

Revisión

Estudios del laboratorio de diversos parámetros orientados a tratar de dilucidar la fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). Parte 2



H.E. Scaglia^a,* G. Buccini, C. Chichizola, M.E. Colombani, N. Corazza, C. Corthey, L. Guevel, G. Ibañez, E. Lacoste, S. Nosetto, R. Piaggio, O. Riesco, S. Sandoz, J. Scaglia^a, A.M. Viola, D. Wolfthal, C.C. Zylbersztein

^a Laboratorio de Determinaciones Hormonales. Hospital Italiano de La Plata

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de junio de 2017

Aceptado el 19 de enero de 2018

Palabras clave:

Andrógenos

Síndrome metabólico

Enfermedad cardiovascular

Título abreviado

Patologías asociadas en el SOP

R E S U M E N

Diversos estudios bioquímicos adicionales a la evaluación de Testosterona total (TT), biodisponible (Tbio) y libre (TL) han sido realizados a los efectos que pudieran resultar de mayor utilidad para el diagnóstico de patologías concomitantes en el SOP, entre otros.

En la hormona anti Mülleriana, cuando la concentración supera a los 3,0 ng/ml existen evidencias de que el 79% de las mismas pueden ser identificadas correctamente como SOP. El Antígeno Prostático Específico (PSA), marcador de singular importancia en pacientes con cáncer de Próstata, con técnicas ultrasensibles ha podido ser detectado en más del 50% en mujeres. En un grupo de pacientes con SOP, los niveles circulantes de PSA fueron significativamente mayores que en las mujeres sin SOP. El Kiss-1 aislado de la placenta y demostrado en otros tejidos, presenta niveles aumentados que correlacionan con la LH, TT, TL y resistencia a la insulina (RI) en adolescentes con SOP versus adolescentes sin SOP, sugiriendo que el Kiss-1 podría estar involucrado en el desarrollo del SOP en estas pacientes.

Algunas pacientes con SOP están asociadas a patologías relevantes, de las cuales han sido comunicadas el aumento del BMI, mayor grado de dislipemia, adiposidad central, RI y Síndrome Metabólico (SMe). En las pacientes con un fenotipo clásico (hiperandrogenismo, alteración del ciclo menstrual y ovarios poliquísticos), estas patologías son de mayor frecuencia y severidad que en los otros fenotipos, particularmente aquellos sin hiperandrogenismo. Otras determinaciones como TNF α , interleuquinas, test de tolerancia a la glucosa, ApoB, partículas pequeñas de LDL e Inhibidor del Activador del Plasminógeno-1 han sido comunicados que podrían ser de utilidad para tener mayor sensibilidad en la definición de patología concomitantes en el SOP.

Actualmente se ha comenzado a evaluar otros marcadores como el Fetuin-A; Quemerina, Nesfatina-1, Neopterin y Endocannabinoides, cuyos resultados preliminares parecerían ser un aporte importante para evaluar SMe y RI en paciente con SOP y tratar de definir su prevalencia en los distintos fenotipos de esta patología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: info@iabe.com.ar (Hugo Estanislao Scaglia)

Laboratory studies of several parameters aimed to elucidate the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Second part

A B S T R A C T

Keywords:

Androgens

Metabolic syndrome

Cardiovascular disease

Several biochemical studies in addition to the evaluation of total Testosterone (TT), bioavailable (bioT) and free (FT) have been performed to the effects that could be of greater use for the diagnosis of concomitant pathologies in the PCOS, among others. The anti-Müllerian hormone whose concentration when exceeds 3.0 ng/ml, there is evidence that 79% of these patients can be correctly identified as PCOS. The Prostate-Specific Antigen (PSA), a marker of singular importance in patients with prostate cancer, with ultra-sensitive techniques, has been detected in more than 50% of women. In a group of patients with PCOS, circulating levels of PSA are significantly higher than in women without PCOS. The Kiss-1 isolated from the placenta and demonstrated in other tissues, has increased levels that correlate with LH, TT, TL and insulin resistance (IR) in adolescents with PCOS respect to adolescents without PCOS, suggesting that Kiss-1 could be involved in the development of the PCOS in these patients. In some patients with PCOS, they are associated with relevant pathologies, of which the increase in BMI, higher degree of dyslipidemia, central adiposity, IR and Metabolic Syndrome (MeS) have been reported. Those that show a classic phenotype (hyperandrogenism, alteration of the menstrual cycle and polycystic ovaries) these characteristics are of greater frequency and severity than in the other phenotypes, particularly those without hyperandrogenism. Other determinations such as TNF α , interleukins, glucose tolerance test, ApoB, small particles of LDL and Plasminogen Activator Inhibitor-1 have been reported that could be useful to have greater sensitivity in the definition of concomitant pathology in the PCOS. Currently, other markers such as Fetuin-A, Chemerin, Nesfatin-1 Neopterin and Endocannabinoids have been evaluated. The preliminary results suggest to be an important contribution to define MeS and IR in patient with PCOS and to try to determine its prevalence in the different phenotypes of this pathology.

Introducción

Estudios adicionales del Laboratorio de utilidad en el diagnóstico y patologías asociadas en pacientes con SOP

El estudio hormonal ampliamente difundido en la literatura para el diagnóstico bioquímico del SOP incluye entre otros analitos: LH, FSH, Androstenediona (A4), 17 hidrox Progesterona (17(OH) P4) Dehidroepiandrosterona (DHEA), su sulfato (DHEAs), el perfil androgénico que incluye Testosterona total (TT) y sus fracciones circulantes, biodisponible (Tbio) y libre (TL), calculadas por la ley de masas, cuya ecuación incluye la concentración de Albúmina, TT y SHBG (Globulina que une las Hormonas Sexuales; siglas en inglés, ampliamente difundidas en la literatura). Para detalles metodológicos consulte la Parte 1 de este trabajo en RAEM (en prensa). Además de estos estudios debidamente documentados, en los últimos años se han evaluados otros analitos que pueden ser de interés para un diagnóstico más apropiado en los casos de definiciones dudosas. Entre otros describimos los siguientes:

1) *Hormona anti Mülleriana*

La hormona anti Mülleriana (AMH) es la sustancia inhibidora de los conductos de Müller, descubierta por Jost y col en 1947¹. Es producida en los fetos masculinos (46 XY) por las células de Sertoli desde la diferenciación testicular antes de finalizar la semana 9 de amenorrea. Provoca la regresión irreversible de los conductos de Müller. En los fetos femeninos 46 XX, la ausencia de AMH en la semana 7 provoca el desarrollo de los conductos Müllerianos: trompa de Falopio, útero y tercio superior de la vagina.

Es una glicoproteína dimérica compuesta por dos monómeros de 72 kDa unidos por puentes disulfuro que pertenece a la super familia de TGF- β , todas ellas involucradas en los procesos de crecimiento y diferenciación celular.

Interactúa con dos receptores. El receptor tipo II une a la hormona y el tipo I inicia la señal. El receptor tipo II fue clonado y su funcionalidad es diferente de los otros miembros de la super familia de TGF- β .

La AMH disminuye con la edad, aunque su expresión inmunohistoquímica en cada folículo no cambia. La disminución de AMH en suero correlaciona con la disminución de folículos en crecimiento y es proporcional al número de folículos primordiales, por lo cual es un excelente marcador de reserva ovárica y representa el "status" de fertilidad reflejando el número de folículos que entran al pool en crecimiento y que no es controlado por las gonadotrofinas.

