

Ovario poliquístico y el síndrome metabólico  
Menopausia y Andropausia  
A quién ofrecer terapia hormonal sustitutiva

Dr. Oscar A. Levalle  
Consultor Honorario, División Endocrinología  
Hospital Durand



# Síndrome Metabólico

- Resistencia a la insulina
- Hiperinsulinemia
- Obesidad central
- HTA sistólica/diastólica
- Microalbuminuria
- Dislipidemia
  - Triglicéridos altos
  - HDL bajo
  - Cambio LDL a partíc. pequeñas y densas
- Estado procoagulante: Fibrinógeno alto
- Disfunción endotelial - PAI-1 alto
- Marcadores inflamatorios: Proteína C-reactiva / TNF-alfa

# *Interrelación entre Aterosclerosis y Síndrome de Resistencia a la Insulina*



# ***INSULINO-RESISTENCIA***

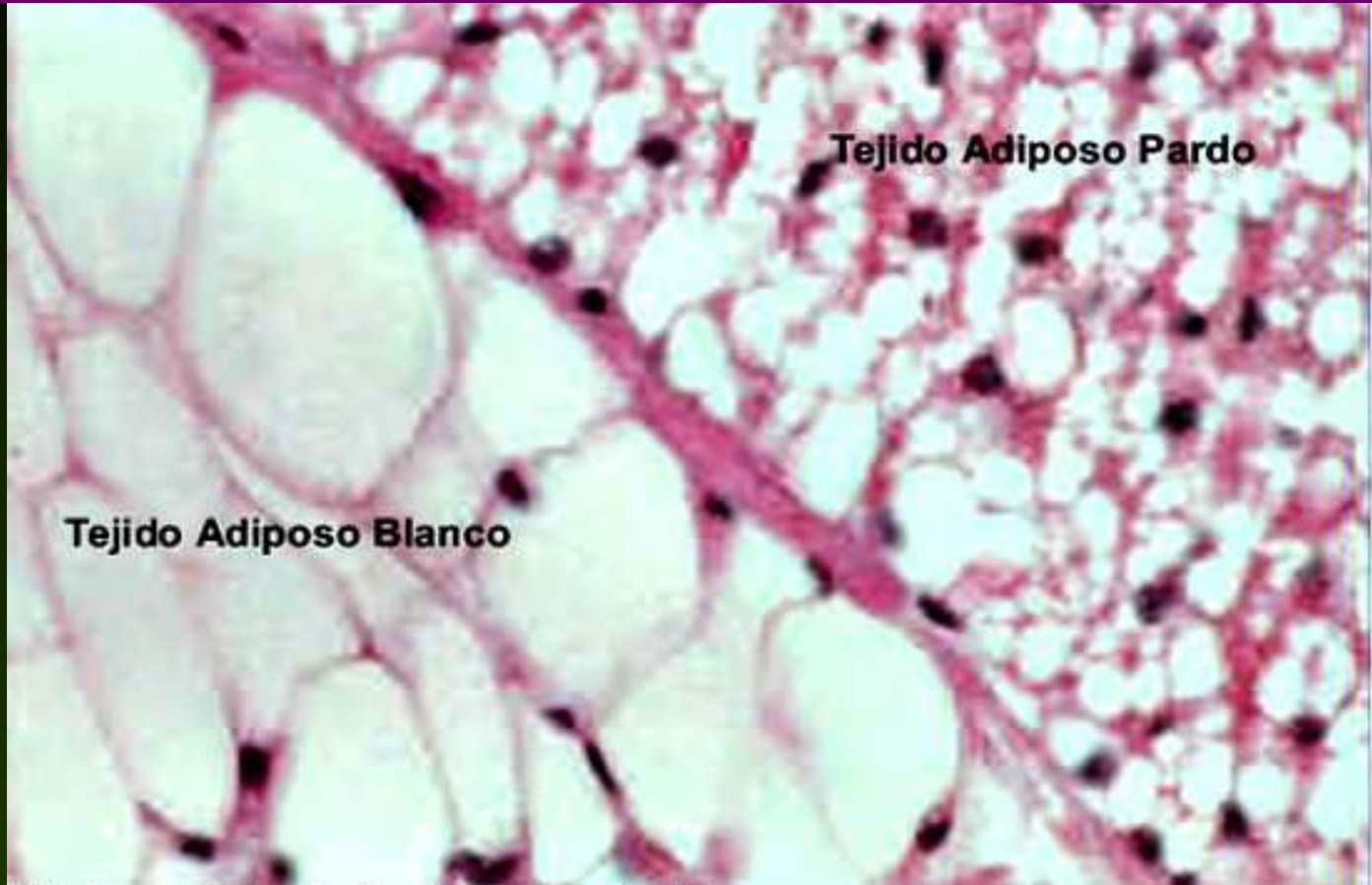
Dentro de los factores de riesgo CV agrupados en el Síndrome de insulino-resistencia,

resalta

***la localización visceral de la grasa corporal***

De Fronzo R, Ferrannini E, Diabetes Care 1991  
Laws A, Reaven G, Ball Clin Endocr Metab 1993

*TEJ. ADIPOSO PARDO: acumula Tg y Ac grasos*  
*Rol: termogénesis adaptativa (produce calor)*



*TEJIDO ADIPOSO BLANCO: acumula energía como Tg*  
*En ayuno: por lipólisis se liberan Ac grasos y glicerol para*  
*hígado y músculo (combustibles energéticos)*

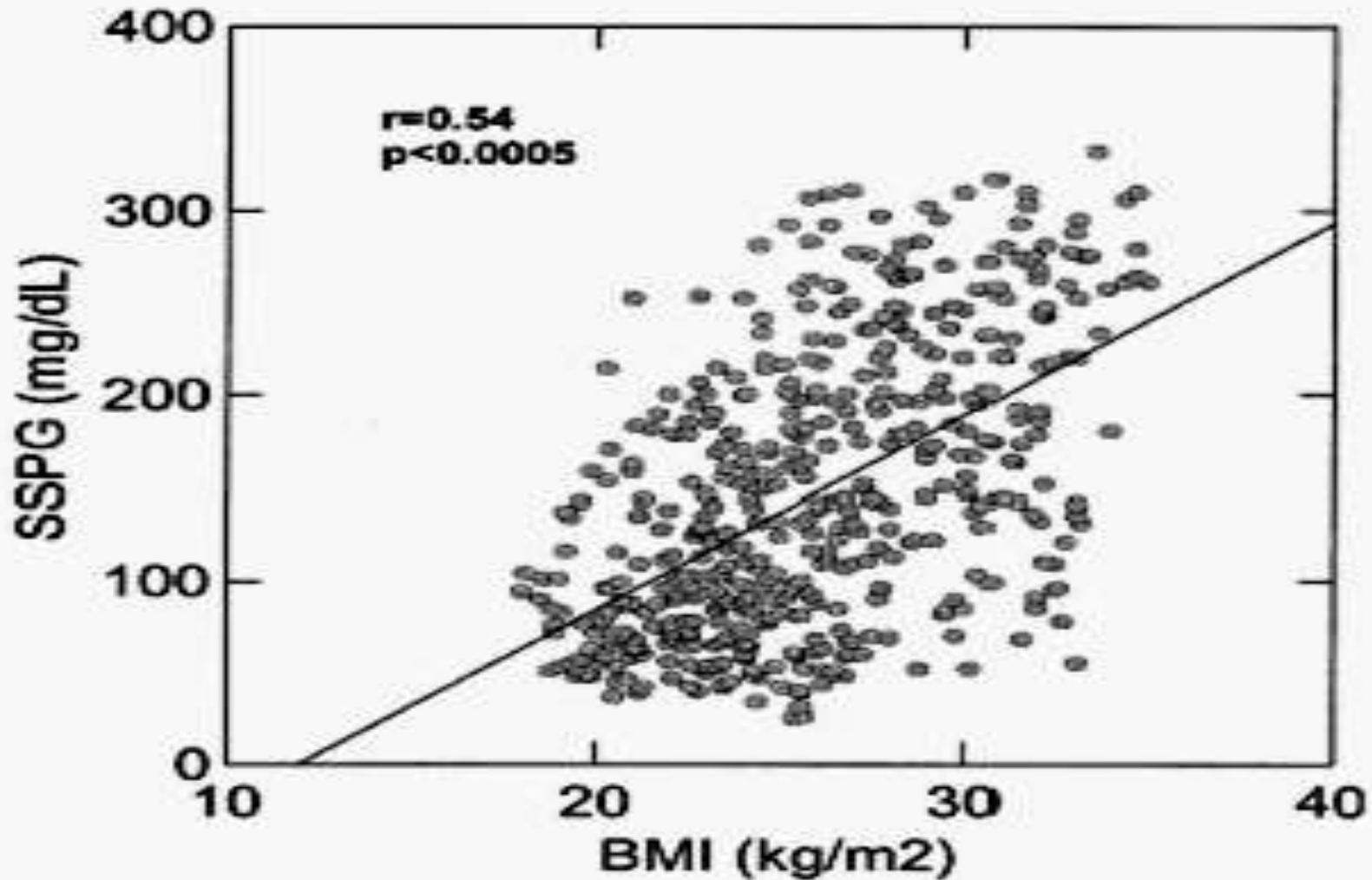
# *Tej Adiposo Blanco*

TAB

Dos subtipos

- Subcutáneo: probables acciones protectoras
- Intra-abdominal o visceral: incrementa riesgo CV y de complicaciones metabólicas

