



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

**>>>** El SOP (síndrome del ovario poliquístico) es una alteración hormonal frecuente que afecta, sobre todo, a mujeres en edad fértil. Existen diversos parámetros bioquímicos como la Testosterona total (TT), Testosterona biodisponible (Tbio), Testosterona libre (TL), la hormona anti Mülleriana, el Antígeno Prostático Específico (PSA), entre otros que son de gran utilidad para el diagnóstico de patologías concomitantes, en el siguiente trabajo vemos la importancia de cada uno de estos marcadores y un valioso aporte de aquellos que aun con resultados preliminares se comienzan a utilizar.

### **>>>** AUTORES

H.E. Scaglia<sup>a</sup>,\* 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<sup>a</sup>, A.M. Viola, D. Wolfthal, C.C. Zylbersztein

<sup>a</sup> Laboratorio de Determinaciones Hormonales. Hospital Italiano de La Plata

REV ARGENT ENDOCRINOL METAB. 2018; 55(2): 111-120

### **>>>** RESUMEN

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 $\alpha$ , 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, Neopterina 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.

**Palabras clave:** Andrógenos Síndrome metabólica, Enfermedad cardiovascular.

## >>> INTRODUCCIÓN

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



## Analizador Multiparamétrico Totalmente automatizado

### Enfermedades Infecciosas

Adenovirus IgG	Legionella Pneumophila 1-4 IgG
Adenovirus IgA	Mesles IgG
Chlamydia Pneumoniae IgG	Mesles IgM
Chlamydia Pneumoniae IgM	Mycoplasma Pneumoniae IgA
Chlamydia Pneumoniae IgA	Mycoplasma Pneumoniae IgG
Cytomegalovirus IgG	Mycoplasma Pneumoniae IgM
Cytomegalovirus IgG Avidity	Mumps IgG
Cytomegalovirus IgM	Mumps IgM
Epstein-Barr VCA IgG	Respiratory Syncytial Virus IgG
Epstein-Barr VCA IgM	Respiratory Syncytial Virus IgG
Epstein-Barr EBNA IgG	Rubella IgG
Epstein-Barr Early Antigen IgG	Rubella IgG Avidity
Epstein-Barr Early Antigen IgM	Rubella IgM
Helicobacter Pylori IgG	Syphilis Screen Recombi
Helicobacter Pylori IgA	Taeniasis IgG
HSV 1 Screen	Taeniasis IgM
HSV 2 Screen	Tascan Virus IgG (Sandfly Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 ICM	Tascan Virus IgM (Sandfly Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 IgG	Tasoplasma IgG
Influenza A IgG	Tasoplasma IgG Avidity
Influenza A IgG	Tasoplasma IgM
Influenza B IgG	Tasoplasma IgA
Influenza B IgG	Varicella IgG
Varicella IgG	Varicella IgM
Legionella Pneumophila IgM	
Legionella Pneumophila 1 IgG	

### Autoinmunidad

ANA-R	Glutin-B
ENA-S-S	Deaminated Glutin
ANA Screen	Preptide-G
SM	Deaminated Glutin
SS-A	Preptide -A
SS-B	TP-A
Scl-70	TP-G
Cemp-B	ASCA-A
Jo-1	ASCA-G
dsDNA-G	PR3
dsDNA-M	MPO
CCP	GBM
RF-G	a-TG
RF-M	a-TPQ
Cardiolipin-IgG	TC
Cardiolipin-IgM	LKM-1
Beta 2-Glycoprotein-G	AMA-M2
Beta2-Dyscoprotein -M	Insulin
Glutin-A	

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:  
La muestra se dispensa manualmente.  
ELISA: Mínimo de muestra 60  $\mu$ L.  
Fijación de complemento: Mínimo de muestra 120  $\mu$ L.

