-830.
48. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WCJ, Fauser BCJM. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology* 1992;183:421-423.
49. Miranda R, Morán C, Zárate A. Métodos diagnósticos en las enfermedades neuroendocrinas En: Zárate A, Morán C, Feria A, Kubli C. *Fundamentos de Neuroendocrinología*. Fondo de Cultura Económica, 1993, México, D.F., 216-243.
50. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care* 1994; 17:152-154.

51. Anttila LD, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:1057-1061.
52. Barbieri RL, Gao X. Presence of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 messenger ribonucleic acid transcript in an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor. *Fertil Steril* 1977;68:534-537.
53. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss III JF, Mcallister JM. The biochemical basis for increase testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5925-5933.
54. Zhang LH, Rodriguez H, OHNO S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10619-10623.

## ANEXO 1

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado "RESPUESTA AL ESTIMULO PARA LA SECRESION DE ANDROGENOS EN EL SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO DE ACUERDO A LA CANTIDAD DE TEJIDO ADIPOSO", registrado en el Comité Local de Investigación con el No. 9640008.

El objetivo de este estudio es determinar las concentraciones de algunas hormonas denominadas andrógenos en respuesta a estímulos con GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) y carga de glucosa oral en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Se me ha explicado que mi participación consistirá en lo siguiente: se realizarán dos pruebas aplicando una solución fisiológica (suero) a través de un equipo de venoclisis, en una vena del antebrazo tomando siete muestras de sangre en cada prueba. Una prueba consiste en ingerir una solución concentrada de azúcar y la otra es la aplicación intravenosa de un medicamento hormonal. Cada prueba dura aproximadamente 3 hr. y se realiza una prueba al día. Al finalizar cada prueba se retira la solución.

Se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes: las pruebas no revisten complicación alguna y la cantidad de sangre extraída no repercutirá en mi estado físico. Al aplicar el medicamento mencionado, es probable que se provoque una ovulación prematura y en caso de no desear embarazo y tener relaciones sexuales, es recomendable que empleé algún método anticonceptivo como el preservativo, las jaleas o los óvulos.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se realicen, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones y publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

También se ha prometido proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma de la paciente \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador principal \_\_\_\_\_

Testigo I \_\_\_\_\_ Testigo II \_\_\_\_\_

**Tabla 1.** Variables clínicas de pacientes obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos y controles.

	Obesas n =15	No obesas n =15	Controles n =7
Edad	24 (20-30)	24 (20-28)	27 (22-32)
IMC	31.1 (27.0-37.3) <sup>a, b</sup>	21.5 (19.1-26.1) <sup>a</sup>	23.8 (19.9-28.4) <sup>b</sup>
ICC	0.88 (0.77-1.10) <sup>a, b</sup>	0.78 (0.68-0.89) <sup>a</sup>	0.77 (0.74-0.79) <sup>b</sup>

IMC: índice de masa corporal. ICC: índice cintura cadera.

Los datos expresan la mediana y el intervalo entre paréntesis.

Cada par de superíndices indica una diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).

**Tabla 2.** Valores hormonales basales de paciente obesas y no obesas con síndrome de ovario poliquístico y controles.

	Obesas n =15	No obesas n =15	Controles n =7
Insulina (μU/mL)	35.5 (13.0-92.0) <sup>a, b</sup>	23.0 (10.0-50.0) <sup>a</sup>	18.5 (11.0-40.0) <sup>b</sup>
LH (UI/L)	7.0 (0.0-28.0) <sup>a</sup>	8.0 (2.0-48.0) <sup>b</sup>	4.0 (1.0-7.0) <sup>a, b</sup>
FSH (UI/L)	6.0 (1.0-10.7)	6.0 (2.0-10.0)	7.0 (3.0-11.0)
T total (ng/mL)	1.06 (0.55-4.25) <sup>a, b</sup>	0.88 (0.45-1.69) <sup>a, c</sup>	0.70 (0.28-1.11) <sup>b, c</sup>
A (ng/mL)	0.93 (0.70-1.66)	0.99 (0.66-1.56)	0.94 (0.69-1.47)

LH: hormona luteinizante; FSH: hormona estimulante del folículo; T: testosterona; y A: androstendiona.

Los datos expresan la mediana y el intervalo entre paréntesis.

Cada par de superíndices indica una diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).