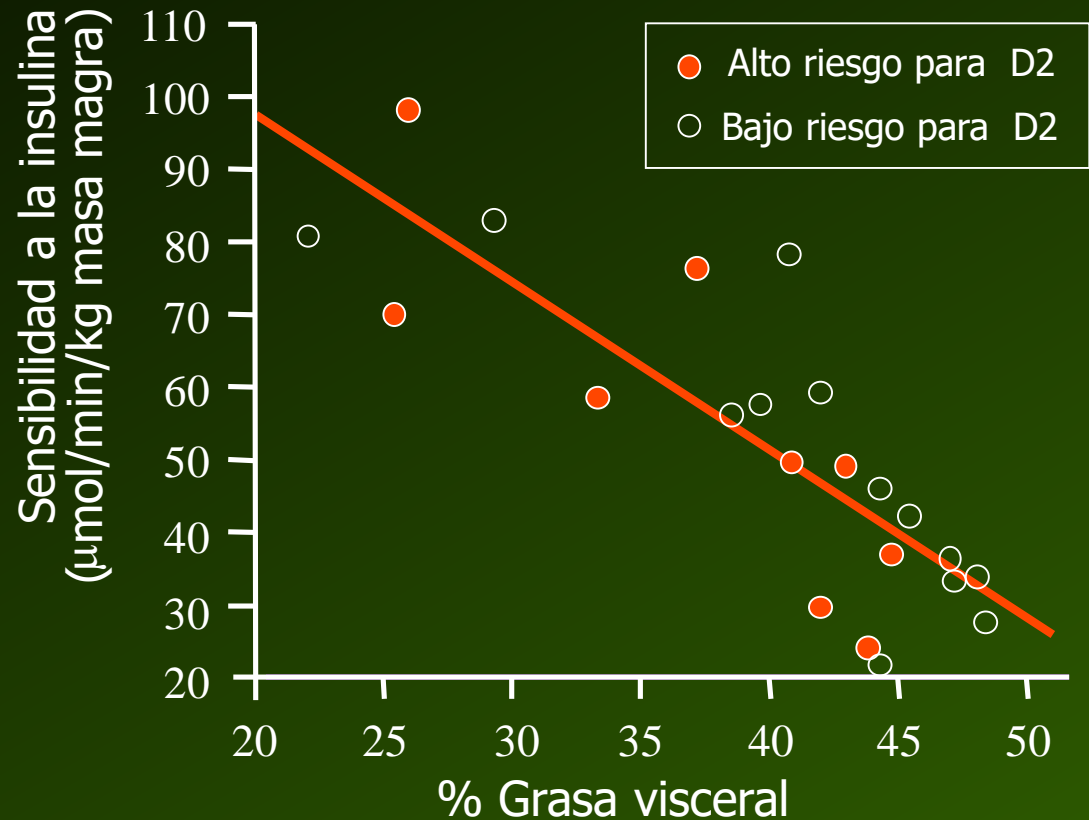
*Relationship between BMI and insulin-sensitivity in 465 healthy volunteers*



# Sensibilidad a la insulina y obesidad central

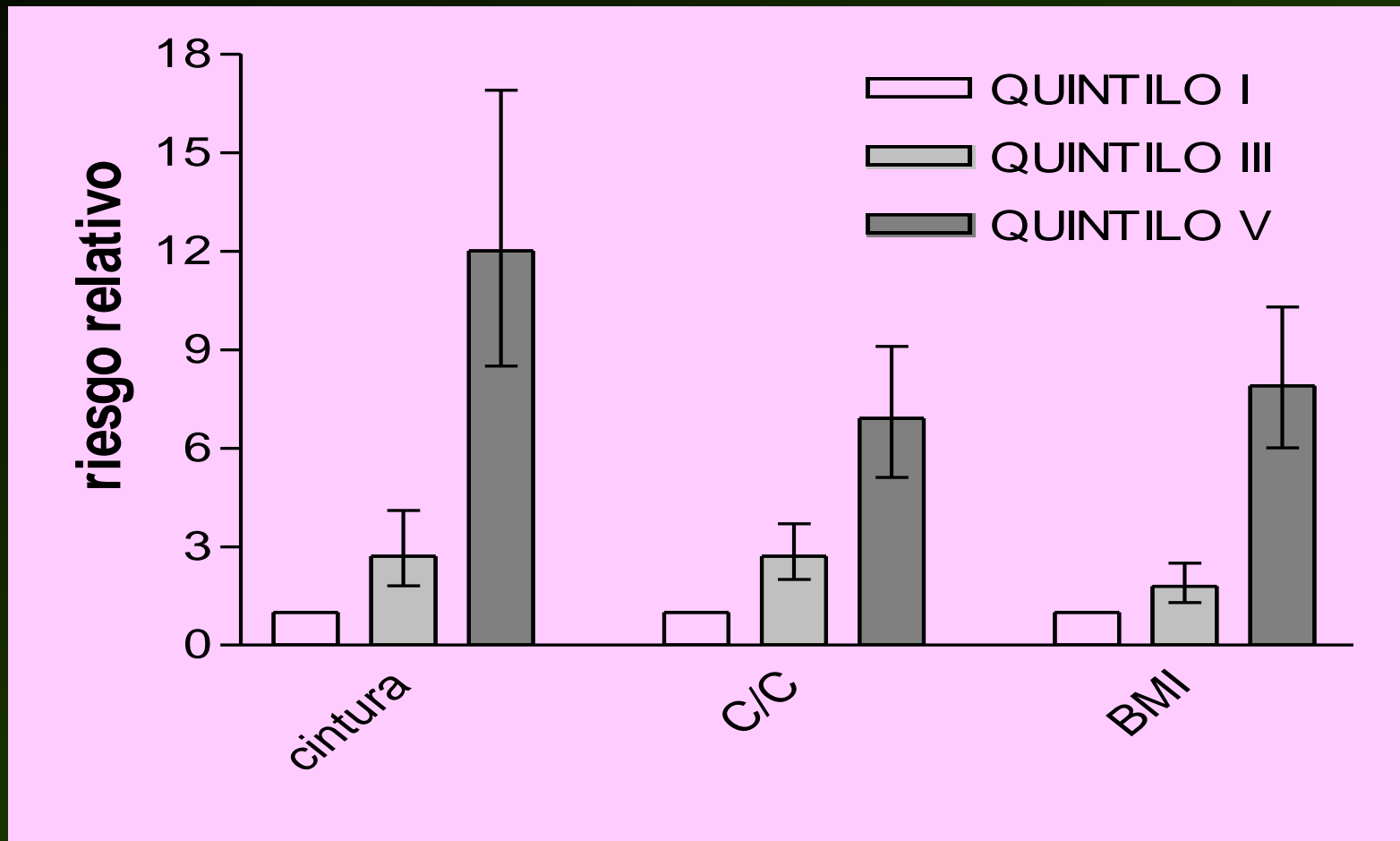
Varianza de  $S_i$  debida a la masa adiposa de:

Región	Valor de $R^2$
Abd. central	0.80
Tronco	0.60
Resto no abdominal	0.44
Brazos	0.30
Piernas	0.10





# Relación entre cintura, cociente C/C o BMI y riesgo de desarrollar diabetes mellitus

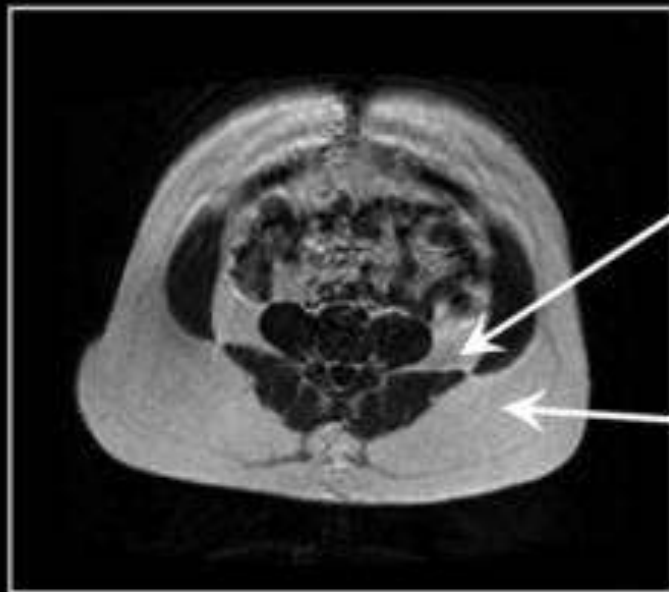
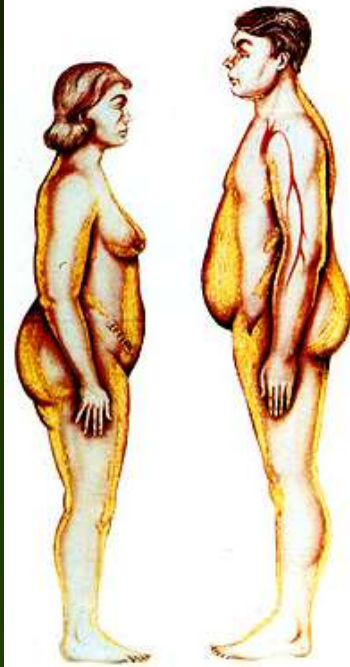


Datos del Health Professionals Follow-Up Study  
(27270 hombres seguidos durante 13 años)

# *Distribución del Tej Adiposo Blanco*

**El TAB es sexo específico:**

- En obesos, diferente distribución en hombres y mujeres



**Obese woman**

**Visceral  
adipose tissue**

**Subcutaneous  
adipose tissue**



**Obese man**

## *TAB: expresa adipoquinas*

- **Visceral** → Leptina, TNF alfa, PAI-1
  - Vía portal impactan en hígado
  - Inducen proceso inflamatorio
  - Provocan insulino-resistencia y enf. CV
- **Subcutáneo** → Adiponectina (protectora)

*Existe íntima relación existente entre:*

*Factores de Riesgo Cardiovascular*

*y*

*Síndrome Metabólico*

*Insulino-resistencia*

*Diabetes mellitus*

*Obesidad (abdominal)*

*etc.*

*¿y los esteroides sexuales?*

**8. Una de las siguientes afirmaciones es falsa para la poliquistosis de ovario:**

- a) Presenta hiperandrogenismo clínico
- b) Presenta hiperandrogenismo bioquímico
- c) Presenta hipo-estrogenismo
- d) Presenta insulino-resistencia