### Fijación del Complemento

Bordetella Pertussis	Chlamydia
Borrelia	Echo Virus P Mix
Brucella	Influenza A Virus
Campylobacter Jejuni	Influenza B Virus
Legionella Pneumophila	Mycoplasma Pneumoniae
Legionella Mix	Parainfluenza Mix
Listeria Monocytogenes	Q-Fever
Shigella Flexneri	Reovirus
Yersinia Enterocolitica	Respiratory Syncytial Virus
Echo Virus N Mix	Coxsackie Virus A Mix
Poliovirus Mix	Coxsackie Virus B Mix
Adenovirus	Achiroococcus

Próximamente disponibles: Borrelia IgG - IgM, Vitamina D, Chlamydia Trachomatis IgG - IgA, Parvovirus IgG - IgM, Panel Vacunación (Tetanos - Difteria - polio IgG), EBV VCA Recombinante.



## 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 1947(1). Es producida en los fetos masculinos (46 XY) por las células de Sértoli 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- $\beta$ , 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- $\beta$ .

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 gonadotropinas. 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 pregranulosa 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 SOP(2).

Los niveles aumentados de AMH están asociados con un aumento de TT más que a la resistencia a la insulina o a los niveles gonadotróficos (2). 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-B(4). 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.





# LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

*La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos*

Nuestros equipos, con diseño y producción en Argentina,  
son comercializados en todo el mundo.

- Fácil de operar
- Libre de mantenimiento
- Bajo costo por determinación
- Se adapta a las necesidades de su laboratorio

Na+

K+

Cl-

Ca<sup>++</sup>

Li+



Industria Argentina  
[www.diestroweb.com](http://www.diestroweb.com)  
[info@jswweb.com.ar](mailto:info@jswweb.com.ar)

Comuníquese  
con nosotros:  
+ 54 11 4709 7707

**Diestro**  
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

## 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 andrógenos(5-7).

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)<sup>8</sup>.

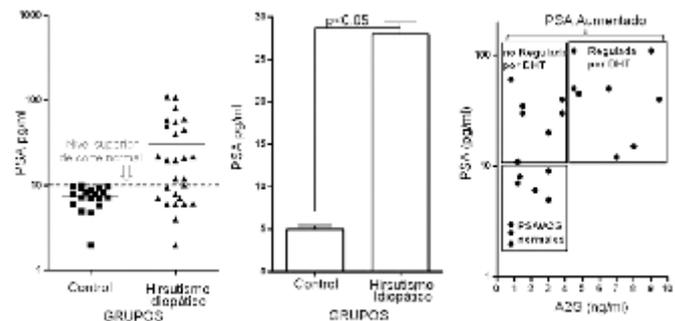
En un estudio previo, nuestro grupo publicó que los niveles de PSA fueron significativamente superiores en mujeres con hirsutismo idiopático respecto al grupo control. La fig. 1 muestra los resultados obtenidos en mujeres normales y en pacientes con hirsutismo idiopático(9). En un subgrupo de esas pacientes 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 dilucidado<sup>9</sup>.

## 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 humana(10) 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.

>> 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.

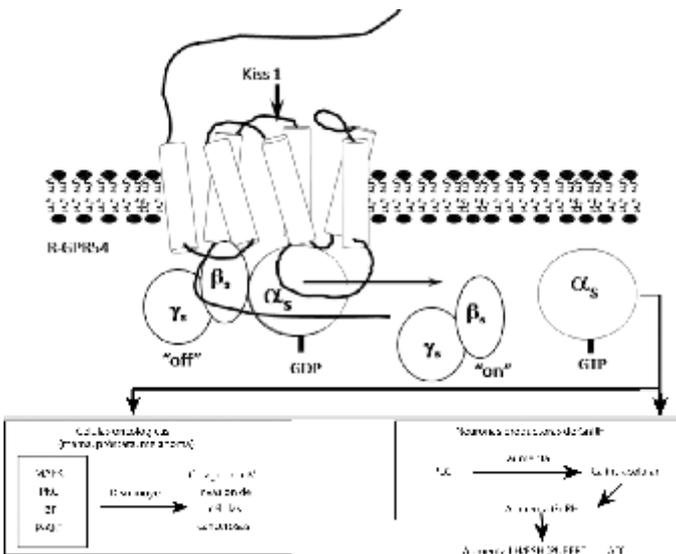


Panidis D y col.(11) evaluaron los niveles de Kiss-1 en mujeres con SOP obesas vs de peso normal y correlacionaron los resultados entre ambos grupos y con un grupo control, con diversas hormonas y con HOMA IR. Los autores concluyen que los niveles de Kiss-1 están asociados negativamente con IAL solamente 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 Metastatina podría estar involucrado en el desarrollo de SOP en las adolescentes.