Considerando que la AMH se encuentra involucrada en el reclutamiento folicular inicial y cíclico, es de sumo interés investigar su papel en pacientes anovulatorias, infértiles y/o hiperandrogénicas.

Los valores elevados de AMH obtenidos en esas pacientes actuarían en forma paracrina inhibiendo la ovulación espontánea. Estos altos niveles de AMH ocasionan menor número de ovocitos maduros y menor tasa de fecundación y podrían ser responsables de los trastornos en la foliculogénesis. Los folículos primordiales de las pacientes SOP presentaban menor cantidad de células de la pre-granulosa que en las normales.

Los niveles de AMH en mujeres normales están en el rango de 1,2 a 2,4 ng/ml. En el SOP, los valores son de 2 y 3 veces más elevados. En estas pacientes, la AMH permanece alta hasta edades tardías. Ha sido propuesto que uno de los elementos a definir en la clasificación del SOP sería la concentración de

AMH. Cuando sus valores son superiores a 3,0 ng/ml ha sido demostrado que aproximadamente el 79% de esos pacientes estarían correctamente identificadas con SOP².

Los niveles aumentados de AMH están asociados con un aumento de TT más que a la resistencia a la insulina o a los niveles gonadotróficos². Resultados similares han sido comunicados por Fonseca y col.³

Ha sido comunicado que la evaluación de AMH en pacientes que consultaron por alteraciones de la fertilidad, permitió caracterizar el subgrupo de pacientes con SOP por los valores francamente elevados respecto de su edad. Las pacientes con SOP presentaron valores significativamente mayores de AMH en relación a los de Inhibina-B⁴. Es necesario tener en cuenta las distintas metodologías disponibles para la medición de AMH, ya que pueden introducir una variable a considerar al definir los límites de corte para adecuar los tratamientos de FIV.

2) Antígeno Prostático Específico (PSA)

El PSA es una glicoproteína de 33 kDa serina-proteasa con actividad de quimiotripsina. Por su analogía con las Proteínas que unen la IGF (IGF-BP), pudieran tener un gen ancestral común. En el hombre se produce en la próstata y se secreta en el plasma seminal. Sus niveles circulantes resultan de importante utilidad como marcador para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata. Está regulado por andrógenos que actúan biológicamente, mediado por su interacción con su receptor.

Con técnicas ultrasensibles recientes, más del 50% de las mujeres tienen niveles detectables de PSA. Con esta metodología ha sido detectado en tejido mamario, ovario y endometrio. Su producción está regulada por andrógenos y en menor magnitud por progestágenos y glucocorticoides. Los estrógenos bloquean la producción inducida por los andrógenos⁵⁻⁷.

Ha sido comunicado que pacientes con SOP tienen niveles

significativamente superiores de PSA respecto a las mujeres normales, y que correlaciona positivamente con la TT y con el Índice de andrógenos libres (IAL)⁸.

En un estudio previo, nuestro grupo publicó que los niveles de PSA fueron significativamente superiores en mujeres con hirsutismo idiopático respecto al grupo control. La fig. 1 muestra los resultados obtenidos en mujeres normales y en pacientes con hirsutismo idiopático⁹. En un subgrupo de esas pacientes con SOP, los niveles aumentados de PSA pueden correlacionarse positivamente con Glucuronidato de Androstanodiol (A2G), mientras que en otro subgrupo no correlacionan, indicando que en este tipo de pacientes hirsutas la expresión del PSA podría tener mecanismos de regulación diferentes, sin que hasta el momento esto haya sido debidamente dilucidado⁹.

3) Metastina o Kisspeptina

El gen Kiss-1 codifica una familia de péptidos llamada kisspeptinas. Es un péptido de 54 aminoácidos aislado por primera vez de la placenta humana¹⁰ y demostrado también en otros tejidos, por ejemplo en el sistema nervioso central. El mecanismo de acción se produce mediado por su receptor de membrana identificado como GPR54, activando la fosfolipasa C e incrementando los niveles de calcio. Por este mecanismo aumenta la Gn-RH induciendo la liberación de LH y FSH. Este fenómeno podría estar involucrado en el inicio de la pubertad. Por otro lado en células cancerosas estudiadas de la mama, próstata y melanoma, activa la MAP quinasa, la proteína quinasa-C, el Inositol 3-fosfato y el fosfo-Akt, y disminuye la Colagenasa IV impidiendo la invasión de células cancerosas. La fig. 2 muestra un esquema del mecanismo de acción de este péptido.

Panidis D y col.¹¹ evaluaron los niveles de Kiss-1 en mujeres con SOP obesas vs de peso normal y correlacionaron los resultados entre ambos grupos y con un grupo control, con diversas hormonas y con HOMA IR. Los autores concluyen

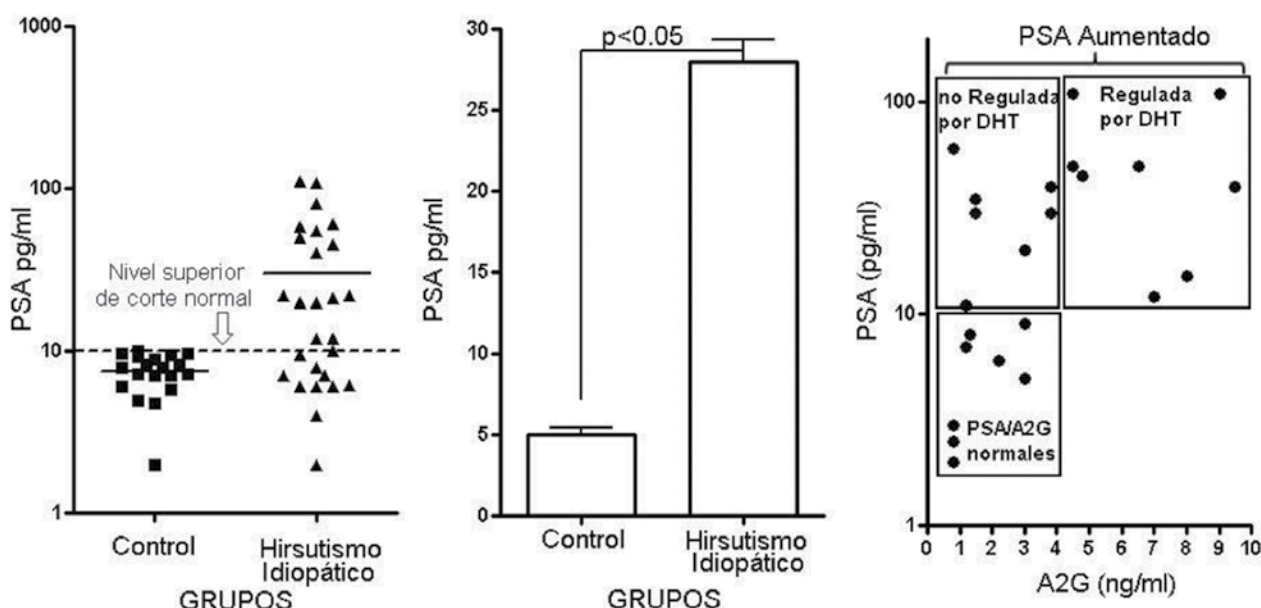


Figura 1 - Niveles de antígeno prostático específico (PSA) determinado por un método ultrasensible en mujeres normales y en pacientes hirsutas (parte izquierda de la diapositiva). En la parte central se muestra la media $\pm$ DS en ambos grupos. A la derecha se grafica la relación entre los niveles de PSA respecto al glucuronidato de androstanodiol (A2G) como expresión de la actividad androgénica periférica de la Dihidrotestosterona.