# *Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)*

**Endocrinopatía femenina más frecuente: 8-10% en edad reproductiva**

**Es la causa más frecuente de infertilidad femenina (35-40%)**

**Etiología incierta y presentación clínica heterogénea**

## MOTIVO DE CONSULTA

- OBESIDAD
- IRREGULARIDADES MENSTRUALES
- ANOVULACIÓN CRÓNICA
- ACNÉ, HIRSUTISMO, SEBORREA, ALOPECIA
- ACANTOSIS NIGRICANS



# *Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)*

## SINTOMAS Y SIGNOS

- Oligo-Amenorrea: < de 9 períodos/año, + de 35 días entre períodos, metrorragias
- Exceso de hormonas androgénicas: hirsutismo facial y corporal, acné grave y calvicie de patrón masculino
- Ovarios poliquísticos: +10 folículos/ovario, de 2 a 9 mm y/o volumen ovárico >10 ml





# *Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)*

## OTROS SINTOMAS Y SIGNOS

- Esterilidad (anovulación)
- Diabetes tipo 2 o prediabetes
- Síndrome metabólico
- Aborto espontáneo o nacimiento prematuro
- Esteatosis hepática no alcohólica
- Apnea del sueño
- Depresión, ansiedad y trastornos de la alimentación
- Cáncer de endometrio
- Riesgo cardiovascular aumentado

# *Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)*

Diagnóstico complejo por su heterogeneidad fenotípica

Según el Consenso de Rotterdam (2003), se diagnostica en pacientes que presentan al menos 2 de los siguientes criterios:

- Hiperandrogenismo clínico o bioquímico
- Oligo o amenorrea (OA)
- Morfología de ovarios poliquísticos (MOP)

# *Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)*

Da origen a 4 fenotipos

Fenotipo A: hiperandrogenismo, OA y MOP

Fenotipo B: hiperandrogenismo y OA

Fenotipo C: hiperandrogenismo y MOP

Fenotipo D: OA y MOP

Este último, normo-androgénico, es controvertido

# *Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)*

## *TRATAMIENTO*

Depende de cada situación particular

- Dieta + Ejercicio
- Anticonceptivos orales
- Antiandrógenos (ciproterona, espironolactona)
- Insulino-sensibilizadores (metformina)
- Citrato de clomifeno
- Gonadotrofinas
- Cirugía (incisión ovárica, “drilling”)
- Fertilidad asistida

# DEFICIENCIA ESTROGÉNICA EN MUJERES

---

- Menopausia fisiológica
- Falla ovárica precoz
- S. de Turner
- Castración química o quirúrgica
- Hipogonadismos Hipogonadotróficos:
  - S. de Kallmann, Deficiencia aislada de gonadotrofinas
- Panhipopituitarismo
- Lesiones Hipotálamo-Hipofisarias:
  - Trauma, Tumor o Cirugía Hipotálamo-Hipofisaria
  - Aracnoidocele, Quiste aracnoideo

# *TRATAMIENTO ESTROGÉNICO EN PREMENOPAUSIA*

---

## OBJETIVOS

- remedar las acciones fisiológicas
- permitir el crecimiento normal
- inducir y mantener el sangrado periódico
- favorecer la maduración ósea y el logro del pico de masa ósea
- mantener el crecimiento de las células cerebrales
- permitir el bienestar psicosexual

# *TRATAMIENTO ESTROGÉNICO EN POST MENOPAUSIA*

---

## INDICACIONES

- Síntomas/signos vasomotores severos
- Síntomas/signos de atrofia vulvar o vaginal moderados a severos (sequedad, prurito, quemazón)
- Trastornos crónicos de la vía urinaria
- Prevención / tratamiento de osteoporosis severa

# *THR EN MUJER CON UTERO*

---

- ◆ Estrógenos conjugados equinos (0.3 a 0.625 mg/día)
- ◆ 17 $\beta$ -estradiol micronizado (0.5 a 1 mg/día)
- ◆ Estradiol transdérmico (14 a 100  $\mu$ g/día)
- ◆ Etilnil estradiol (0.01 a 0.02 mg/día)
- ◆ Preparaciones estrogénicas vaginales
  
- ◆ Medroxiprogesterona acetato (2.5-5 mg/día/10 d al mes)
- ◆ Progesterona micronizada (100-200 mg/día/10 d al mes)
- ◆ Noretindrona (0.35-5 mg/día/10 días al mes)
- ◆ Levonorgestrel (0.075 mg/día)



# Estrógenos

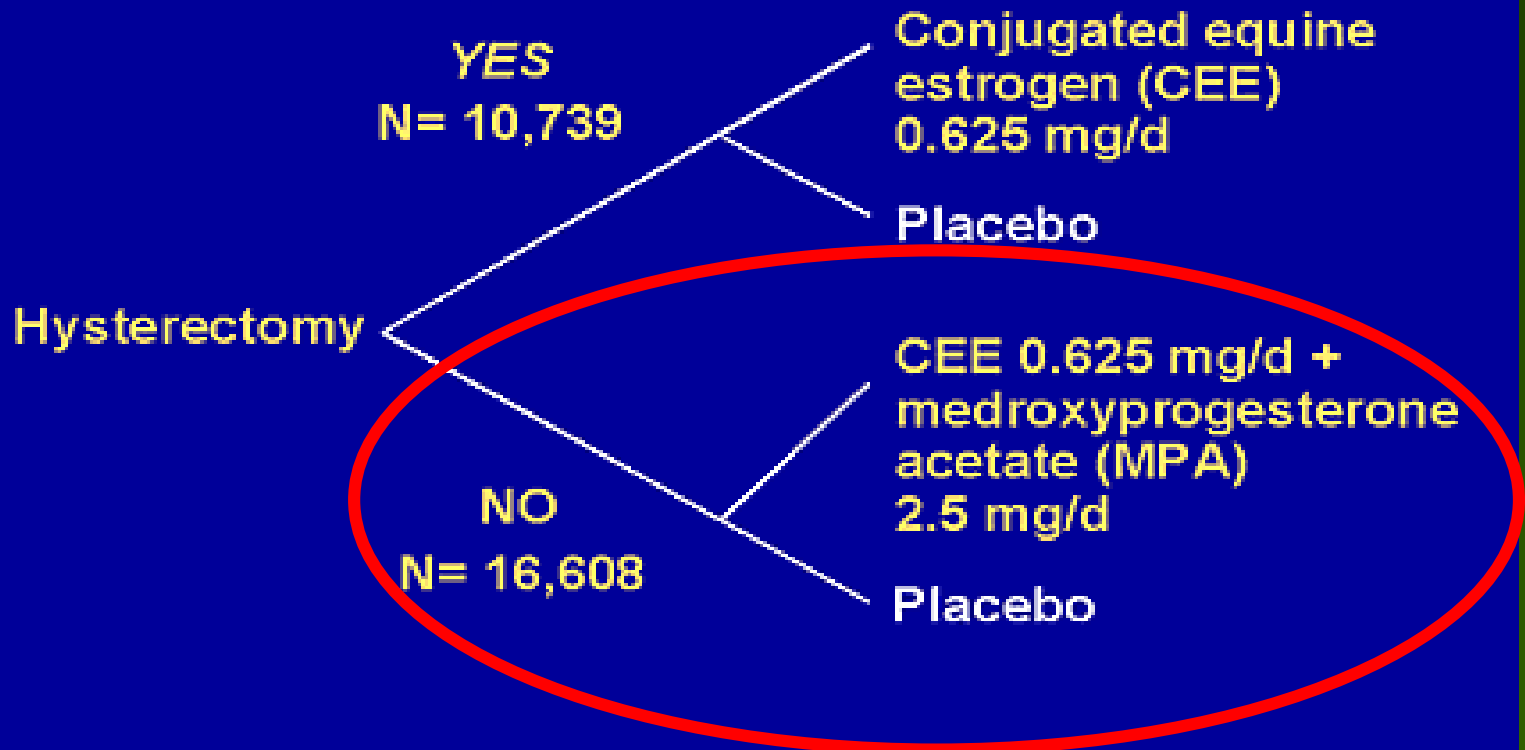
*¿hay evidencias de cardioprotección?*

## Posibles mecanismos

- Favorable sobre perfil lipoproteico
- Favorable sobre coagulación, fibrinólisis
- Menor respuesta inflamatoria
- Menor proliferación de músculo liso vascular
- Promueve la vasodilatación dependiente del endotelio
- Promueve angiogénesis

# WHI Study (*Women's Health Initiative* *PostMenopausal women aged 50-79*)

## WHI Hormone Program Design

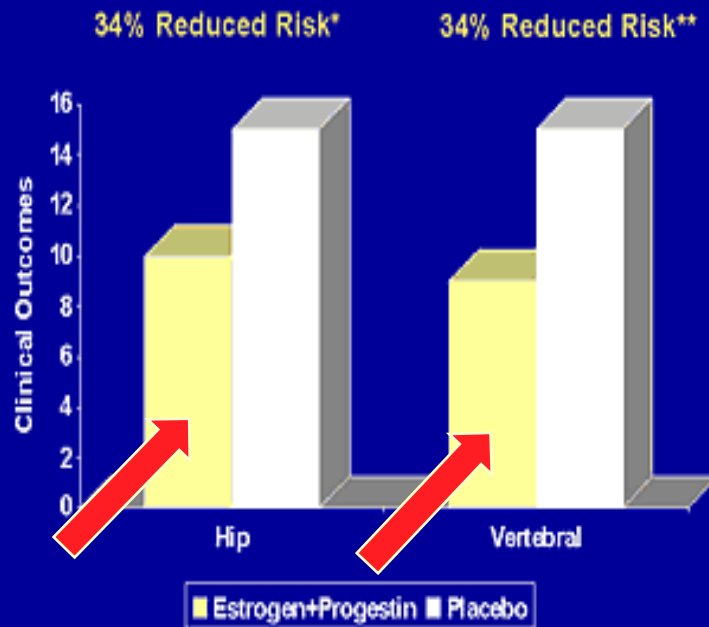


# WHI Study (*Women's Health Initiative*)

## Baseline Characteristics of E+P Participants (N=16,608) by Randomization Assignment

	<u>Estrogen + Progestin</u>			<u>Placebo</u>			<u>P-Value</u>
	<u>N</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>N</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	
Age – (yrs) at Screening	8506	63.2	7.1	8102	63.3	7.1	0.39
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	8470	28.5	5.8	8050	28.5	5.9	0.66
History of MI (%)	1.39	1.6	15	1.9	0.14	139	1.6
Past HRT (%)	1674	19.7	1588	19.60	1674	19.7	0.14
Current HRT (%)	548	6.4		487	6.0		
Fracture at age 55+	1031	13.5		1029	13.6		0.87
Nulliparous (%)	856	10.1		832	10.3		0.67