>>> 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), fosfoquinasa 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.



En un estudio, comparando los niveles de Kiss-1 con andrógenos, gonadotrofinas, 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 Leptina<sup>12</sup>. 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,

**MEG@NALIZAR**  
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- Endocrinología
- Química Clínica
- Marcadores Tumorales
- Marcadores Virales
- Hematología
- Inmunología
- Drogas Anticonvulsionantes
- Inmunosupresores

● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●  
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●

Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, ●  
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día

Sede Laboratorio | Montecaseros 2478 Mendoza | Tel. 0261 4373241/42 | mega@analizar-lab.com.ar  
Administración | Belgrano 925 Mendoza | Tel. 0261 4412355/65 | gerencia@analizar-lab.com.ar



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 descritas también pacientes delgadas con SOP, cuya fisiopatología ha sido sugerida diferente al SOP en obesas(14).

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 previos(17). 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 SMe(18).

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%

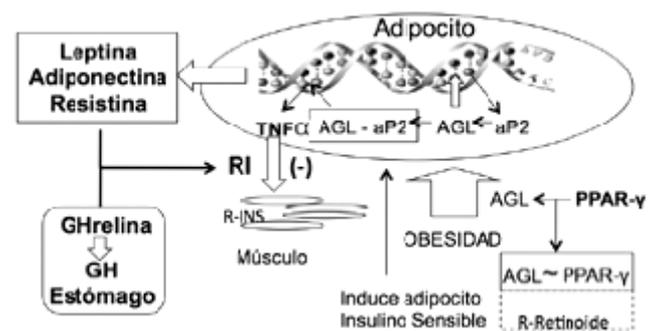
Estos valores de corte permanentemente son reevaluados por las distintas Sociedades Científicas de Diabetes. Existen otros criterios para definir SMe y RI, pero para el SOP el *screening* sugerido por el consenso de Rotterdam 2003 para evaluar enfermedad metabólica en SOP debe realizarse según criterio de ATP III con el agregado de las siguientes características(19):

- 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 adolescentes(20)

La prevalencia del SMe en mujeres adultas premeno- púsicas 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 menor(21-23).

>> 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- inducen a nivel del Adipocito la expresión del tumor necrosis factor-alfa (TNF-). Por otro lado, el PPAR- unido a los AGL se une al Receptor-Retinoide (R - Retinoide) para producir adipocitos insulina-sensibles. El TNF- sinergizado por la Leptina, Adiponectina, Resistina, Hormona de Crecimiento, Grelina (GH relina), actúan a nivel del Receptor de insulina generando resistencia a la insulina.



Se ha descrito 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 endotelial(27).

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-C(28). 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 estudió los niveles hormonales y parámetros aterogénicos en un grupo de

# DIZUI

## BCC-3600

Contador Hematológico.

- **MÁS PARÁMETROS EN MENOS ESPACIO: 21 PARÁMETROS REPORTABLES.**
- **PANTALLA TÁCTIL COLOR.**
- **POSIBILIDAD DE IMPRESORA EXTERNA.**
- **REACTIVOS CON EL MAYOR RENDIMIENTO DEL MERCADO EN SU SEGMENTO.**



- **CAMBIA MENOS DILUYENTE QUE CUALQUIER OTRO EQUIPO DEL MERCADO.**

## PROMO DIRECTA DE FÁBRICA.

~~USD 9.900 +IVA~~  
**USD 7.240 +IVA**

**AHORRA: USD 2.660 +IVA**

VALOR ORIENTATIVO SUJETO A LA COTIZACIÓN DEL DÓLAR BNA AL DÍA DE REALIZARSE LA OPERACIÓN.