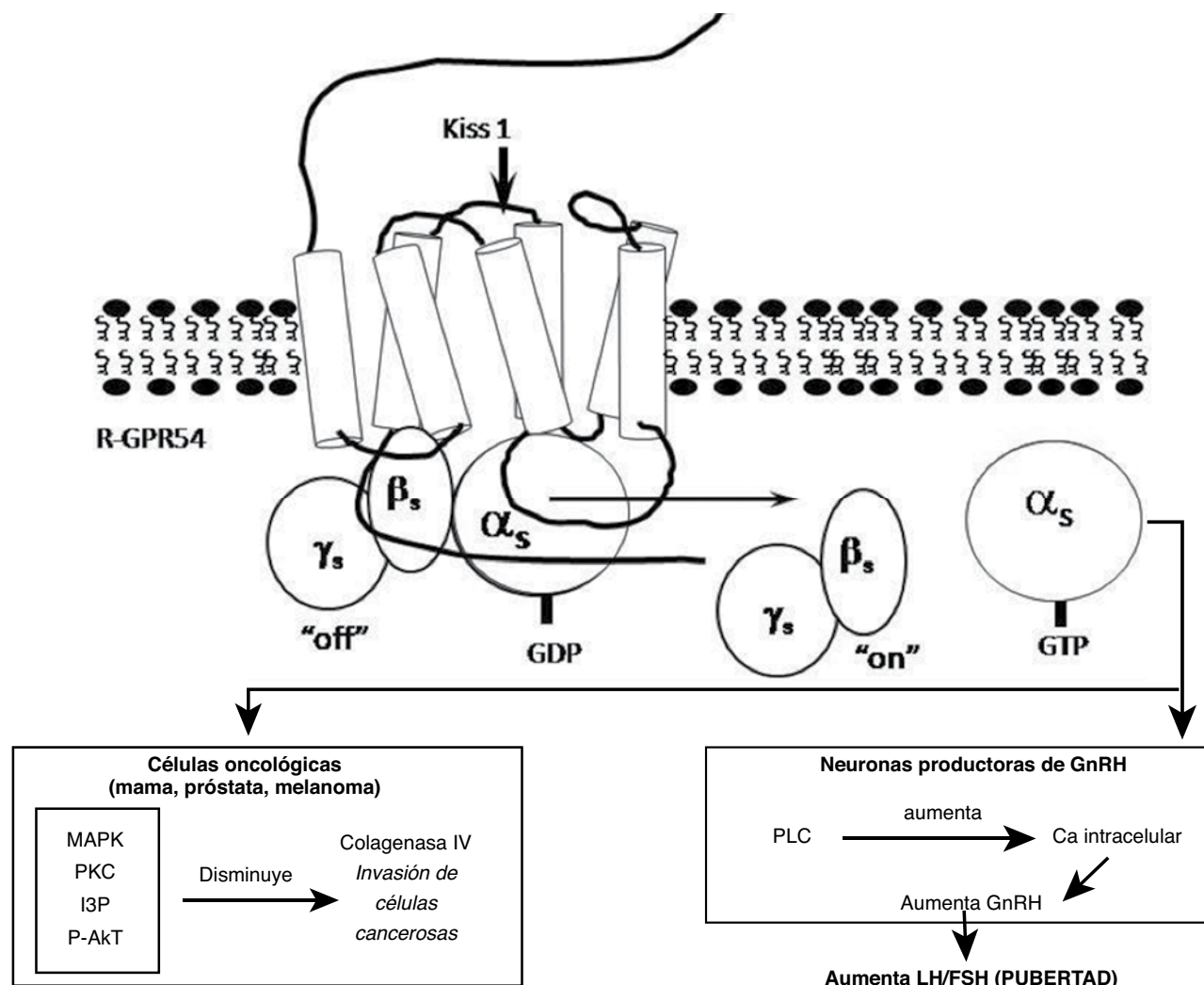


Figura 2 - Esquema del mecanismo de acción de la Kiss-1 (Metastatina o Kisspeptina) en las células oncológicas mediado a través de su receptor, R-GPR54, activando la proteína G, liberando la subunidad alfa, generando su respuesta (parte superior de la gráfica), activando la mapkinasa (MAPK), fosfokinasa C (PKC), inositol 3 fosfato (I3P) y la fosfo Akt (P-Akt), inhibiendo la colagenasa IV (parte inferior-izquierda). Por otro lado, activa la fosfolipasa C (PLC), incrementando el calcio intracelular, generando una liberación de GnRH y como consecuencia un aumento de LH y FSH en la pubertad.

que los niveles de Kiss-1 están asociados negativamente con IAL solamente en SOP obesas, posiblemente por aumento de RI y disminución de la SHBG.

Chen X y col., en el 7th Annual Meeting (junio 2009) de la Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society (PCOS), presentaron los resultados de LH, FSH, Prolactina, TT, TL, DHEAs, SHBG, Insulina, Glucosa y Metastina obtenidos en 19 adolescentes con SOP; 23 adultas con SOP y 20 adolescentes controles. Los niveles circulantes de Kiss-1 aumentaron en las adolescentes con SOP respecto a adolescentes controles y correlacionaron positivamente con LH, TT, TL, y RI. Concluyen que el incremento de Metastina podría estar involucrado en el desarrollo de SOP en las adolescentes.

En un estudio, comparando los niveles de Kiss-1 con andrógenos, gonadotropinas, diversos parámetros de evaluación de lípidos aterogénicos y RI en pacientes con SOP vs un grupo control, concluyeron que Kiss-1 está aumentado aunque no significativo estadísticamente en el SOP respecto a los controles. Sus niveles correlacionaron positivamente con LH y Leptina¹². En dicho trabajo no estudian estas variables en los distintos fenotipos de SOP.

Patologías relevantes asociadas al SOP:

Síndrome metabólico (SMe) - Enfermedad Cardiovascular (ECV) - Diabetes

El SMe ha sido identificado como un conjunto de factores de riesgo metabólicos para el desarrollo prematuro de la enfermedad cardiovascular. Las causas fundamentales del Síndrome son: obesidad, inactividad física y factores genéticos. El SMe está asociado a la RI, patología por la cual se encuentran alterados los tejidos respondientes a la acción de la insulina.

El retardo de crecimiento intrauterino, el estilo de vida, la obesidad, la vida sedentaria, el estrés psicosocial y la susceptibilidad genética a los genes ahorradores son factores desencadenantes del SMe.

En general, pacientes con SOP, particularmente en aquellas con el fenotipo clásico, más severo, se caracterizan además de presentar mayor BMI, comparativamente a mujeres de edad similar con BMI normal, debido al mayor grado de dislipemia, adiposidad central, RI y SMe. Estos factores constituyen

un medio desfavorable hormonal y metabólico de estas pacientes que se asocia a factores de riesgo tales como stress oxidativo, dislipemia, inflamación subclínica y alteraciones de la fibrinólisis, que producen un incremento en incidentes cardiovasculares (CV)¹³. Si bien la obesidad, particularmente la central, resulta predominante en esta patología, han sido descriptas también pacientes delgadas con SOP, cuya fisiopatología ha sido sugerida diferente al SOP en obesas¹⁴.