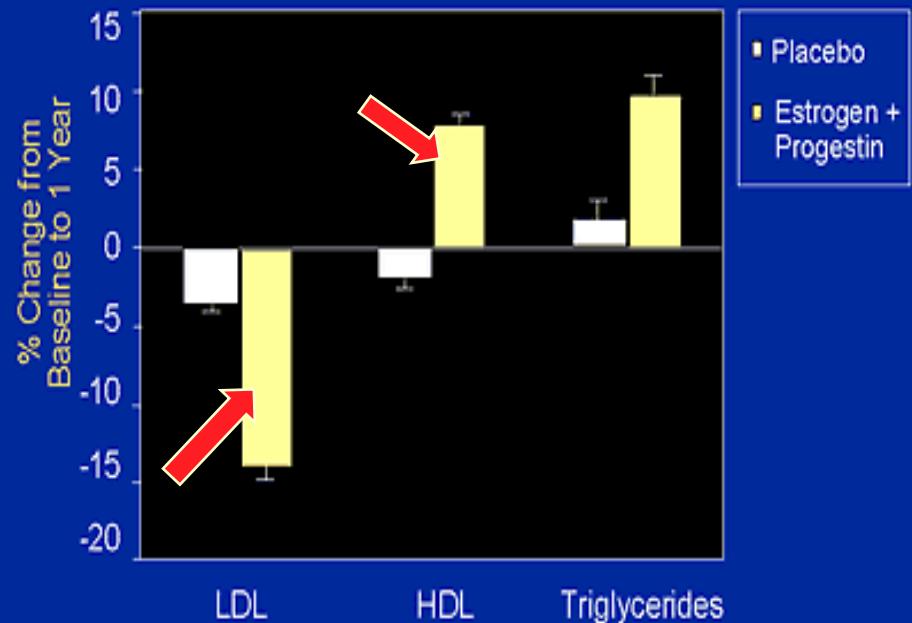
# WHI Estrogen+Progestin Trial Study Results - Fractures



\*Hip Fractures: HR 0.66; Nominal 95% CI (0.45-0.98), Adjusted 95% CI (0.33-1.33)  
 \*\*Vertebral Fractures: HR 0.66; Nominal 95% CI (0.44-0.98), Adjusted 95% CI (0.33-1.33)  
 Writing Group for the Women's Health Initiative. *JAMA*. 2002;288:321-333.

# WHI Study (Women's Health Initiative)

## Changes in Lipoproteins



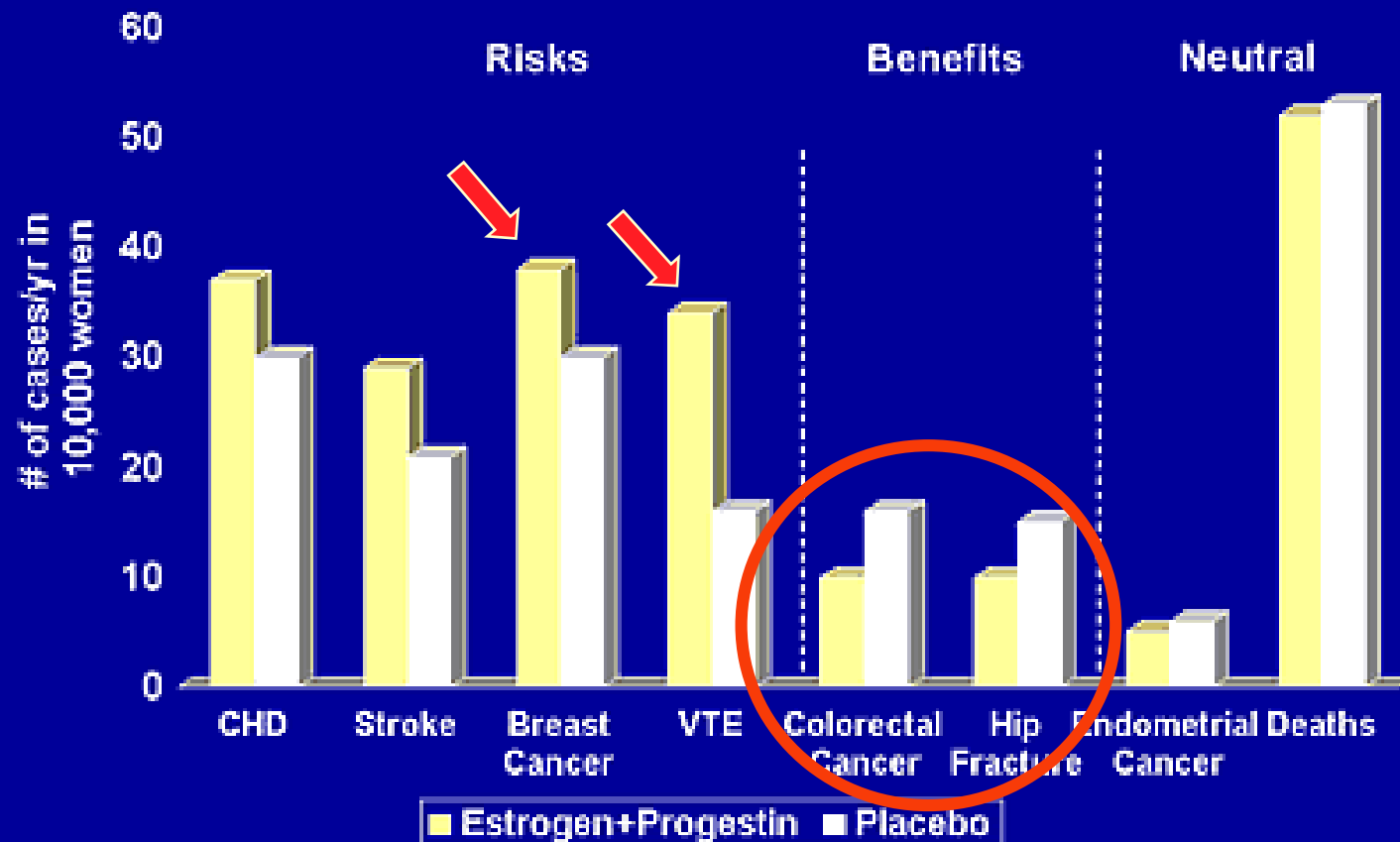
# WHI Study (*Women's Health Initiative*)

## Breast Cancer Outcome (Annualized Percentage) by Prior Postmenopausal Hormone Use

Years of Prior Use	Estrogen + Progestin	Placebo	Hazard Ratio	95% Nominal CI
Never Used	• 114 (0.35%)	• 102 (0.33%)	• 1.06	• (0.81-1.38)
< 5	32 (0.39%)	15 (0.20%)	2.13	(1.15-3.94)
5-10	11 (0.49%)	2 (0.11%)	4.61	(1.01-21.02)
≥10	9 (0.69%)	5 (0.40%)	1.81	(0.60-5.43)

# WHI Study (*Women's Health Initiative*)

## WHI Estrogen+Progestin Trial Summary of Disease Rates



# WHI Study (*Women's Health Initiative*)

Instituto Nacional de Salud de USA (NIH):

Suspendió la rama Estrógeno + Progestágeno

por incremento del Riesgo de Cáncer de Mama

# *Alternativas al tratamiento estrogénico*

- Antidepresivos (no aprobados para ese uso, pero con efectos moderados)

- Cambios en estilo de vida: alivia caloradas y otros síntomas menopáusicos

(reducir estrés, evitar alimentos muy condimentados, picantes, alcohol, cafeína,

buenas horas de sueño y estar físicamente activas)



# *Alternativas para síntomas vasomotores*

---

- ◆ Bloqueantes centrales alfa-adrenérgicos
  - Clonidina 0.1 mg/día - Reducción 40-75% vs Placebo 25-50%
- ◆ Antagonistas dopaminérgicos
  - Veralipride – Respuesta en 60-80%
- ◆ Otros
  - Gabapentin 900 mg/día - Reducción 45% vs Placebo 30%
- ◆ Fitoestrógenos
  - Soja – Reducción 30-45% vs Placebo 30-40%
- ◆ Vitamina E 800 IU/día – Reducción de 1 episodio/día vs placebo

# *Alternativas para síntomas vasomotores*

---

- ◆ Inhibidores de recaptación de serotonina:
  - Fluoxetina 20 mg/día – Reducción 50% vs Placebo 36%
  - Venlafaxina 75 mg/día - Reducción 61% vs Placebo 27%
  
- ◆ Progestágenos
  - Tibolona 1,25 a 2,5 mg/día
  - Megestrol 40 mg/día – Reducción 85% vs Placebo 20%
  - Medroxiprogesterona 20 mg/día – Reducción 73% vs Placebo 26%
  - Progesterona transd 20 mg/día - Reducción 83% vs Placebo 19%

# Androgenoterapia en la mujer

*Se propuso como parte del tratamiento en la post menopausia*

- Si hay síntomas de deficiencia androgénica:
  - ✓ Pérdida de libido y motivación sexual
  - ✓ Menor excitación, fantasías y disfrute
- No sexuales:
  - ✓ Pérdida de motivación general
  - ✓ Insomnio - Depresión - Fatiga
  - ✓ Poca concentración
  - ✓ Menor bienestar general
- *Los síntomas pueden deberse a déficit de andrógenos y estrógenos*
- *Déficit androgénico: determinación confiable de testosterona*