### EL PRECIO MÁS BAJO EN SU SEGMENTO

PRECIO PROMOCIONAL DE CONTADO STOCK DISPONIBLE PARA ESTA PROMOCIÓN 30 UNIDADES.

**+INFORMACIÓN**



**+54 9 291 575 8350**

**ventas@bernardolew.com.ar**



IMPORTA Y DISTRIBUYE

**Bernardo Lew**  
Importador de Soluciones para Laboratorios



[www.bernardolew.com.ar](http://www.bernardolew.com.ar)

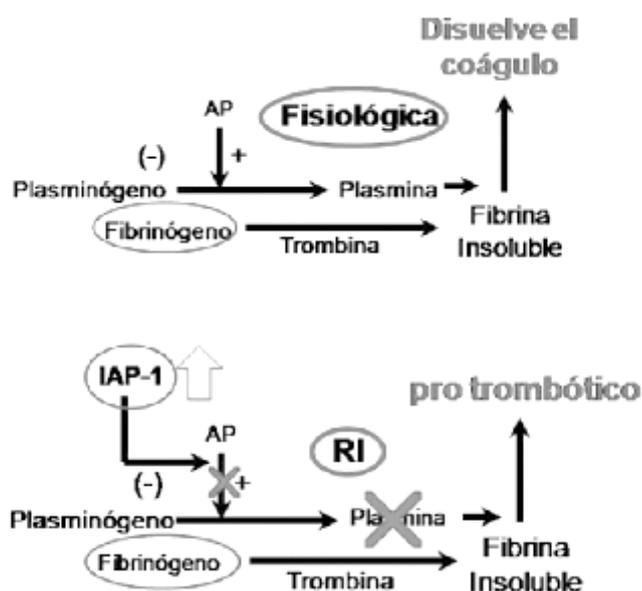


mujeres normales y en 3 fenotipos de SOP:

- 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.

>> 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.



El autor concluye que las anomalías en las gonadotropinas, 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 mujeres con SOP obesas y delgadas, deben ser considerados separadamente(14).

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 SOP (20).

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:

a. *Obesidad central:* analizar biomarcadores del tejido



MONTEBIO

NUEVO LANZAMIENTO



## Coagulómetro Q Labs ElectroMeter Plus



El portátil qLabs ElectroMeter Plus con tiras desechables es un sistema de prueba rápida para controlar la coagulación de la sangre. Permite acoplarse con la eStation qLabs para facilitar la carga de datos y la impresión de códigos de barras. La avanzada tecnología de biosensores de la plataforma qLabs permite realizar pruebas de sangre rápidas, para que los profesionales de la salud y pacientes puedan acceder en tiempo real a resultados de calidad de laboratorio en cuestión de minutos.

**Pruebas disponibles para el qLabs ElectroMeter Plus:** PT / INR - APTT - Combo PT / APTT

Portátil y fácil de usar, la plataforma qLabs ofrece:

Tiras descartables de bajo costo

Equipo de mano ligero y compacto

Alta precisión con calidad de laboratorio: 5% CV

Correlación de 98% con Sysmex CA-500 para TP/INR

Sangre por punción dactilar: menos de 10 µl

Prueba rápida: 2-7 minutos

Comunicaciones inalámbricas para facilitar la carga de datos

**Oficina y Depósito:** Vera 575 (Capital Federal)  
**Tel/FAX:** (+54 11) 4858-0636 (Rotativas)  
info@montebio.com.ar | [www.montebio.com.ar](http://www.montebio.com.ar)

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  $\alpha P2$ . Esta proteína se une a los AGL y el complejo formado expresa la biosíntesis de  $TNF-\alpha$ , 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  $\alpha P2$  no se induce RI; el tratamiento experimental de RI con anticuerpos anti-  $TNF-\alpha$  neutraliza la RI y la administración de  $TNF-\alpha$  la induce.

b. RI: el estudio de la intolerancia a la glucosa por medio del test de tolerancia oral a la glucosa.

c. Hipertensión arterial: evaluar el eje Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal.

d. Dislipemia aterosclerótica: evaluar entre otros analitos Apo B, partículas pequeñas de LDL.