**Tabla 3.** Areas bajo la curva (ABC) de los valores hormonales después del estímulo con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en paciente obesas y no obesas con síndrome de ovario poliquístico y controles.

	Obesas n =15	No obesas n =15	Controles n =7
Insulina ( $\mu\text{U/mL} \times \text{min}$ )	38.0 (17.0-102.5) <sup>a, b</sup>	23.1 (12.1-41.8) <sup>a, c</sup>	21.7 (16.3-25.0) <sup>b, c</sup>
LH (UI/L x min)	31.3 (6.3-129.6) <sup>a</sup>	34.3 (4.8-203.5) <sup>b</sup>	11.4 (6.0-16.6) <sup>a, b</sup>
FSH (UI/L x min)	10.2 (1.7-18.2)	9.6 (2.3-29.9)	10.0 (9.4-67.9)
T total (ng/mL x min)	1.14 (0.76-1.64) <sup>a, b</sup>	0.93 (0.61-1.43) <sup>a, c</sup>	0.62 (0.54-0.65) <sup>b, c</sup>
A (ng/mL x min)	0.90 (0.77-1.32) <sup>a, b</sup>	0.99 (0.87-1.45) <sup>a, c</sup>	0.81 (0.75-1.20) <sup>b, c</sup>

LH: hormona luteinizante; FSH: hormona estimulante del folículo; T: testosterona; y A: androstendiona.

Los datos expresan la mediana y el intervalo (entre paréntesis) de las ABC por minuto.

Cada par de superíndices indica una diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).



**Tabla 4.** Areas bajo la curva (ABC) de los valores hormonales después del estímulo con prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) en paciente obesas y no obesas con síndrome de ovario poliquístico y controles.

	Obesas n =15	No obesas n =15	Controles n =7
Insulina ( $\mu$ U/mL x min)	220.0 (64.1-764.4) <sup>a, b</sup>	102.0 (31.1-220.3) <sup>a, c</sup>	43.3 (35.2-97.6) <sup>b, c</sup>
LH (UI/L x min)	7.4 (1.3-24.9) <sup>a</sup>	9.4 (3.1-23.5) <sup>b</sup>	3.8 (1.7-5.5) <sup>a, b</sup>
FSH (UI/L x min)	6.5 (1.4-10.6)	5.8 (2.2-9.3)	7.4 (3.3-82.1)
T total (ng/mL x min)	1.00 (0.76-1.86)	0.84 (0.69-1.82)	0.80 (0.51-0.99)
A (ng/mL x min)	0.95 (0.77-1.32) <sup>a</sup>	1.05 (0.81-1.40) <sup>a, b</sup>	0.86 (0.75-1.31) <sup>b</sup>

LH: hormona luteinizante; FSH: hormona estimulante del foliculo; T: testosterona; y A: androstendiona.

Los datos expresan la mediana y el intervalo (entre paréntesis) de las ABC por minuto.