## *Estrógenos. Beneficios no vasculares / coronarios*

---

- Menos osteoporosis
- Menos fracturas osteoporóticas
- Menos síntomas de atrofia uro-genital
- Menos síntomas vasomotores por déficit estrogénico

# *CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO ESTROGÉNICO*

---

- Cáncer de mama actual, pasado o sospecha
- Sospecha de malignidad estrógeno-sensible
- Hemorragia genital sin diagnóstico
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo actual o pasado
- H T A no tratada
- Hepatopatía activa
- Porfiria cutánea tardía

*Déficit de esteroides sexuales en  
Varones:  
Indicaciones y contraindicaciones*

**9. Los varones tienen mayor incidencia de enf. CV que las mujeres**

**Marque la afirmación que contribuye a esa diferencia**

- a) Mujeres: más masa grasa subcutánea
- b) Mujeres: más estrógenos
- c) Varones: más testosterona
- d) a y b son correctas

# Acciones de la testosterona

## Piel

- Crecimiento del vello
- Producción sebácea

Músculo: Aumenta fuerza y volumen

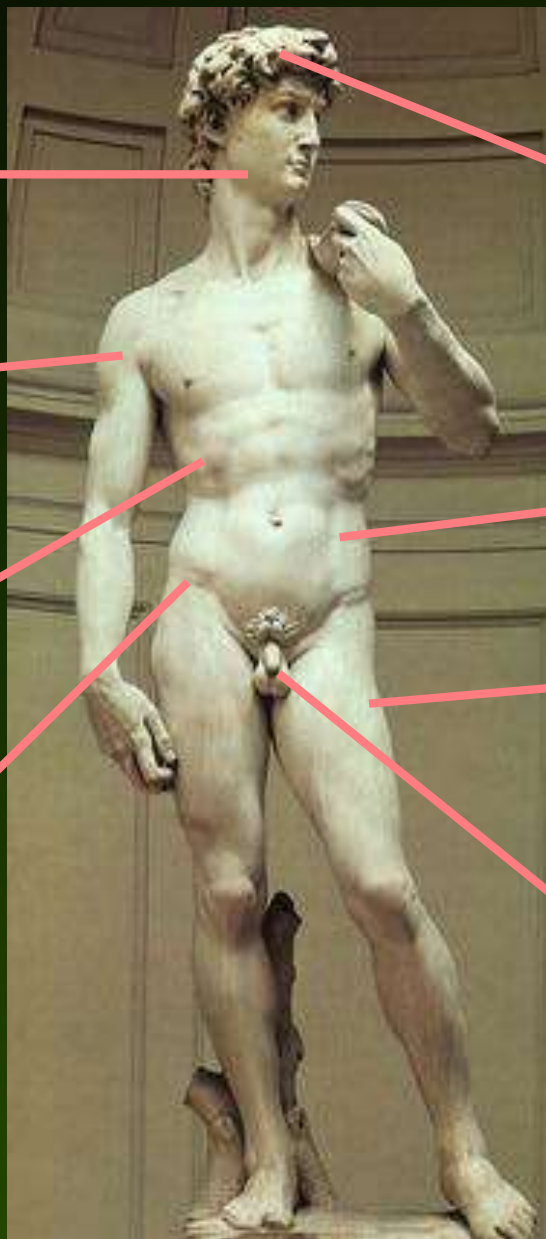
Grasa: disminuye

## Hígado

- Síntesis de proteínas,
- Factores de crecimiento, SHBG

## Médula ósea

- Estímulo de células pluripotenciales,
- Hematopoyesis



## SNC

- Libido
- Humor
- Concentración y memoria

## Riñón

- Estímulo producción de eritropoyetina

## Hueso

- Osteosíntesis

## Órganos sexuales

- Crecimiento
- Espermatogénesis
- Crecimiento prostático



# HIPOGONADISMOS MASCULINOS

## PRIMARIOS

- Sind. de Klinefelter
- S. de Noonan
- Distrofia miotónica
- Anorquia
- Castración (Torsión, Cirugía, Trauma)
- Infecciones, Tóxicos, Radiaciones, Drogas
- Andropausia

## SECUNDARIOS

- Hipogonadismos hipogonadotróficos
  - Deficit aislado gonadotrofinas, Sind. de Kallmann
- Panhipopituitarismo
- Trauma, Tumor o Cirugía
- Aracnoidocele, Quiste aracnoideo
- Infecciones, Enf. Granulomatosa
- Sind Infiltrativos /Autoimmune
- Andropausia

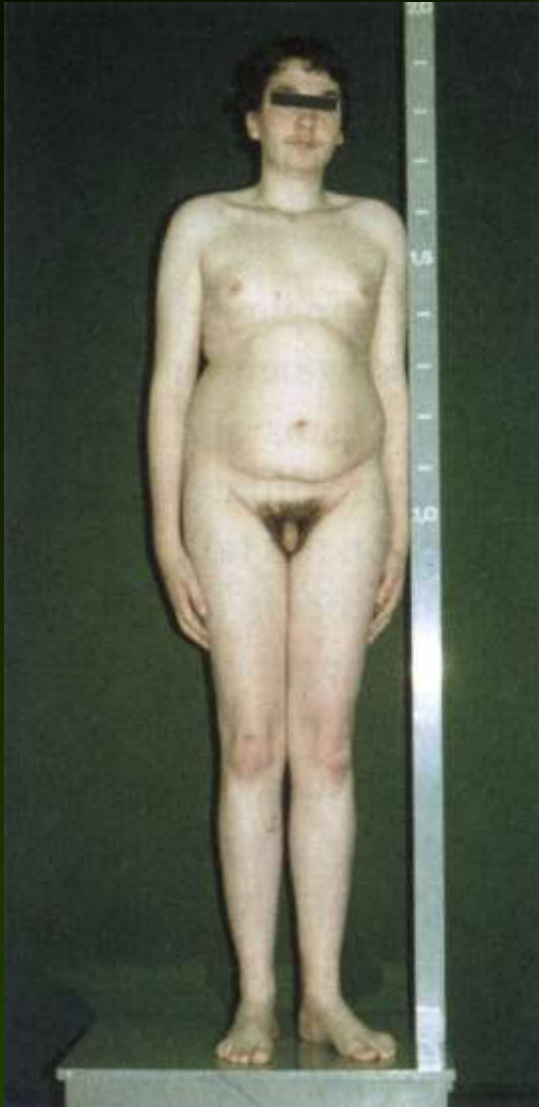
# *S de Klinefelter*

*En general es subdiagnosticado (solo el 20 %)*

## CUADRO CLÍNICO / BIOQUÍMICO

- ◆ Micro-orquidismo – Testis duros
- ◆ Ginecomastia
- ◆ Infertilidad (azoospermia)
- ◆ Talla alta – Hábito eunucoide
- ◆ Osteoporosis
- ◆ Desenfreno gonadotrófico
- ◆ Testo baja con Estradiol elevado

# Síndrome de Klinefelter.- Fenotipo



Anomalía cromosómica  
más frecuente en RNV  
1 en 500 !!!

SINDROME DE KLINEFELTER

Trisomía cromosómica  
sexual más frecuente

- **XXY**
- XXY / XY
- XXXY
- XXYY
- XXXXY
- XXXXXY
- XXY / XX

# SK: Desórdenes asociados

- ◆ Trastornos cognitivos
- ◆ Enfermedades malignas
  - Ca de Mama RR 19.2
  - Ca Pulmón RR 1.4
  - Linfoma No-Hodgkin RR 2.0
- ◆ Enfermedades autoinmunes
- ◆ Trastornos metabólicos
- ◆ Osteoporosis

*Andrógenos  
y enfermedad cardiovascular*

# *ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR*

## *EPIDEMIOLOGIA*

- La mujer premenopáusica:
    - tiene MENOR incidencia de ECV que el varón
- 

- El varón:
  - tiene 2 a 5 veces MAS riesgo de muerte por ECV que la mujer premenopáusicas

# *ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR*

## *Relación con Esteroides Sexuales*

- La mujer postmenopáusica:
    - tiene IGUAL incidencia de ECV que el varón
- 
- Se supone entonces que:
    - parcialmente, la diferencia en los esteroides sexuales son responsables del menor riesgo en la mujer