En el estado proinflamatorio valorar Proteína C Reactiva ultrasensible,  $TNF\alpha$ , 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).

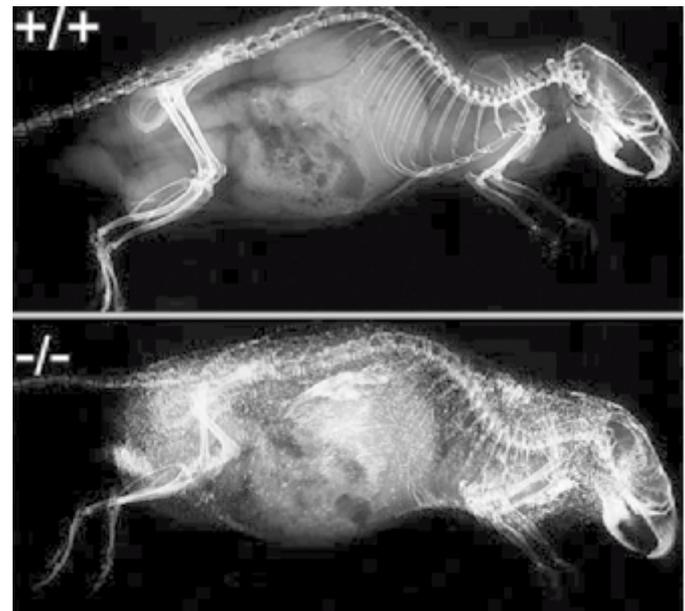
En cuanto a los eventos cardiovasculares en pacientes con SOP, numerosos estudios iniciales no encontraron aumento de la morbilidad y mortalidad por ECV en pacientes con SOP comparados con la población general sin SOP.

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 recientes(31) sugieren que la prevalencia de ECV y sus consecuencias a largo plazo en mujeres con SOP resultó más baja que lo esperado.

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



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

ECV(33).

El SOP, tal como hemos descrito 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 Endocrinología(13), 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.

## Calbiotech 25(OH) Vitamina D ELISA



Enzimoinmunoensayo **sensible, robusto, adaptable** a sistemas automatizados y manuales

**No requiere preparación externa** de la muestra ni utiliza solventes orgánicos.

### Ventajas del Ensayo

- Amplio Rango Dinámico: 0.25ng/mL a 150ng/mL
- Linealidad: 90% - 111%
- Reactividad cruzada del 100% respecto a D2 y D3



**LABORATORIOS BACON S.A.I.C**

Tel. +54(11) 4709-0171 / fax +54(11) 4709-2636

[www.bacon.com.ar](http://www.bacon.com.ar) | [ventas@bacon.com.ar](mailto:ventas@bacon.com.ar)

## >>> 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- $\alpha$* ; *protrombóticos*, como *TNF- $\alpha$*  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 descrita como un inhibidor de la calcificación vascular(35). La fig. 5 muestra una radiografía de un ratón normal y de otro con *knock-out* del gen de Fetuin-A. Recientemente se ha descrito como un marcador de riesgo de fractura de pacientes en diálisis(36). El aumento de Fetuin-A está relacionado con la RI(37)y, en estudios experimentales, ha sido demostrado que este fenómeno se debería a la inhibición de la auto fosforilación del receptor de insulina(38). 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 patología(39).

### 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 control(40). 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. 13<sup>th</sup> 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 páncreas(41). Estos resultados sugieren que podría estar relacionado con RI y diabetes tipo II.