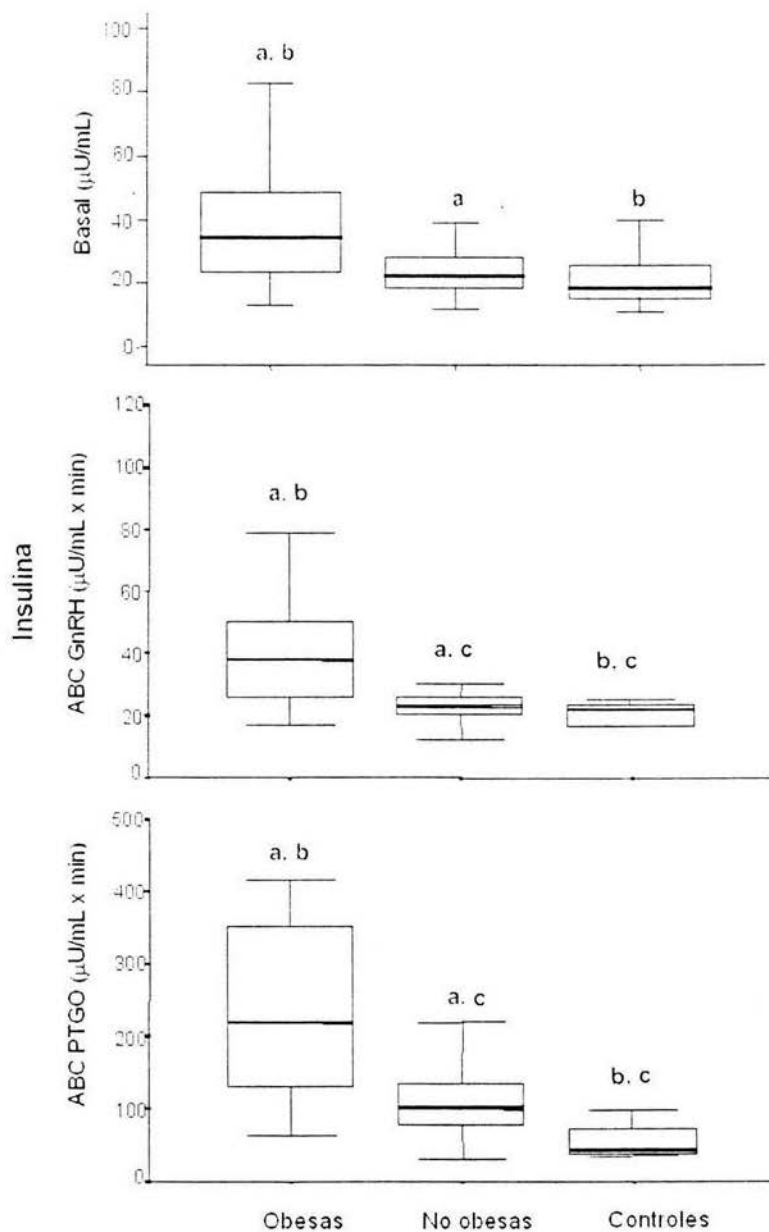
Cada par de superíndices indica una diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).

**Tabla 5.** Relación basal y de las áreas bajo la curva (ABC) con estímulos con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) entre los valores de testosterona total y androstendiona en paciente obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y controles.

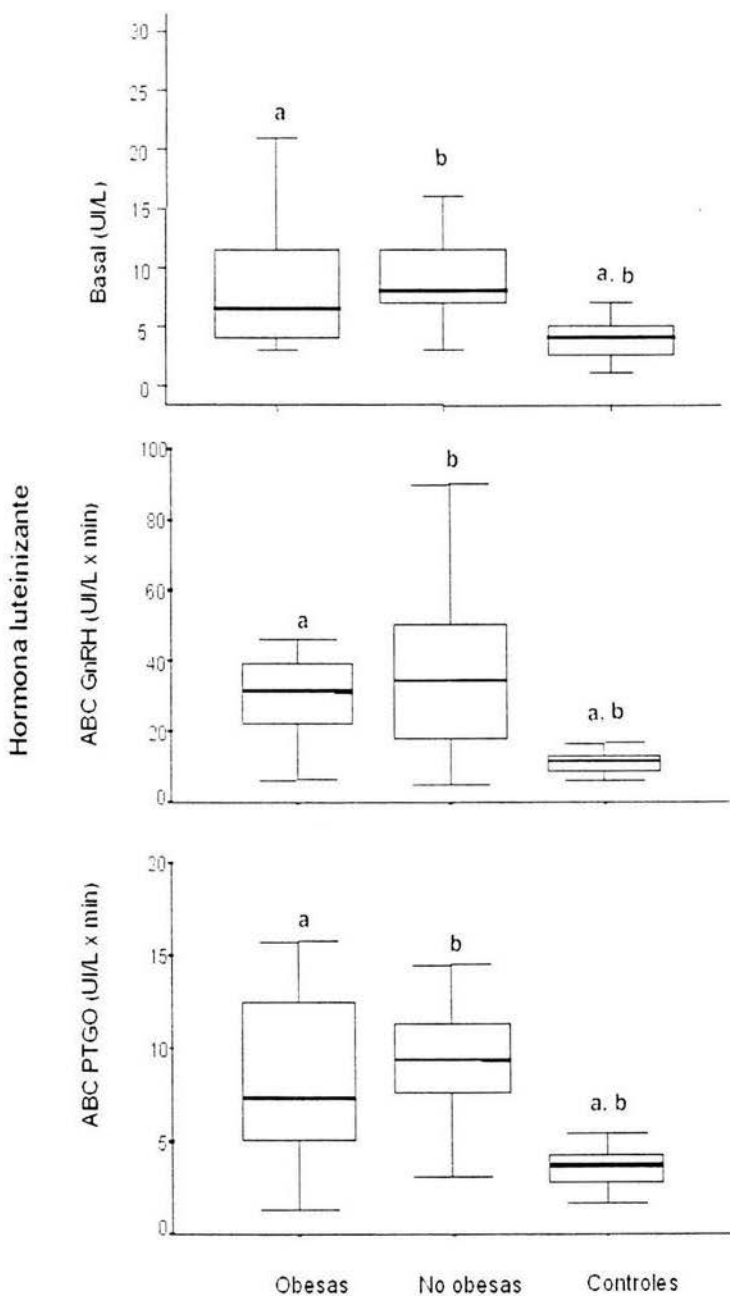
	SOP obesas n =15	SOP no obesas n =15	Controles n =7
Basal	1.09 (0.44-5.14) <sup>a, b</sup>	0.91 (0.36-1.99) <sup>a, c</sup>	0.73 (0.24-1.25) <sup>b, c</sup>
GnRH	1.10 (0.73-1.58) <sup>a</sup>	0.95 (0.42-1.37) <sup>b</sup>	0.69 (0.45-0.86) <sup>a, b</sup>
PTGO	1.05 (0.72-1.78)	0.87 (0.72-1.98)	0.94 (0.39-1.16)