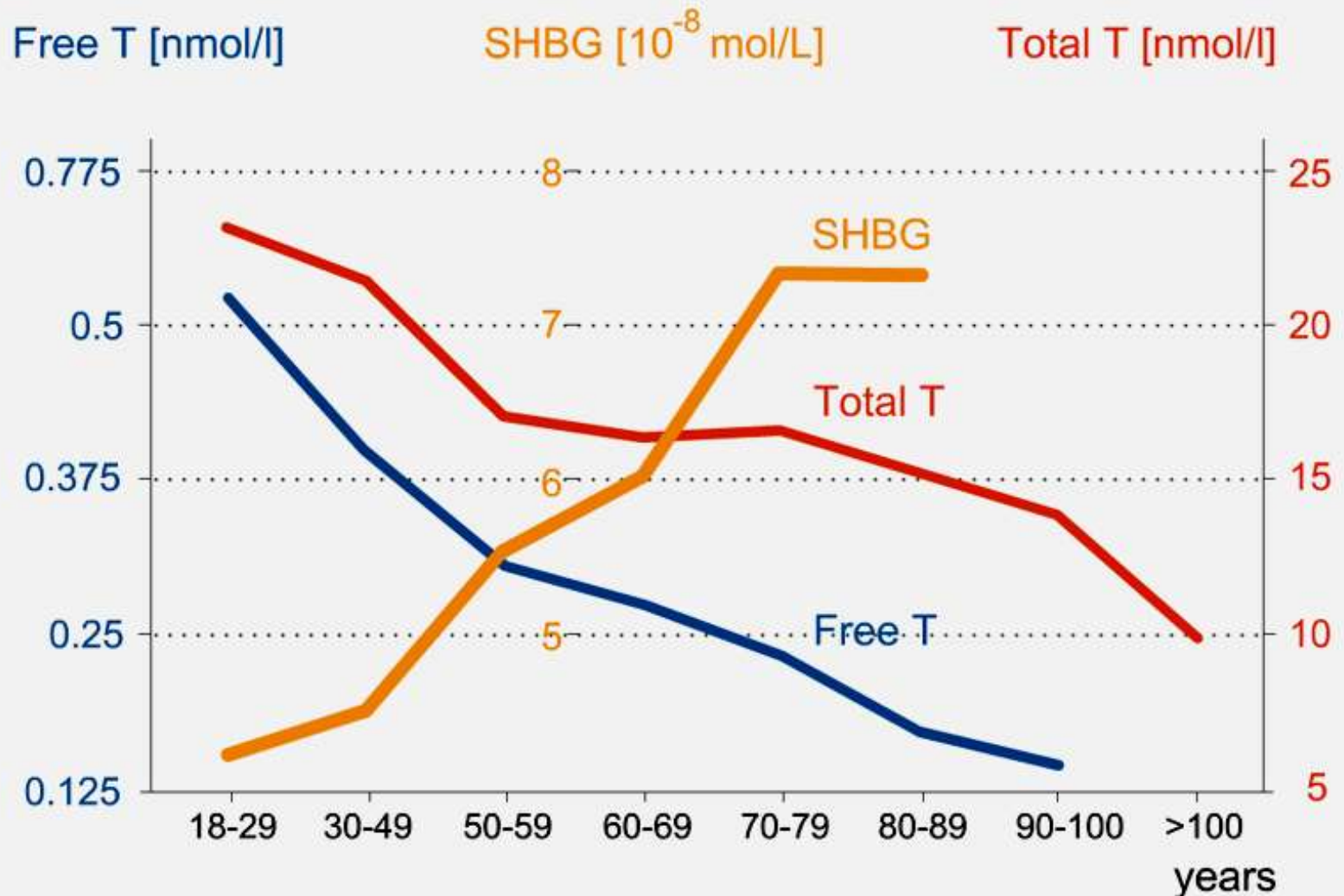


*¿Y QUE SUCEDE CON EL  
ENVEJECIMIENTO?*

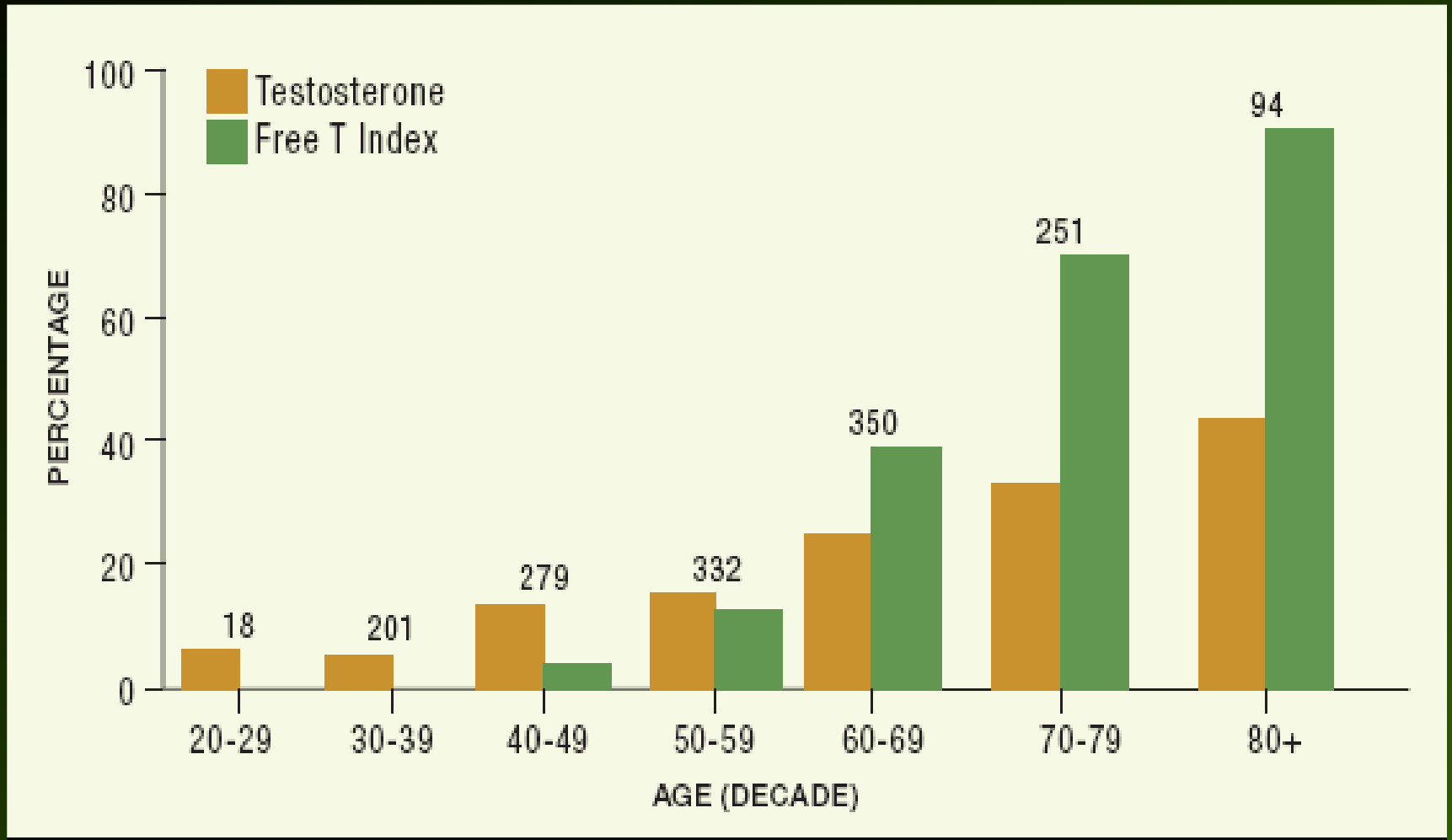
*ANDROPAUSIA*

*(HIPOGONADISMO DE INSTALACIÓN TARDÍA)*

# *El sistema endocrino cambia con la edad*



# *Hipogonadismo en Tercera Edad*



## Low Testosterone Levels in Patients With Metabolic Syndrome

	- Metabolic Syndrome (n = 1,551)	+ Metabolic Syndrome (n = 345)	P
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.1 ± 3.0	29.8 ± 3.6	< .001
Total T, nmol/L	21.6 ± 7.4	17.6 ± 6.8	< .001
Calculated free T, nmol/L	0.307 ± 0.075	0.273 ± 0.079	< .001
SHBG, nmol/L	38.1	31.2	< .001
DHEAS, mmol/L	3.87	3.76	.41

*Laaksonen D. Eur J Endocrinol 2003*

## HIM Study: Prevalence of Hypogonadism<sup>a</sup> by Risk Factors

Crude Prevalence Rate of Hypogonadism: 38.7%

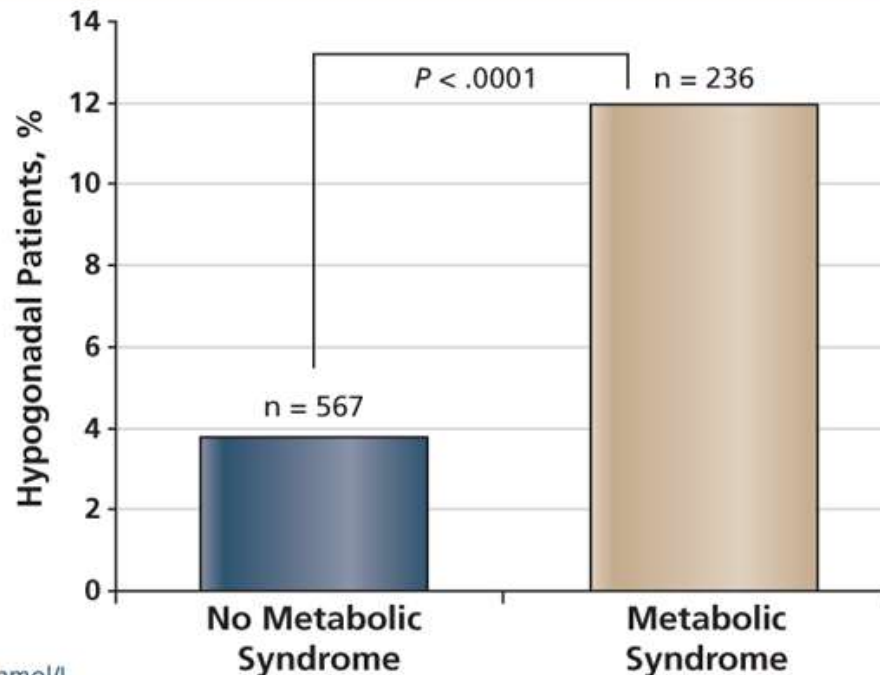
Risk Factor/Condition	Hypogonadism Prevalence Rate (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)
Obesity	52.4 (47.9-56.9)	2.38 (1.93-2.93)
Diabetes	50.0 (45.5-54.5)	2.09 (1.70-2.58)
Hypertension	42.4 (39.6-45.2)	1.84 (1.53-2.22)
Rheumatoid arthritis	47.3 (34.1-60.5)	1.59 (0.92-2.72)
Hyperlipidaemia	40.4 (37.6-43.3)	1.47 (1.23-1.76)
Osteoporosis	44.4 (25.5-64.7)	1.41 (0.64-3.01)
Asthma/COPD	43.5 (36.8-50.3)	1.40 (1.04-1.86)
Prostatic disease/disorder	41.3 (36.4-46.2)	1.29 (1.03-1.62)
Chronic pain	38.8 (33.7-44.0)	1.13 (0.89-1.44)
Headaches (within last 2 weeks)	32.1 (25.3-38.8)	0.81 (0.58-1.11)

<sup>a</sup> Hypogonadism defined as testosterone <10.4 nmol/L

*Mulligan T. et al. Int J Clin Pract 2006*

# Prevalence of Hypogonadism<sup>a</sup> 3 Times Higher in Men With Metabolic Syndrome<sup>b</sup> and Sexual Dysfunction

- In patients (N = 803) with sexual dysfunction, metabolic syndrome was associated with
  - More severe ED
  - Higher prevalence of hypogonadism
- Presence of hypogonadism can further exacerbate sexual dysfunction



<sup>a</sup> Hypogonadism defined as total T <8 nmol/L.