Estas complicaciones producen secuelas que pueden expresarse en la menopausia^{15,16}. El Study of Women's Health across the Nation (SWAN) evaluó, en una cohorte longitudinal, el impacto de la menopausia en el perfil cardio/metabólico relacionándolo con altos niveles de andrógenos y alteraciones del ciclo menstrual previos¹⁷. El análisis de 2543 pre- y peri menopáusicas originalmente incluidas en el SWAN, mostró que el hiperandrogenismo pero no la oligomenorrea resulta un factor de riesgo prevalente de SMe¹⁸.

El diagnóstico para enfermedad metabólica debe realizarse acorde a la National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III) que consiste en tener positivos 3 de los siguientes criterios:

FACTOR DE RIESGO	VALOR DE CORTE
1) Obesidad abdominal Circunferencia de cintura	>88 cm
2) Triglicéridos	≥150 mg%
3) HDL-C	<50 mg%
4) Presión arterial	≥130/≥85 mm Hg
5) Glucemia en ayunas y 2 horas posterior al test de tolerancia a la glucosa	110-126 mg% 140-199 mg%

Estos valores de corte permanentemente son reevaluados por las distintas Sociedades Científicas de Diabetes. Existen otros criterios para definir SMe y RI, pero para el SOP el screening sugerido por el consenso de Rotterdam 2003 para evaluar enfermedad metabólica en SOP debe realizarse según criterio de ATP III con el agregado de las siguientes características¹⁹:

- No es necesario ningún test adicional de RI para el diagnóstico de SOP ni para seleccionar el tratamiento.
- Mujeres obesas con SOP deben ser sometidas al screening para SMe.
- Deberán realizarse nuevos estudios en mujeres delgadas con SOP para determinar su utilidad para el screening de SMe.
- Deben considerarse como factor de riesgo para RI aquellas con antecedentes de diabetes familiar.

Los niveles de corte de estos parámetros de evaluación para el diagnóstico de SMe se modifican ligeramente para mujeres adolescentes²⁰.

La prevalencia del SMe en mujeres adultas premenopáusicas es del 40%. Mujeres adultas con SOP vs sin SOP, en edades similares es 3 veces mayor en SOP, a su vez la prevalencia de SMe en pacientes con SOP y mayor BMI es 13 veces superior respecto a aquellas con BMI menor²¹⁻²³.

Se ha descripto que la Incidencia de RI fue de aproximadamente el 80% en mujeres con SOP, y en 95% en SOP obesas acorde a alteraciones en el test de tolerancia a la glucosa. La detección de RI resultó superior calculando los índices HOMA y Quicki^{24,25}.

Pacientes con SOP pueden presentar una forma subclínica de ECV e incremento de la grasa visceral. Cascella y col.²⁶ evalúan la grasa visceral por ultrasonido, el BMI, la circunferencia de cintura, el grosor de la íntima-media de la carótida, la dilatación del flujo arterial braquial, marcadores

bioquímicos como proteína C reactiva, fibrinógeno, glóbulos blancos, IAP-1 y el perfil metabólico. Los resultados demostraron que la grasa visceral está asociada con ECV subclínica en pacientes con SOP.

La hiperinsulinemia ejerce un efecto directo en la hipertrofia del endotelio vascular y de la vascularización del músculo liso, que en conjunto con la RI estimulan la producción de endotelina-1, incrementando la disfunción endotelial²⁷.

Estos hallazgos proporcionan una clara señal de que la exposición de por vida a factores adversos para el riesgo de ECV en el SOP podría llegar a producir una aterosclerosis prematura.

La incidencia de dislipemia en pacientes con SOP es aproximadamente del 70%. Los marcadores bioquímicos de dislipemia son diferentes según el BMI de las pacientes. En obesas, la dislipemia es de tipo aterogénica, aumento de LDL-C y TG, y disminución de HDL-C. En las pacientes SOP delgadas se observa un incremento de la lipoproteína (a) una LDL-like distinta de LDL-C²⁸. Es una lipoproteína compuesta por una partícula de LDL rica en colesterol, con una molécula de apolipoproteína B-100 y una proteína adicional la apolipoproteína-A unida a través de un puente disulfuro.

Los distintos fenotipos del SOP deberían ser exactamente diagnosticados y documentados, particularmente por la importancia de poder definir patrones patológicos de dislipemias, obesidad y RI en estos fenotipos. Esto permite evaluar en forma diferenciada la estrategia del tratamiento y el seguimiento de estas pacientes. Con este objetivo Carmina E.²⁹ estudió los niveles hormonales y parámetros aterogénicos en un grupo de mujeres normales y en 3 fenotipos de SOP:

- Hiperandrogénicas idiopáticas (Hirsutismo con andrógenos normales, sin alteraciones ovulatorias).
- SOP ovulatorias, sin alteraciones del ciclo menstrual, hiperandrogénicas con imagen ecográfica de ovarios poliquísticos.
- SOP clásica: hiperandrogénicas con oligo anovulación y con imagen de ovarios poliquísticos.

Los resultados hormonales demostraron que la TT, DHEAs y la relación LH/FSH respecto al grupo control, estuvieron ligeramente aumentados en el fenotipo 1; intermedios en el 2 y muy aumentados en el 3. Con respecto a los analitos aterogénicos comparativamente a los controles solamente en las pacientes del fenotipo 3, los triglicéridos y el BMI fueron significativamente mayores y el HDL-C significativamente disminuido. Los niveles de insulinemia estuvieron aumentados en el fenotipo 1 respecto a los controles, en el fenotipo 2 respecto al 1 y en el fenotipo 3 respecto al 2.

El autor concluye que las anomalías en las gonadotrofinas, la RI y el incremento en los andrógenos pueden estar en todos los síndromes hiperandrogénicos pero con una escala desde la presentación menos severa, como el hirsutismo idiopático, hasta la más severa, el SOP clásico. Además sugiere que el riesgo de ECV se presenta solamente en pacientes hiperandrogénicos con SOP con fenotipos moderados o severos.

Otra situación clínica de significativa importancia consiste en definir el SMe en pacientes SOP delgadas. Estudiando parámetros de evaluación de estados proinflamatorios, se ha comunicado que la relación Adiponectina a Leptina es significativamente menor en mujeres con SOP respecto a aquellas sin SOP. Las mujeres delgadas con SOP presentan niveles de Leptina superiores a aquellas con peso similar que no tienen SOP. Situación inversa ocurre con SOP obesas respecto a mujeres obesas que no tienen SOP. Estos resultados indican que los biomarcadores de obesidad para

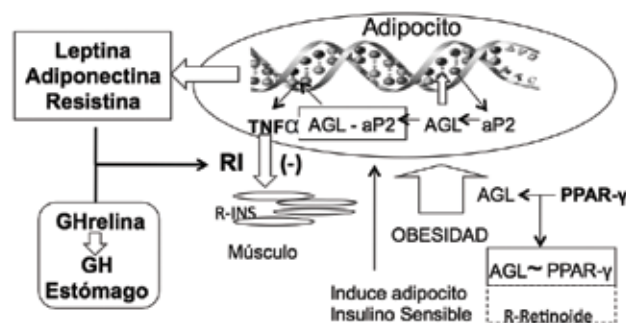


Figura 3 - Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina. Distintas sustancias como los ácidos grasos libres (AGL). Incrementado a su vez por acción del PPAR- γ inducen a nivel del Adipocito la expresión del tumor necrosis factor- α (TNF- α). Por otro lado, el PPAR- γ unido a los AGL se une al Receptor-Retinoide (R - Retinoide) para producir adipocitos insulina-sensibles. El TNF- α sinergizado por la Leptina, Adiponectina, Resistina, Hormona de Crecimiento, Grelina (GH relina), actúan a nivel del Receptor de insulina generando resistencia a la insulina.

mujeres con SOP obesas y delgadas, deben ser considerados separadamente¹⁴.