# Nuestro UNIVERSO

TDR-X60  
**mindray**



evidence  
INVESTIGATOR  
**RANCOX**



VirClia  
**vircell**



Alegria  
**SHIMADZU**



**ba bioars**

Theia-i  
**MagnUs**



Idylla  
**BIOCARDIS**



SARA  
**DIA PRO**



Omlipo  
**GOLSITE**



Estomba 961 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires Argentina -Tel:+5411 4555 4601  
Mail: [pl@bioars.com.ar](mailto:pl@bioars.com.ar) - Web: [www.bioars.com.ar](http://www.bioars.com.ar)



#### 4) Neopterinina

Agacayac y col.(42) estudiaron los niveles de Neopterinina 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 macrófagas 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-Araquinodilglicerol.

#### 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.

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 SMey ECV. ■

### >>> RESPONSABILIDADES ÉTICAS

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

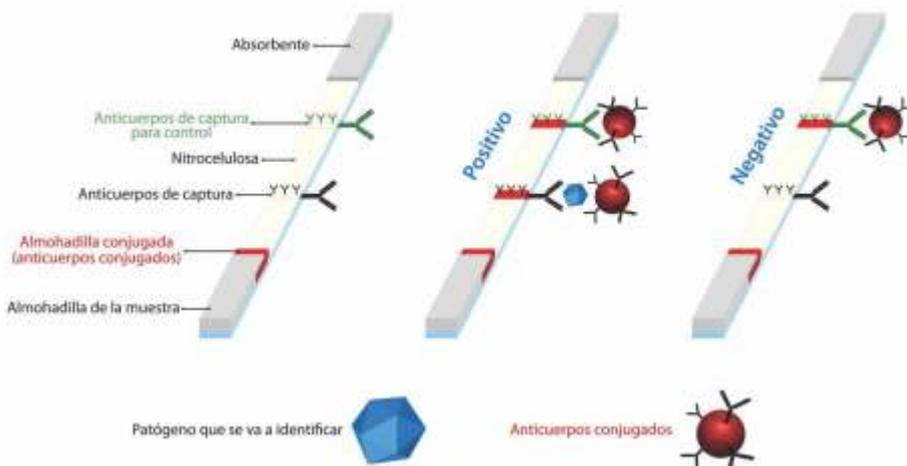
### >>> CONFLICTO DE INTERESES

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.

## DetECCIÓN DE BACTERIAS, VIRUS Y PARÁSITOS Inmunocromatografía en 10-15 minutos



**Clostridium Difficile**  
**Helicobacter Pylori**  
**Legionella Pneumophila**  
**Streptococcus Grupo A**

**Adenovirus**  
**Adenovirus 40/41**  
**Rotavirus**  
**Syncytial Respiratorio**  
**Influenza A&B**

**Cryptosporidium Parvum**  
**Giardia Lamblia**  
**Crypto/Giardia**  
**Tripanosoma Brucei**

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, Radowski S, Suchta K. Prostate specific antigen (PSA) in diagnosis of polycystic ovarian syndrome – a new insight. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32:931-5.
9. Riesco O, Storani ME, Blaustein A, 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, Rousso 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, Çağlayan E, Seçil M, Kùe T. Role of Kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32:718-22.
13. Convwy CG, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morrales, 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. Schmitdt 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, Deligeorgiou 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/319012003-2005-release2014-09-30
18. Polotsky AJ, Allshouse A, Crawford SL, Harlow SD, Khalil N, Santoro N et al. Relative 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; Haseltime FO; Merriam GR. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Rhe Rotterdam 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 RdC, 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/S0004-173006000200014.
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  $\alpha_2$ -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.  $\alpha_2$ -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. Guvenc 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.



# ID NOW

Resultados moleculares  
en menos de 15 minutos.

**ID NOW**  
INFLUENZA A & B 2

**ID NOW**  
RSV



PARA OBTENER MÁS INFORMACIÓN, PÓNGASE EN CONTACTO  
CON SU REPRESENTANTE LOCAL O VISITE ABBOTT/POCT

COMERCIALIZADO POR:

ALERE S.A.  
ventas@alere.com.ar  
+54 11 4834 5400