<sup>b</sup> Metabolic syndrome defined using NCEP ATP III.

Corona G. et al. Eur Urol 2006

# Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men

---

- Study Design
  - Prospective study: 794 men, ages 50-91 y; average 11.8-y follow-up<sup>1</sup>
- Results
  - 27% had low T (<8.4 nmol/L)<sup>1</sup>
  - Lowest quartile T (<8.4 nmol/L): HR 1.44 (1.12-1.84) for all-cause mortality (adjusted for age, adiposity, lifestyle)<sup>1</sup>
  - Lowest quartile bioavailable T (<2.7 nmol/L): HR 1.50 (1.15-1.96) for all-cause mortality (adjusted for age, adiposity, lifestyle)<sup>1</sup>
  - 22% lower T levels in men with metabolic syndrome with 3.1-fold increased prevalence of hypogonadism<sup>2</sup>
- Conclusion
  - Low T predicted increased risk for CV and respiratory mortality<sup>1</sup>

*Laughling G. et al. J Clin Endocrinol Metab 2008*

# ANDROGENOS Y METABOLISMO DEL TEJIDO GRASO

## EL EXCESO DE TEJ ADIPOSO VISCERAL

- Promueve trastornos metabólicos que inducen riesgo CV

Y como efecto asociado:

- Provoca el descenso de andrógenos



## EL DEFICIT ANDROGÉNICO

- Induce cambios en el Tej Adiposo que promueven trastornos metabólicos asociados al riesgo CV





# ***INTERACCION***

➤ **TEJIDO ADIPOSO**

➤ **ESTEROIDES SEXUALES**

# ¿Cómo impacta el exceso de tejido adiposo sobre la función gonadotrófica?

altera liberación gonadotrófica por aumento de leptina, sobre todo TNFa

**Y**

por conversión de andrógenos a estrógenos:  
disminuyen pulsos de LH

*EFECTOS DEL REEMPLAZO  
ANDROGÉNICO CRONICO  
EN HIPOGONÁDICOS*

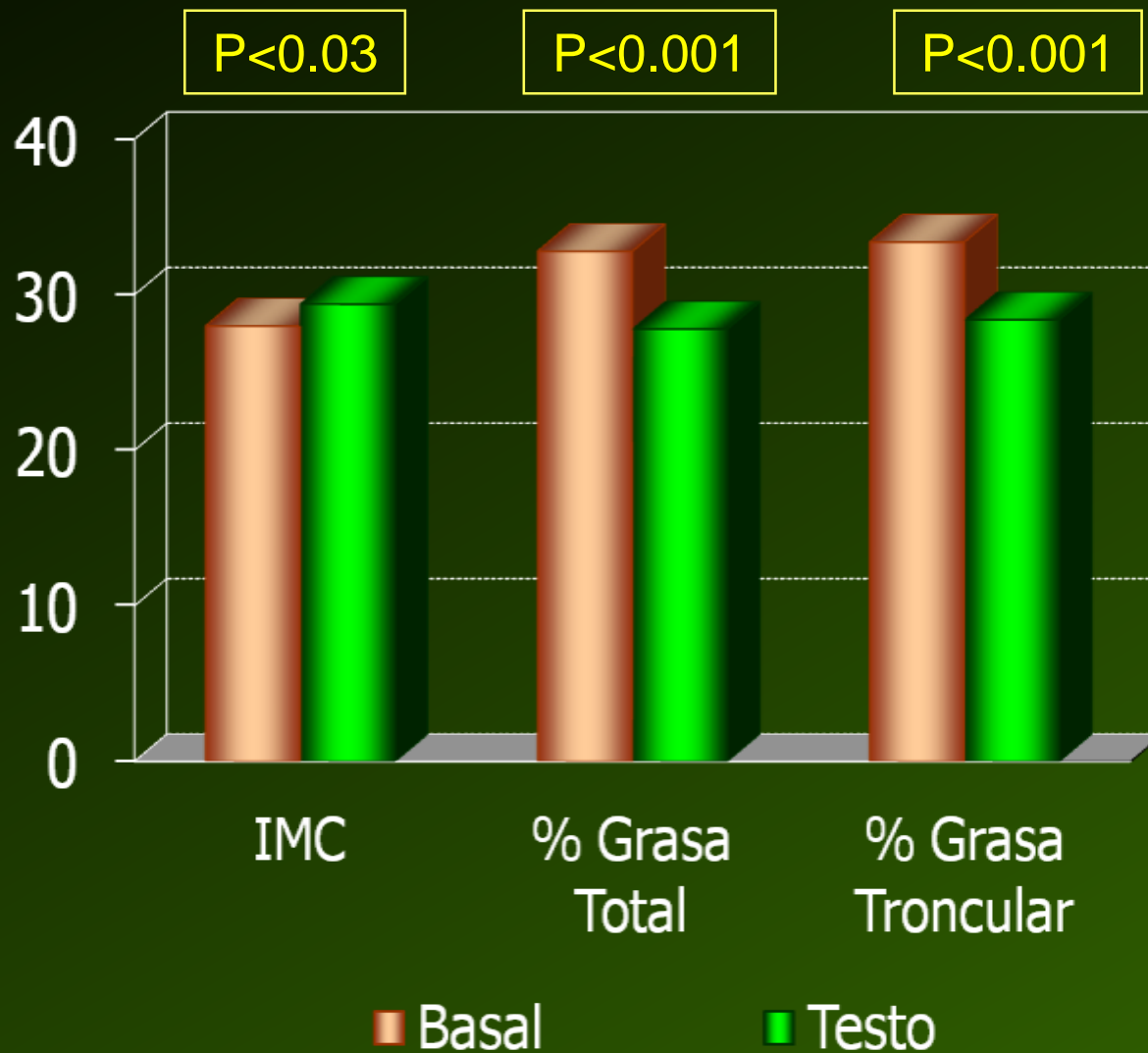
*sobre factores de riesgo CV*

# Pacientes jóvenes con Hipogonadismo

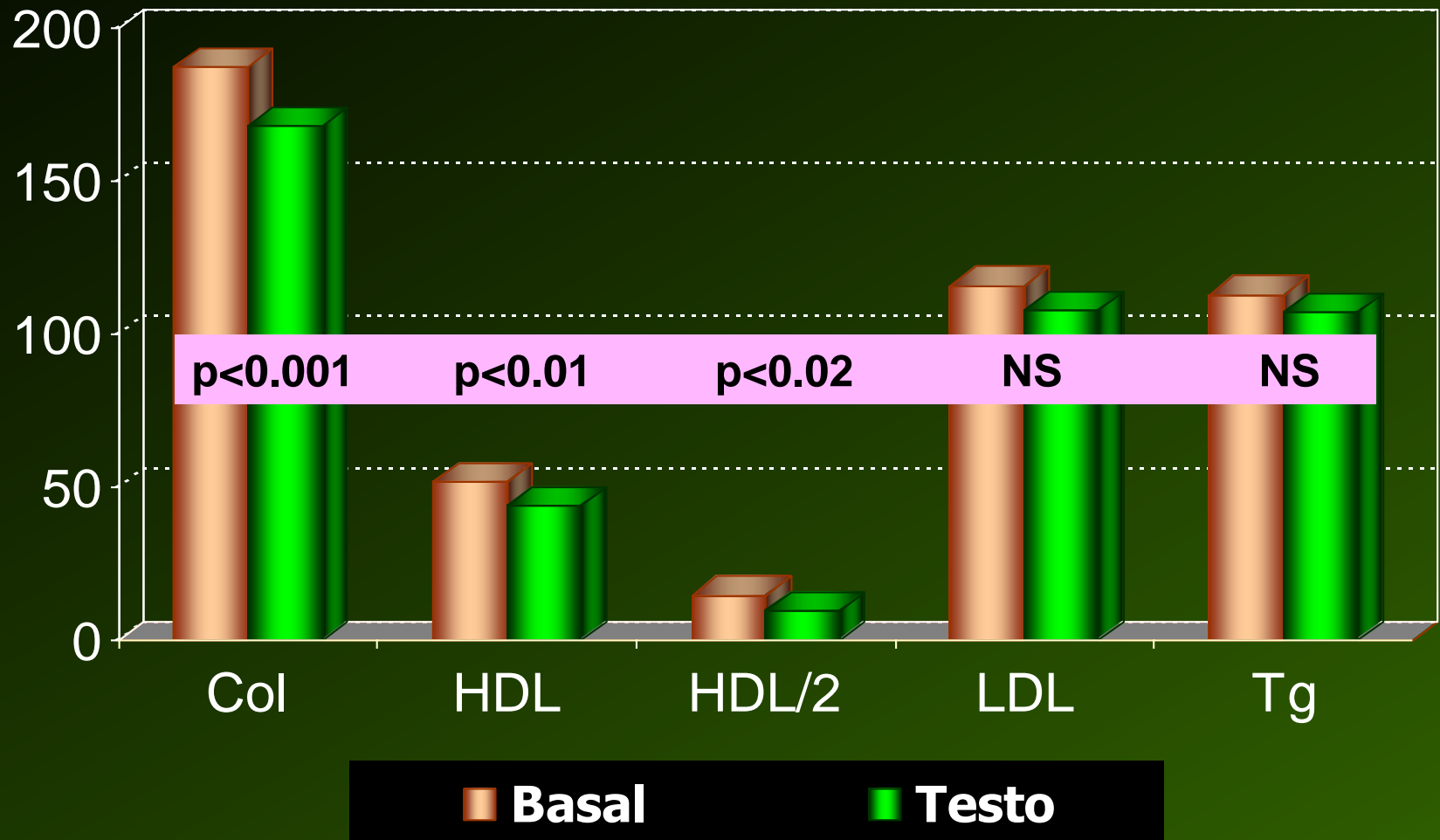
**Estudios:** basales y 12 meses de enantato de T (i.m.)