Los datos expresan la mediana y el intervalo (entre paréntesis).

Cada par de superíndices indica una diferencia significativa ( $P < 0.05$ ).

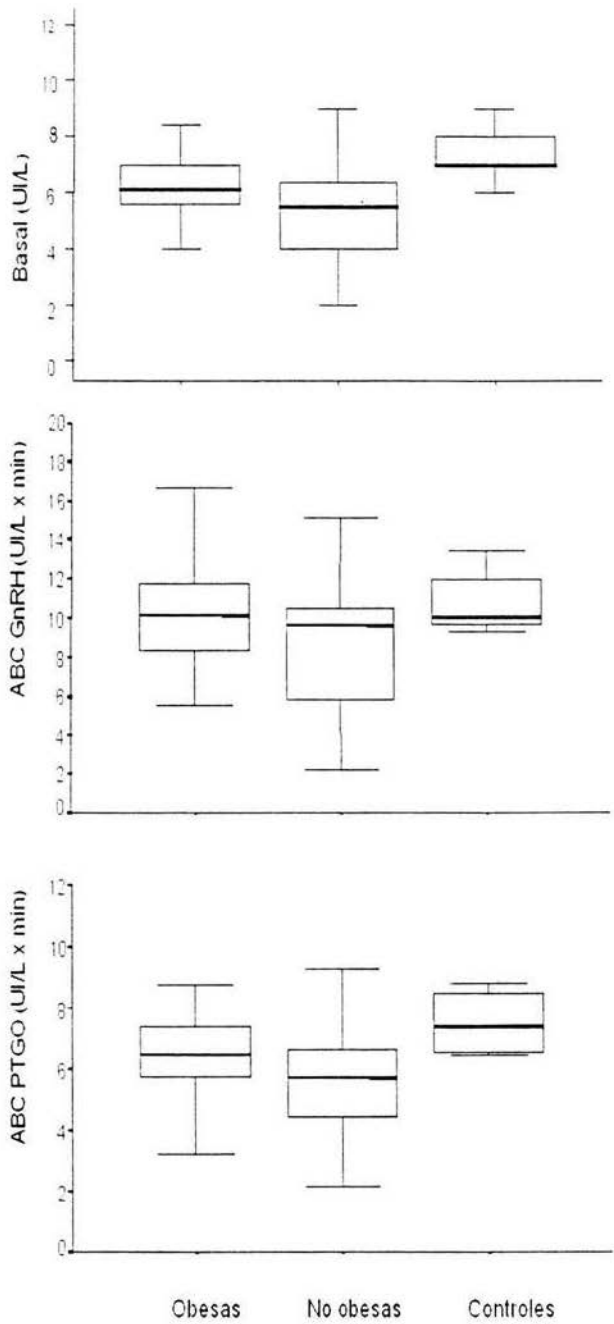


**Figura 1.** Concentraciones de insulina en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) obesas y no obesas, y en mujeres controles, basales, (panel superior), y áreas bajo la curva (ABC) después de estímulo con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (panel medio) y con prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) (panel inferior). Se observan concentraciones basales mayores ( $P < 0.05$ ) en las paciente con SOP obesas en comparación a las pacientes con SOP no obesas y las controles. Además, ABC con GnRH y PTGO mayores ( $P < 0.05$ ) en las pacientes con SOP obesas en comparación a las pacientes con SOP no obesas y las controles. También ABC con GnRH y PTGO mayores ( $P < 0.05$ ) en las pacientes con SOP no obesas que en las controles. Cada par de letras indica una diferencia significativa.