En pacientes SOP delgadas, los niveles de adiponectina presentan una correlación negativa con los de TT, colesterol, triglicéridos, glucosa y presión arterial. Por otro lado, los valores de HOMA-RI están aumentados sin que correlacionen con Adiponectina o Grelina, sugiriendo que valores aumentados de HOMA-RI y bajos de adiponectina podrían indicar un futuro desarrollo de SMe o de otras alteraciones metabólicas en mujeres delgadas con SOP²⁰.

Posiblemente a los distintos parámetros diagnósticos que actualmente están siendo empleados en mujeres delgadas y obesas con SOP, para establecer aquellas que presenten SMe y ECV, en el futuro se agregarán otros, que ampliando el espectro de estudio permitirían entender mejor esta asociación.

Estudios bioquímicos adicionales

Para cada uno de los factores descriptos deberían emplearse diversos criterios metabólicos adicionales y determinaciones del laboratorio. Entre otros para:

- Obesidad central:** analizar biomarcadores del tejido adiposo como la Leptina; adiponectina y el hígado graso. En la obesidad se incrementan los ácidos grasos libres (AGL) que a nivel genómico expresan el gen del factor aP2. Esta proteína se une a los AGL y el complejo formado expresa la biosíntesis de TNF- α , que actúa a nivel del Receptor de Insulina inhibiendo la unión de la hormona, disminuyendo su acción biológica e induciendo aumento de Insulinemia, RI (fig. 3). Este fenómeno actúa como un círculo vicioso; la RI produce un aumento de la insulina la cual produce al menos dos fenómenos: facilita la obesidad y la disminución de la SHBG y, en consecuencia, aumento de la TL. Esta teoría está avalada experimentalmente, porque en animales con knock out del gen de la aP2 no se induce RI; el tratamiento experimental de RI con anticuerpos anti-TNF- α neutraliza la RI y la administración de TNF- α la induce.

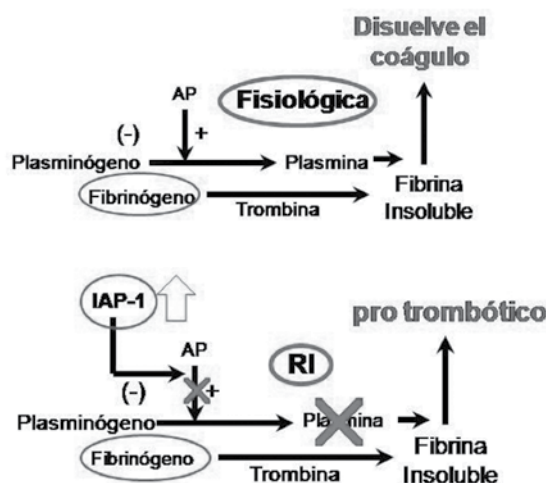


Figura 4 - Muestra un esquema de la alteración del sistema fibrinolítico inducido por la resistencia a la insulina (RI). La parte superior muestra un esquema del mecanismo normal y la inferior el efecto de la hiperinsulinemia debido a la resistencia a la insulina.

AP: activador del plasminógeno; IAP-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

- RI: el estudio de la intolerancia a la glucosa por medio del test de tolerancia oral a la glucosa.
- Hipertensión arterial:** evaluar el eje Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal.
- Dislipemia ateroesclerótica:** evaluar entre otros analitos Apo B, partículas pequeñas de LDL.

En el estado proinflamatorio valorar Proteína C Reactiva ultrasensible, TNF α , e IL-6.

Para el estado protrombótico evaluar Factores Fibrinolíticos como el PAI-1 y el Fibrinógeno. En condiciones fisiológicas, las lesiones tisulares o de otras causas (causa extrínseca) movilizan los mecanismos de fibrinólisis para disolver los coágulos sanguíneos. El fibrinógeno por acción de la trombina se transforma en fibrina insoluble. El coágulo se disuelve por acción de la plasmina que se formó a partir del plasminógeno por acción del Activador del Plasminógeno. En pacientes con RI, la hiperinsulinemia incrementa el PAI-1, no se sintetiza Plasmina, no se disuelve la fibrina creándose un cuadro protrombótico (fig. 4).

En cuanto a los eventos cardiovasculares en pacientes con SOP, numerosos estudios iniciales no encontraron aumento de la morbilidad y mortalidad por ECV en pacientes con SOP comparados con la población general sin SOP.

El estudio Women's Ischemia Evaluation Study (WISE)³⁰ comunica un 32% de ECV en el SOP vs 25% de las que no presentaron SOP. Además, las pacientes con SOP tuvieron respecto a las que no tenían SOP menor sobrevida. Asocian entre otros factores a la hiperandrogenemia de los pacientes con SOP.

En la perimenopausia es frecuente que pueda aumentarse el BMI y se incrementa el riesgo de ECV, agravado por la presencia de alteraciones metabólicas, particularmente en pacientes con SOP. Datos recientes³¹ sugieren que la prevalencia de ECV y sus consecuencias a largo plazo en mujeres con SOP resultó más baja que lo esperado.

Un significativo número de pacientes con SOP, alrededor del 43%³² presentan SMe que por la RI generalmente asociada a esta patología, pueden desarrollar un significativo papel en

el hiperandrogenismo. Esta combinación de factores puede incrementar el riesgo de ECV en estas pacientes. Estudios de marcadores estructurales de la función endotelial y de aterosclerosis subclínica, resultaron significativamente superiores a los obtenidos en mujeres de edad y peso similares, sin SOP. Sin embargo, estudios de tiempo prolongado no han demostrado que existan diferencias significativas entre SOP y no SOP en la mortalidad por ECV³³.

El SOP, tal como hemos descripto en párrafos anteriores, presenta alteraciones metabólicas ligadas a un incremento de riesgo de ECV, procesos inflamatorios y elevados factores de coagulación. Está sugerido que el riesgo de ECV puede variar en función del fenotipo del SOP. Sobre esta base, Papadakis G y col.³³ estudiaron la presencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SOP correlacionándolos con los diferentes fenotipos, resultando un espectro de manifestaciones clínicas de ECV con un variado grado de severidad. La correcta fenotipificación del SOP permite mejorar la posibilidad del diagnóstico precoz de ECV y enfocar la terapéutica preventiva en ese sentido.

Según el consenso de la Sociedad Europea de Endocrinología¹³, con los datos analizados en su exhaustiva búsqueda bibliográfica, concluye que aquellos referidos a eventos de ECV en el SOP son inconsistentes y contradictorios debido a los diferentes criterios usados retrospectivamente para confirmar el diagnóstico de esta patología. Estas conclusiones reafirman la necesidad de tipificar apropiadamente con métodos de laboratorio debidamente convalidados e imágenes de alta precisión para definir quienes tienen mayor riesgo de eventos CV.

El SOP presenta riesgo de desarrollar prediabetes y ECV. Velija-Asim y col.³⁴ evaluaron en la primera consulta y luego de 3 años de seguimiento, glucemia e insulinemia en ayunas y post test de tolerancia a la glucosa, HOMA-RI, lípidos, 25 hidroxí vitamina D, Proteína C reactiva y un perfil hormonal en pacientes con SOP, y observaron un incremento de diabetes II, HOMA-RI, lípidos y aumento de parámetros inflamatorios y disminución de la vitamina D. Estas modificaciones están asociadas al incremento del BMI de las pacientes. Concluyeron que la RI es el parámetro de mayor relevancia para predecir diabetes tipo 2.