- Antropométricos: ICC, IMC
- Hormonales: T<sub>o</sub>, E<sub>2</sub>, Leptina, Adiponectina
- Metabólicos: Glucemia, Insulina, HOMA-IR, Colesterol, HDL, HDL<sub>2</sub>, LDL, Triglicéridos, ApoB
- Densitométricos: composición corporal (% de masa magra y grasa)
- Reactividad vascular
- Marcadores de estrés oxidativo

# *Composición corporal (en %)*



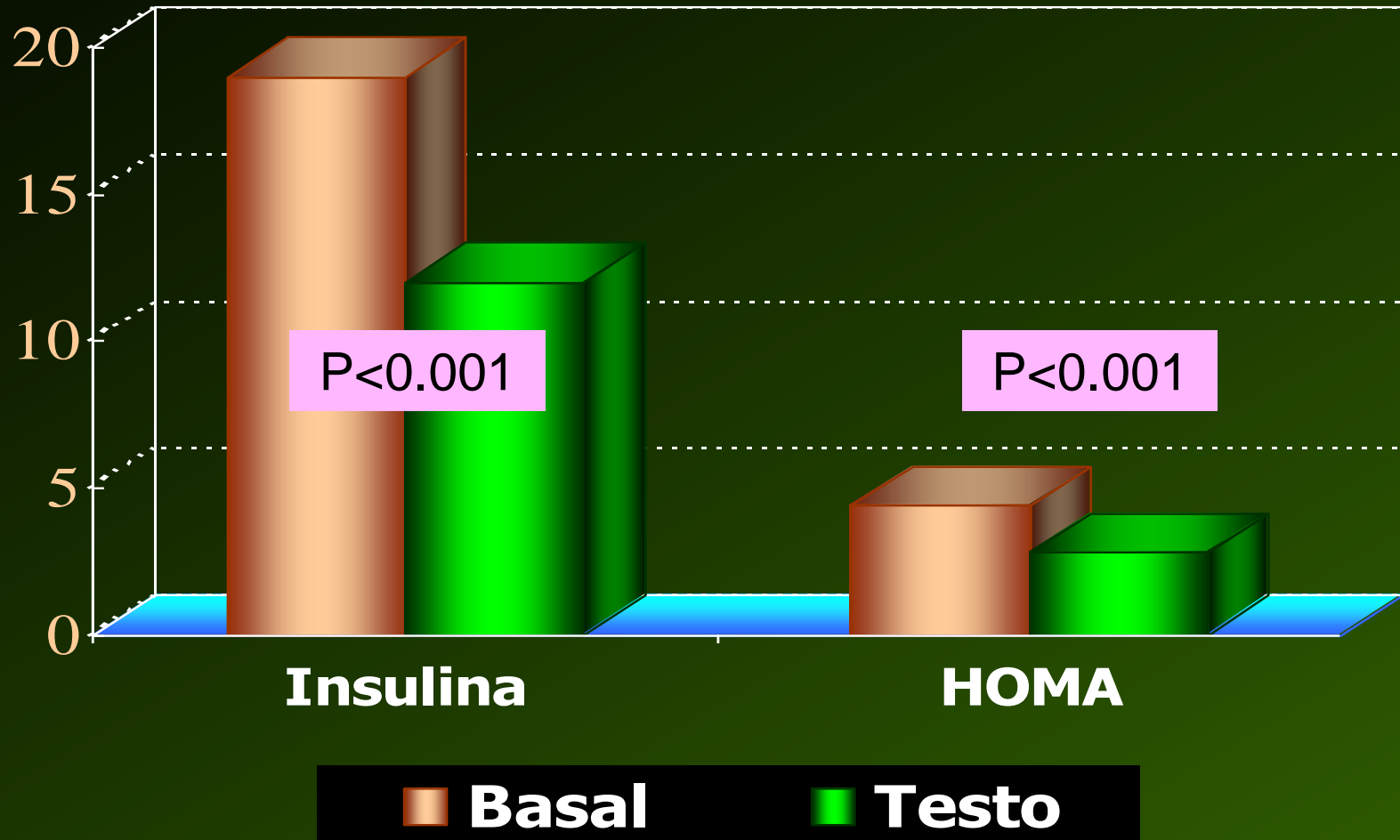
# *Androgenoterapia y perfil lipoproteico*



# *Androgenoterapia y perfil lipoproteico*

	Indice de Riesgo	LDL pequeña y densa
	Col / HDL	LDL / ApoB
Basal	3.81±1.4	1.2±0.3
Testo	3.99 ±1.3	1.1±0.2
	N S	N S

# *Parámetros de insulino-resistencia*

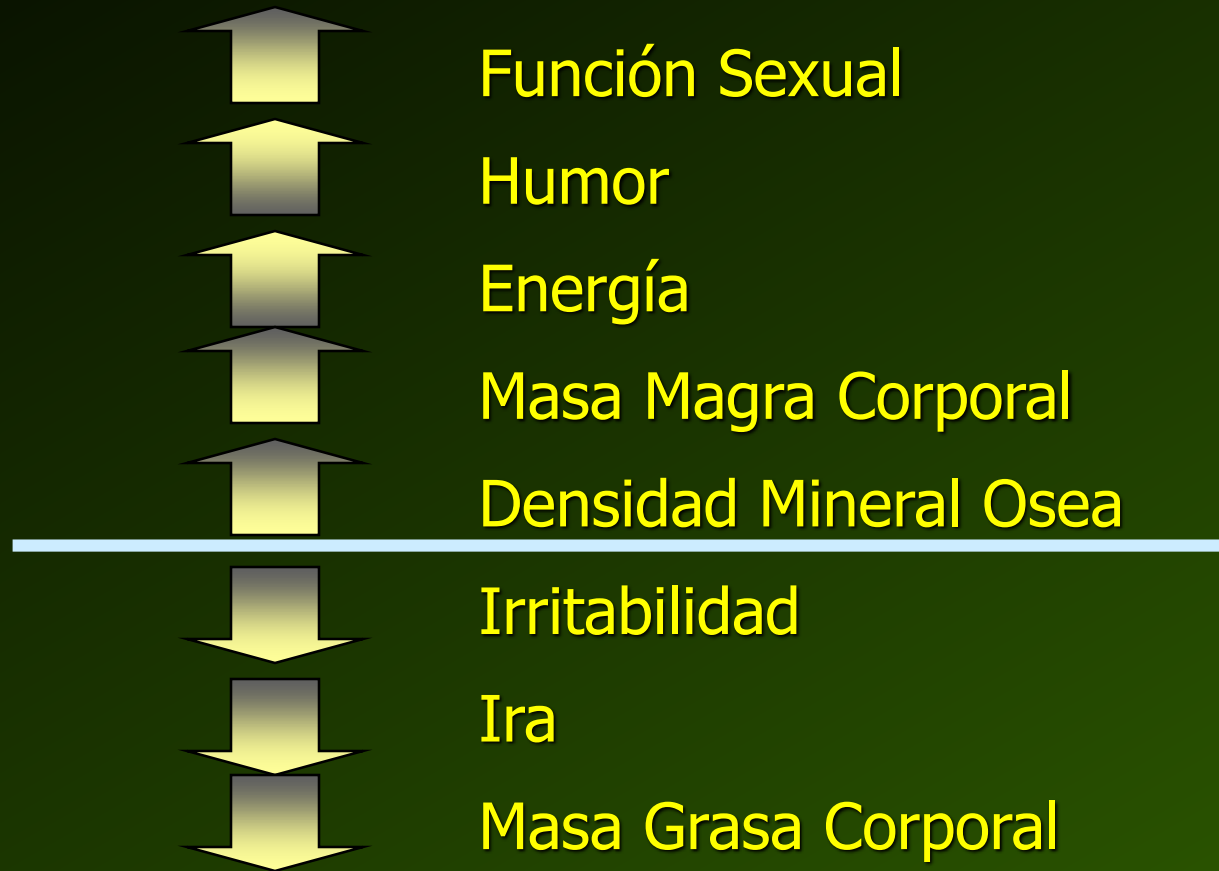




# Andrógenos en hombres añosos

- Profundo impacto sobre función CV:
  - ✓ mejora capacidad funcional, frecuencia cardíaca, fuerza muscular y metabolismo glúcido (en hombres con EC)
- Los efectos CV de T son mediados por el tejido adiposo:
  - ✓ impacta sobre corazón, coronarias, carótidas, etc.
  - ✓ las hormonas sexuales controlan la distribución y cantidad de tej. Graso

# *La Terapia de reemplazo con Testosterona a largo plazo logra varios efectos beneficiosos*



## *Recomendaciones*

*1- pacientes obesos, con DBT 2, SMet, insulino-resistencia, deben ser estudiados por posible déficit de T*

*2- pacientes hipogonádicos deben ser estudiados para descartar insulino-resistencia, SMet y DBT 2*

# Efectos adversos de los andrógenos en hombres añosos

- ✓ Agravamiento de enfermedad prostática
- ✓ Ginecomastia
- ✓ Alteración del metabolismo lipídico?
- ✓ Inducción apnea del sueño (sobre todo en obesos y añosos)
- ✓ Incremento de la eritropoyesis (policitemia)
- ✓ Retención de líquido y sales
- ✓ Aumento de la tensión arterial
- ✓ Seborrea y acné
- ✓ Hepatotoxicidad (andrógenos 17alfa-alquilados, anabólicos o dosis suprafisiológicas)

*Muchas Gracias !*