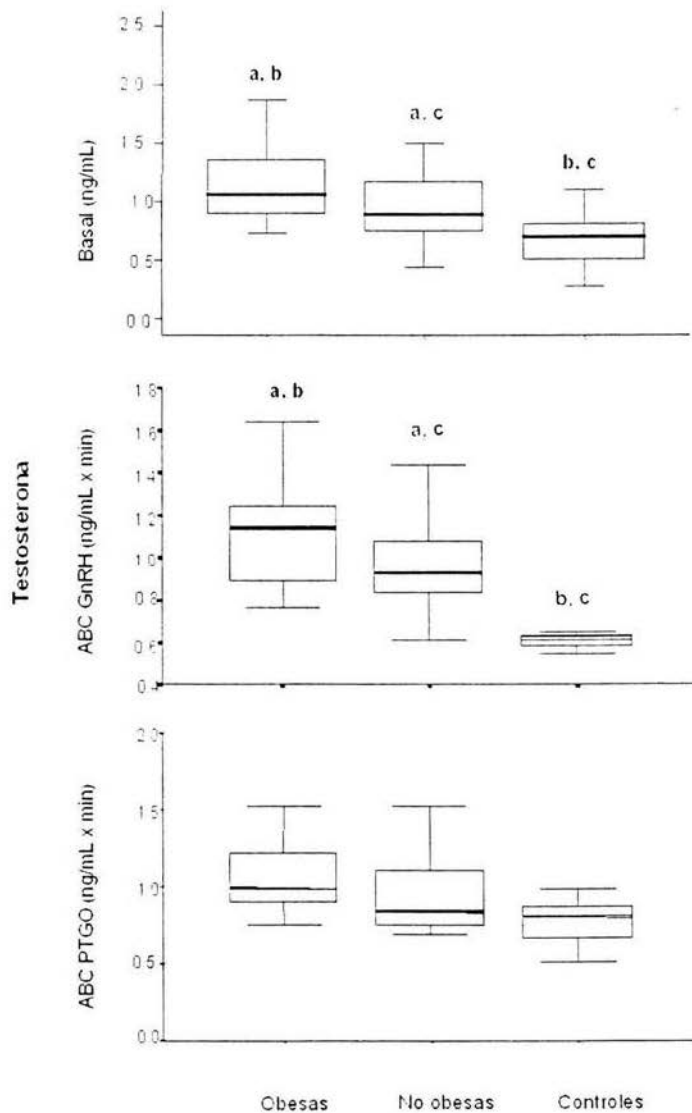


**Figura 2.** Concentraciones de hormona luteinizante en pacientes con SOP obesas y no obesas, y en mujeres controles, basales (panel superior), y ABC después de estímulo con GnRH (panel medio) y con PTGO (panel inferior). Se observan concentraciones basales mayores ( $P < 0.05$ ) en las paciente con SOP obesas y no obesas en comparación a las controles. Además, ABC mayores ( $P < 0.05$ ) en las pacientes con SOP obesas y no obesas en comparación a las controles. Abreviaturas y símbolos como en la Figura 1.