Evaluación de nuevos factores potencialmente involucrados con el SOP

Algunos de los nuevos parámetros que se están desarrollando para una mejor comprensión de las enfermedades asociadas al SOP se describen a continuación.

Además de los factores de riesgo, analizados previamente, referidos a SOP y los siguientes: ECV, vinculados a lípidos aterogénicos; estados proinflamatorio, como proteína C reactiva ultrasensible y TNF- α ; protrombóticos, como TNF- α e Interleuquinas; factores fibrinolíticos, como PAI 1; diabetes tipo 2, insulinemia y el test de tolerancia a la glucosa, han surgido últimamente otros factores cuya significancia y evaluación, aunque todavía en proceso de experimentación, pudieran resultar promisorios en aclarar las patologías asociadas en el SOP. Esta situación es todavía más significativa cuando se evalúan factores de riesgo en pacientes SOP delgadas.

A continuación describimos algunos de ellos:

1) Fetuin-A

Un posible marcador podría ser la Fetuin-A, una glicoproteína que se sintetiza en el hígado descripta como un inhibidor de

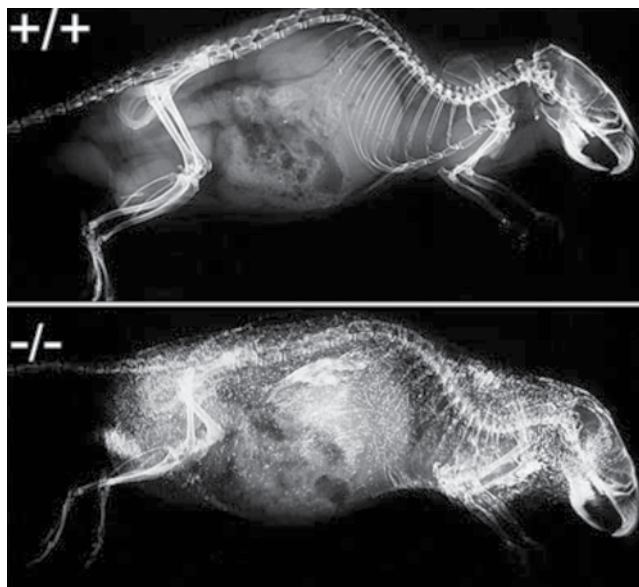


Figura 5 - Muestra la radiografía de un ratón knock-out para Fetuin-A (-/-) comparado con un animal normal (+/+).

la calcificación vascular³⁵. La fig. 5 muestra una radiografía de un ratón normal y de otro con knock-out del gen de Fetuin-A. Recientemente se ha descripto como un marcador de riesgo de fractura de pacientes en diálisis³⁶. El aumento de Fetuin-A está relacionado con la RI³⁷ y, en estudios experimentales, ha sido demostrado que este fenómeno se debería a la inhibición de la auto fosforilación del receptor de insulina³⁸. En SOP, la Fetuin-A correlaciona positivamente con los niveles de insulina, HOMA-RI, y es un predictor del IAL, resultando que los altos niveles de Fetuin-A están directamente vinculados a la RI y al hiperandrogenismo en pacientes con SOP, especulándose que pudiera ser un desencadenante del proceso de RI y aumento de andrógenos en esta patología³⁹.

2) Quemerina

Otro posible marcador a estudiarse es la proteína quemerina, conocida también como receptor del ácido retinoico que responde a proteína 2. Su principal acción ha sido estar implicada en señales autocrinas y paracrinas para la diferenciación de los adipocitos y para estimular la lipólisis. Es secretada como proquemerina y activada por clivaje C-terminal por proteasas serina de tipo inflamatoria y de coagulación. Estimula la quimiotaxis de dendritas y macrófagos en el sitio de inflamación, pudiendo ser clasificada como una Adipoquina. Dado que ha sido relacionada la inflamación crónica del tejido adiposo con la obesidad, y por la acción biológica de la quemerina se sugiere que esta proteína pudiera tener un importante papel en la patogénesis de la obesidad y RI.

Ha sido comunicado que los niveles circulantes de quemerina, colesterol total, DHEAs y el IAL son significativamente superiores en SOP obesas; por otro lado se obtuvieron resultados inversamente proporcionales en lactato deshidrogenasa (LDH) y SHBG en SOP obesas vs delgadas. Una correlación positiva de Quemerina se encontró con el BMI, triglicéridos, insulina, HOMA RI y el IAL en pacientes con SOP. Los niveles de Quemerina, Vaspina; Omentina-1 y Adipoquina no fueron diferentes estadísticamente entre pacientes con SOP y el grupo control⁴⁰. Los autores concluyen que los niveles circulantes de Quemerina fueron mayores en SOP obesas comparadas con SOP con peso normal.

Lobo RA (Determinants of ovarian function/menstrual cycle cyclicity in women with PCOS. 13th anual meeting AES PCOS, Siracusa, Italia, octubre 2015, trabajo libre - presentación oral) demostró que la Quemerina conjuntamente con la Leptina y Adiponectina resultan marcadores de RI en pacientes con SOP. Por otro lado, inhibe la acción de FSH en el ovario por lo cual podría contribuir a la disfunción ovárica en el SOP.

3) Nesfatina-1

El incremento del nesfatina-1 está asociado con la presión arterial diastólica en el SOP. Es un péptido de 82 AA que actúa como un potente anorexígeno a nivel del SNC. Periféricamente se colocaliza con gastrina e insulina en el estómago y en el páncreas⁴¹. Estos resultados sugieren que podría estar relacionado con RI y diabetes tipo II.

4) Neopterina

Agacayac y col.⁴² estudiaron los niveles de Neopterina en SOP obesas y no obesas. Es considerado un marcador temprano de la respuesta celular del sistema inmunológico, de bajo Peso Molecular, está considerado de la clase de Pteridinas. Es el metabolito del guanosin trifosfato producido por la activación de las células macrófagos y dendríticas después de estimulación con gamma interferón. Resulta un marcador del estado proinflamatorio en el SOP.

5) Sistema endocannabinoide

Chi-Chang J y col.⁴³ demostraron que el sistema endocannabinoide se encuentra asociado a la RI pudiendo inducir el desarrollo del SOP. Se denominó Sistema Endocannabinoide en los años 1990, después de descubrir los receptores de membrana de los principios psicoactivos en cannabis delta 9-tetrahidrocannabinol y sus ligandos endógenos, así como las enzimas para la biosíntesis e inactivación de los ligandos. Los receptores cannabinoides se expresan principalmente en el sistema nervioso central pero también en el sistema cardiovascular, reproductivo y otros. Los Endocannabinoides son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga derivados de los fosfolípidos de membrana, específicamente del Ácido Araquidónico, asociados a la RI.

Los dos Endocannabinoides principales son la Anandamida y el 2-Araquidilglicerol.

6) Disruptores endocrinos

El SOP es una patología cuya etiología no está totalmente esclarecida. Ha sido sugerido con abundantes evidencias experimentales, que podría resultar en algunos casos de la interacción de factores genéticos y predisposición a los factores ambientales. El Bisfenol A, un disruptor endocrino, posiblemente pueda representar uno de los más estudiados como causante de alteraciones metabólicas y reproductivas similares a las que se presentan en el SOP. Palioura y col.⁴⁴ sugieren que la exposición a disruptores químicos, en particular el Bisfenol A, pudieran actuar modificando el medio en mujeres afectadas, empeorando los síntomas del SOP, contribuyendo al desarrollo de un fenotipo clásico del síndrome en aquellas pacientes individuales predispuestas a estos contaminantes.

Conclusiones

Convocatorias a reuniones de consenso tanto en USA como en Europa, con la participación de científicos que han realizado numerosas publicaciones específicas sobre este tema, generaron distintos criterios clínicos y bioquímicos

para identificar los diferentes fenotipos del SOP.

Los parámetros evaluables son el hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, las alteraciones del ciclo menstrual y la presencia de folículos en uno o ambos ovarios, detectados con ecógrafos de alta resolución. La combinación de los mismos permitió clasificar en diversos fenotipos, los cuales presentan diferentes complicaciones clínicas en cuanto a patologías concomitantes. Posiblemente la de mayor significación sea la RI y la posible evolución a diabetes tipo 2. También ha sido claramente demostrado que pacientes con SOP presentan factores de riesgo para ECV, sin embargo los resultados son contradictorios en cuanto al incremento de muertes como consecuencia de los mismos.

Algunos estudios demuestran que los distintos fenotipos no presentan los mismos factores de riesgo tanto para los lípidos aterogénicos como para otros vinculados a estados proinflamatorios o de ECV. Particularmente, los fenotipos sin hiperandrogenismo son los que resultan con menor severidad en cuanto a patologías concomitantes del SOP.

La determinación de TT y otros precursores androgénicos son fundamentales para definir el diagnóstico de SOP en pacientes sin hirsutismo. Para esto deben evaluarse con métodos precisos, sensibles, confiables y validados. El método *gold standard* es LC-MSMS, aunque de difícil aplicación en la práctica clínica, por su elevado costo y la falta de automatización.

En cuanto a los inmunoensayos en la Parte 1 de esta revisión, evaluamos distintos métodos, algunos de los cuales fueron validados por CDC o calibrados versus LC-MSMS. Los resultados demostraron claramente que para estos kits, cuando los niveles son superiores a 0,5 ng/ml existe una correlación aceptable con LC-MSMS.

Un gran problema metodológico es la gran variabilidad entre resultados de distintos laboratorios, esto ocurre incluso para distintos laboratorios que usan LC-MSMS como metodología para TT, DHEAs y Androstenediona. Estos hallazgos constituyen una limitación a estos métodos, por lo cual posiblemente la uniformidad entre valores de diferentes laboratorios, fundamental en la práctica clínica, pudiera lograrse solo si los diferentes métodos fueran validados por CDC o futura organización similar.

Finalmente, para evaluar los distintos factores de riesgo deberán emplearse técnicas de mayor sensibilidad y otros parámetros buscando mayor exactitud en el diagnóstico de dichos factores. Con un método aceptable que permita una fenotipificación apropiada, en el futuro, se podrá determinar cuál o cuáles fenotipos del SOP son de mayor prevalencia para el SME y ECV.

Responsabilidades éticas

Este trabajo fue realizado en los laboratorios particulares de cada autor, con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jost, A. Recherches sur la differentiation sexuelle de l'embryon de lapin Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp. 1947; 36:315-7.
2. Cassar S, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE, Harrison CL, Strauss

- BJ, et al. Polycystic ovary syndrome and anti-Müllerian hormone: role of insulin resistance, androgens obesity and gonadotrophins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:E2539-48.
3. Fonseca HP, Brondi RS, Piovesan FX, Miklos TG, Aldrighi JM. Anti Müllerian hormone and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Biomed Res Int* 2014;980429; 2014. doi: 10.1155/2014/980429.Epub 2014
4. Sequera AM, Venditti A, Perotti A, Neuspiller N, Zylbersztein C. Inhibina B y Hormona Antimülleriana: nuestra experiencia en Poliquistosis de ovario y otras alteraciones de la fertilidad. *RAEM* 2007; vol 44 (supl), resumen 61: pag 127.
5. Dimitrios N. Melegos, HeYu, M, Wang C, Stanczy F, Diamandis E. Prostate-Specific Antigen in Female Serum, a Potential New Marker of Androgen Excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (3):777-80. doi:10.1210/jcem.82.3.3792.
6. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 1979; 17:159-63.
7. Yu H, Berkel H. Prostate-specific antigen (PSA) in women. *J La Atate Med Soc.* 1999; 151:2019-23.
8. Rudnicka E, Radowicki S, Suchta K. Porstate specific antigen (PSA) in diagnosis of polycystic ovarian stndrome – a new insigth *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32:931-5.
9. Riesco O, Storani ME, Blaustein C, Aquilano DR, Scaglia J y Scaglia HE. Niveles circulantes de Antígeno Específico de Próstata (PSA) en mujeres con hirsutismo idiopático (HI). *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo.* 2005; 42 (4):137-47.
10. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature.* 2001; 411:613-7.
11. Panidis D, Macut D, Farmakiotis D, Rouso D, Kourtis A, Katsikis I, et al. Indices of Insulin Sensitivity, Beta Cell Function and Serum Proinsulin Levels in the Polycystic Ovary Syndrome *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 127 (1), 99-105.
12. Ozay OE, Pzay AC, Acar B, Cagliyan E, Seçil M, Küe T. Role of Kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS) *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32:718-22.
13. Conway CG, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morrale, Franks S, gambineri A, et-al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Special group. *European Journal of Endocrinology.* 2014; 171:1-29.
14. Veldhuis JD, Pincus SM, García Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Barontini M Disruption of the synchronous secretion of leptin, LH, and ovarian androgens in nonobese adolescents with the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:3772-6.
15. Schmitt J, Landin-Withelmansen K, Bränström M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:3794-3803.
16. Markopoulos MC, Rizos D Valsamakis G, Deligeorglou E, Grigoriou O, Chrousos GP, et al. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:623-31.
17. Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) www.icpsr.umich.edu/icpsr/web/NACDA/studies/31901 2003-2005-release 2014-09-30
18. Polotsky AJ, Allshouse A, Crawford SL, Harlow SD, Khalil N, Santoro N et al. Relativa contributions of oligomenorrhea and hyperandrogenemia to the risk of metabolic syndrome in midlife women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:E868-77.
19. Chang C; Guvens JH; Haseltine FO; Merriam GR. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Rhe Rötterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS, Consensus Workshop Group. Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
20. Scaglia HE. El laboratorio en los estados hiperandrogénicos. En *Pautas para el diagnóstico y tratamiento de los grandes síndromes endócrinos-ginecológicos.* Manuel Nölting. Coordinadora María B Perez Lana. Ed Ascune 2016 Capítulo 2 p 31-76.
21. Wolfthal D, Buccini GS, Scaglia HE. Síndrome Metabólico; aspectos bioquímicos En *Síndrome Metabólico. Etiología, Diagnóstico y Tratamiento en las distintas etapas de la vida.* Dirección y compilación I de la Parra y A J Giurgiovich. Bernal, Universidad Nacional de Quilmes. 2013.
22. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzik DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:5454-61.
23. Ehrmann D, Liljenquist D, Kasza K, Azziz R, Legro R, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91:48-53
24. Essah PA, Wickham WP, Nestler JE. The metabolic syndrome en Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50:205-25.
25. Carmina E, Lobo RA. Use of Fasting Blood to Assess the Prevalence of Insulin Resistance in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 82 (3), 661-5.
26. Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. DOI:<https://doi.org/10.1093/humrep/dem356> Published: 16 November 2007. *Hum Reprod.* 23:153-159; 2008.
27. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, et al. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Clinical Investigation.* 2006; 36:691-7. DOI: 10.1111/j.1365-362.2006.01712.x
28. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2013; 6(3):137-42. Published on line 2013 may 16. doi:10.5468/ogs.2013.56.3.137
29. Carmina E. The spectrum of androgen excess disorders. *Fert Steril.* 2006;85:(6) 1582-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.02.06>
30. Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichek N, Reis SE, Rogers WJ, Sharaf BL, Sopko G. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(6):1453-61.
31. Lenart-Lipinska M, Matyjaszek-Matuszek B, Wozniakowska E, Solski J, Tarach S, Paszkowski T. Polycystic Ovary syndrome: clinical implication in perimenopause. *Prz Menopauzalny.* 2014; 13:348-51.
32. Silva RdoC, Pardini DP, Kater CE. Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, cardiovascular risk and the role of insulin sensitizing. *Arq Bras Endocrinol Metab (on line)* 2006; 50:281-90; ISSN11677-9487.<http://dx.doi.org/10.15950/S0004-1730006000200014>.
33. Papadakis G, Kandaraki E, Papalou O, Vryonidou A, Diamanti-Kandarakis E. Is cardiovascular risk in women with PCOS a real risk? Current insights. *Minerva Endocrinol.* 2017 Jan 31. doi: 10.23736/S0391-1977.17.02609-8. [Epub ahead of print].
34. Velija-Asim Z Burekovic A, Dujic T, Dizdarevic-Bostandzic A, Sabina Semiz S. Incidence of prediabetes and risk of developing cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016; 16:298-306.
35. Schäfer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Jürgen Floege J, et al. The serum protein α2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003; 112 (3):357-66. doi: 10.1172/JCI200317202
36. Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Ju Yeh Yang JY, Peng YS. Relationship between Fetuin A, Vascular Calcification and