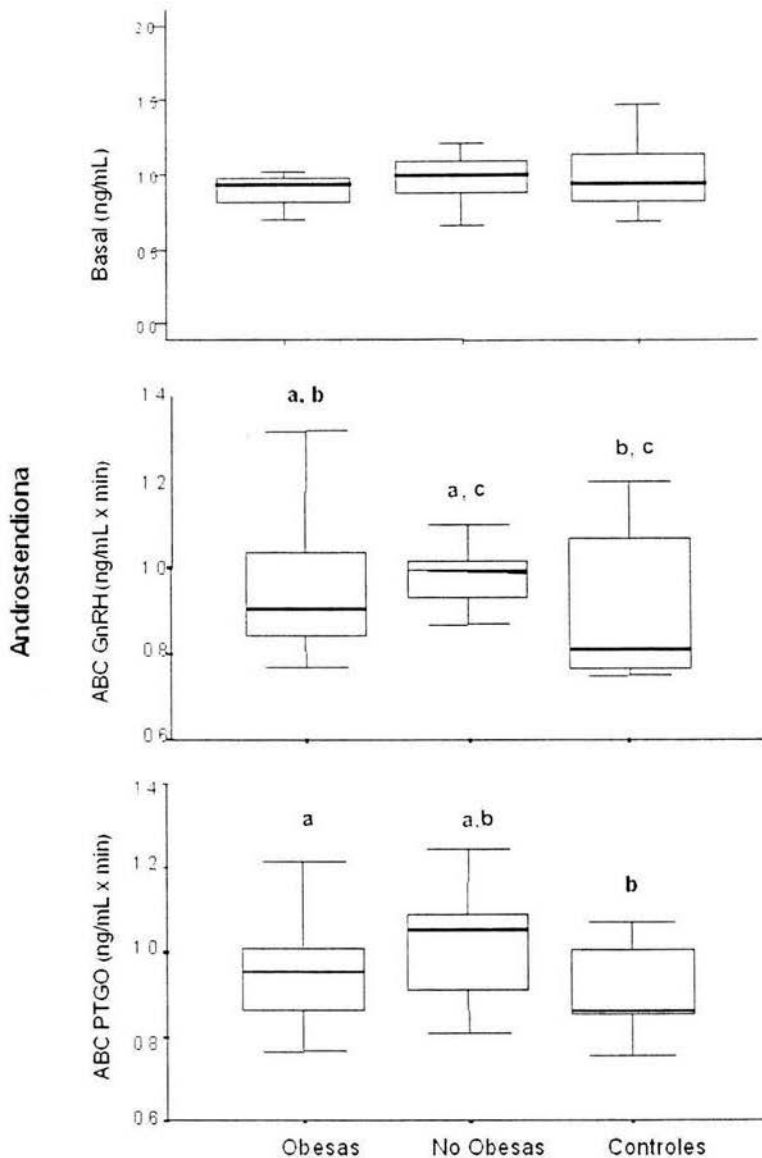
Hormona estimulante del folículo



**Figura 3.** Concentraciones de hormona estimulante del folículo en pacientes con SOP obesas y no obesas, y en mujeres controles, basales (panel superior) y ABC después de estímulo con GnRH (panel medio) y con PTGO (panel inferior). No se observaron diferencias significativas en las concentraciones basales ni en las ABC con estímulos. Abreviaturas y símbolos como en la Figura 1.



**Figura 4.** Concentraciones de testosterona total en pacientes con SOP obesas y no obesas, y en mujeres controles, basales (panel superior) y ABC después de estímulo con GnRH (panel medio) y con PTGO (panel inferior). Se observan concentraciones basales mayores ( $P < 0.05$ ) en las paciente con SOP obesas en comparación a las pacientes con SOP no obesas y las controles. También concentraciones basales mayores ( $P < 0.05$ ) en las pacientes con SOP no obesas que en las controles. Además, ABC con GnRH mayores ( $P < 0.05$ ) en las pacientes con SOP obesas en comparación a las pacientes con SOP no obesas y las controles. También ABC con GnRH mayores ( $P < 0.05$ ) en las pacientes con SOP no obesas que en las controles. No hubo diferencias con la PTGO. Abreviaturas y símbolos como en la Figura 1.



**Figura 5.** Concentraciones de androstendiona en pacientes con SOP obesas y no obesas, y en mujeres controles, basales (panel superior) y ABC después de estímulo con GnRH (panel medio) y con PTGO (panel inferior). No se observaron diferencias significativas en las concentraciones basales en los tres grupos. Las ABC con GnRH fueron mayores ( $P < 0.05$ ) en las pacientes con SOP obesas y no obesas que en las controles. Además, las ABC con GnRH de las pacientes con SOP no obesas fueron mayores que las de aquellas con SOP obesas. Las ABC con PTGO fueron mayores ( $P < 0.05$ ) en las pacientes con SOP no obesas que en las pacientes con SOP obesas y controles. Abreviaturas y símbolos como en la Figura 1.