Fracture Risk in Dialysis Patients. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0158789 July 11, 2016

37. Song A, Min X, Bi Y, Xu Y, Huang Y, Li M, et al. Serum Fetuin-A Associates with Type 2 Diabetes and Insulin Resistance in Chinese. Adults PLoS One. 2011; 6(4):e19228.

38. Mathews ST, Chellam N, Srinivas PR, Cintron VJ, Leon MA, Goustin AS, et al. α 2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor. Mol Cell Endocrinol. 2000; 164:87-98.

39. Enli Y, Frenkci SM, Frenkci V, Eztekin O. Serum Fetuin-A insulin resistance and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2013; 29(12):1036-39.

40. Guvenç Y, Var A, Goker A, Kemal-Kuscu N. Assessment of serum chemerin, vaspin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome Journal of International Medical Research. 2016; 44 (4):796-805.

41. Dore R, Levata L, Lehnert H, Schulz C. Nesfatin-1: functions and physiology of a novel regulatory peptide. J Endocrinol. 2017 Jan; 232(1):R45-R65. Epub 2016 Oct 17.

42. Agacayak E, Tunc SY, Sak S, Basaranoglu S, Yüksel H, Turgut A, et al. Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Med Sci Monit. 2015; 21:2146-55. doi: 10.12659/MSM.894368.

43. Chi-Chang Juan, Kuo-HU Chen, Peng-Hui Wang, Jiann-Loung Hwang, Kok-Min Seow. Endocannabinoid system activation may be associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Fert Steril. 2015; 104:200-6.

44. Palioura E, Kandaraki E, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome: a focus on Bisphenol A and its potential pathophysiological aspects. Horm Mol Biol Clin Invest 2014; 17 (3):137-44. Published Online: 2014-03-08. DOI: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0003>.

FE DE ERRATAS

Esta es la figura 1 que debería haberse publicado en la Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo 2018, 55(1), página 48, en el artículo de revisión Estudios del laboratorio de diversos parámetros orientados a tratar de dilucidar la fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos. Parte 1.

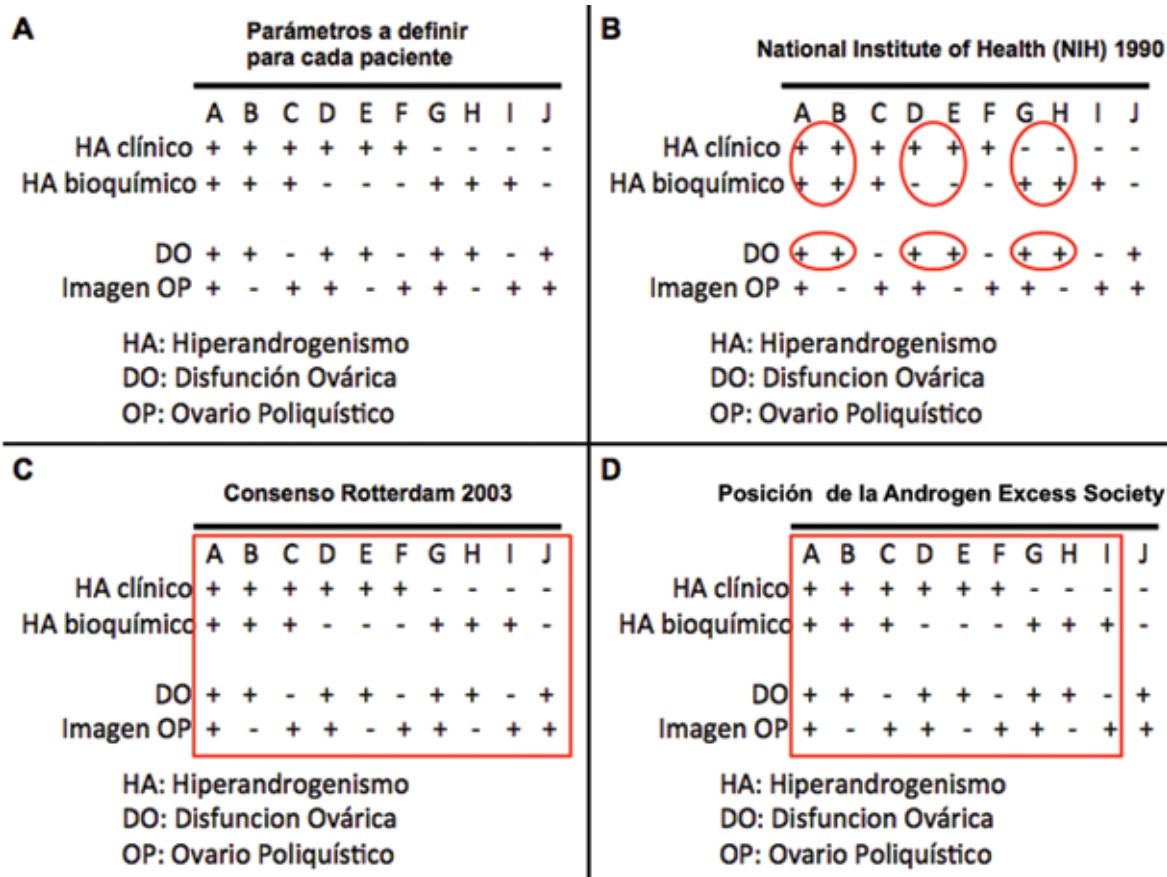


Figura 1 - Diversos parámetros clínicos y bioquímicos para el diagnóstico de SOP (arriba izquierda). Sobre la base de esos parámetros, diversos consensos establecieron diferentes fenotipos (consensos identificados en la figura). Los criterios de cada uno de ellos resultan de la combinación de diversos parámetros que se circulan en rojo.