UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Determinantes de la salud reproductiva
en mujeres adultas

D. Esteban León Gazabat Barbado

2024

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Determinantes de la salud reproductiva en mujeres adultas

Autor: D. Esteban León Gazabat Barbado

Directores:

Dr. Jaime Mendiola Olivares

Dra. María Luisa Sánchez Ferrer

UNIVERSIDAD DE MURCIA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR
Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Esteban León Gazabat Barbado

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Determinantes de la salud reproductiva en mujeres adultas

y dirigida por,

D./Dña. Jaime Mendiola Olivares

D./Dña. María Luisa Sánchez Ferrer

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 26 de julio de 2024

Fdo.: Esteban León Gazabat Barbado

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que hicieron posible la realización de esta tesis doctoral titulada "Determinantes de la salud reproductiva en mujeres adultas".

En primer lugar, deseo agradecer profundamente a mis directores de tesis. Al doctor Jaime Mendiola Olivares, por tu incansable apoyo, orientación y sabiduría a lo largo de todo este proceso. Y a la doctora María Luisa Sánchez Ferrer, por tu experiencia, compromiso e ilusión en todo lo que haces y por ser capaz de darme esa chispa de motivación en los momentos de flaqueza. Gracias por creer en mí desde el principio y por guiarme con firmeza hacia la culminación de este proyecto.

Agradezco también a mis compañeros y amigos que me han acompañado a lo largo de todos estos años. Su apoyo, colaboración y ánimo han sido fundamentales para mí durante este proceso. Gracias por estar siempre presentes y por hacerme más fácil este largo camino.

Además, me gustaría reconocer mi profunda gratitud a las mujeres que participaron y contribuyeron en este proyecto, cuya disposición y colaboración voluntaria hicieron posible la realización del mismo. Sin su valiosa contribución, esta investigación no habría sido posible.

Finalmente, quiero agradecer a mi familia. A mis padres y hermanos, por vuestro amor y apoyo incondicional, y a ti, Marisa, por tu paciencia, comprensión y motivación constante. Tu confianza y apoyo han sido fundamentales para el éxito de este trabajo.

Los trabajos y estudios que han dado lugar a esta tesis doctoral han sido financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad, ISCIII (AES), (PI13/01237); y por la Fundación Séneca, Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia, (19443/PI/14).

ÍNDICE

1. RESUMEN GENERAL 13

1.1 ABSTRACT 15

2. INTRODUCCIÓN GENERAL 17

2.1 SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO 18

2.1.1 Etiopatogenia 19

2.1.2 Diagnóstico 20

2.1.3 Clínica 22

2.1.4 Tratamiento 23

2.1.5 SOP y nutrición 24

2.1.6 Heredabilidad del SOP 25

2.2 DISTANCIA ANOGENITAL 27

2.2.1 DAG y SOP 29

2.2.2 DAG y función reproductiva 31

2.2.3 DAG y patología ginecológica 31

2.2.4 DAG y patología oncológica 32

2.3 CÁNCER DE MAMA Y DAG 33

2.4 BIBLIOGRAFÍA 35

3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO 58

4. HIPÓTESIS 58

5. OBJETIVOS 59

6. CAPÍTULO 1: PATRÓN DE INGESTA DE GRASAS EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. 60

6.1 INTRODUCCIÓN 60

6.2 HIPÓTESIS 63

6.3 OBJETIVOS 63

6.4 MATERIAL Y MÉTODOS 63

6.5 RESULTADOS 69

6.6 DISCUSIÓN 74

6.7 CONCLUSIONES 77

6.8 BIBLIOGRAFÍA 78

7. CAPÍTULO 2: RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA ANOGENITAL, COMO BIOMARCADOR DE LA EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A ANDRÓGENOS, Y LOS NIVELES HORMONALES EN MUJERES JÓVENES. 88

7.1 INTRODUCCIÓN 88
7.2 HIPÓTESIS 96
7.3 OBJETIVOS 96
7.4 MATERIAL Y MÉTODOS 96
7.5 RESULTADOS 100
7.6 DISCUSIÓN 105
7.7 CONCLUSIONES 109
7.8 BIBLIOGRAFÍA 110

8. CAPÍTULO 3: CÁNCER DE MAMA Y SU RELACIÓN CON LA DISTANCIA ANOGENITAL COMO MARCADOR DEL AMBIENTE HORMONAL INTRAUTERINO. 120

8.1 INTRODUCCIÓN 120
8.2 HIPÓTESIS 131
8.3 OBJETIVOS 131
8.4 MATERIAL Y MÉTODOS 131
8.5 RESULTADOS 135
8.6 DISCUSIÓN 138
8.7 CONCLUSIONES 144
8.8 BIBLIOGRAFÍA 145

9. CONCLUSIONES FINALES 156

1. RESUMEN GENERAL

-Introducción: Los factores genéticos, endocrinos, ambientales y el estilo de vida juegan un papel crucial en la salud reproductiva femenina. La investigación actual resalta el potencial de la dieta en la etiología de las enfermedades ginecológicas. Además, cabe señalar la importancia de la exposición prenatal en el desarrollo posterior de diversas patologías. En este caso, la distancia anogenital (DAG) se considera un marcador útil para evaluar el desarrollo y la función genital, ya que la DAG al nacer refleja la exposición hormonal prenatal y predice la DAG en la vida adulta. Por lo tanto, la DAG podría ser relevante en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de diversas enfermedades ginecológicas. Los objetivos del siguiente trabajo fueron: 1) analizar la asociación entre la ingesta de grasas y la presencia de síndrome de ovario poliquístico (SOP) y sus diferentes fenotipos, 2) evaluar la relación entre la DAG y los niveles de diferentes hormonas reproductivas y 3) examinar la asociación entre la DAG y la presencia de cáncer de mama, así como con las diferentes características del tumor.

-Material y métodos: Se utilizaron distintos estudios relacionados sobre salud reproductiva femenina para llevar a cabo la presente tesis doctoral. En primer lugar, se realizó un estudio de casos y controles en el que se incluyeron 276 mujeres, 121 pacientes diagnosticadas de SOP y 155 controles que asistieron a consultas de ginecología para revisiones rutinarias.

El siguiente trabajo fue un estudio transversal realizado en 2017 con una muestra de 300 mujeres estudiantes de la Universidad de Murcia. Se recogieron medidas de la DAG ano-clítoris (DAG_{AC}) y la DAG ano-horquilla vulvar (DAG_{AH}) y se extrajo el mismo día una analítica sanguínea para cuantificar los niveles séricos hormonales.

El tercer estudio se desarrolló con pacientes afectadas por cáncer de mama mediante un estudio piloto tipo caso-control, en el que participaron 70 mujeres, con 40 casos y 30 controles. Se recogieron datos clínicos, oncológicos y ginecológicos y se realizaron mediciones de la DAG_{AC} y DAG_{AH}. Para llevar a cabo todas estas evaluaciones se utilizaron distintos análisis estadísticos, incluyendo pruebas bivariantes paramétricas y no paramétricas y regresión lineal y logística múltiple.

-Resultados: En el estudio de casos y controles de SOP, no se encontró ninguna asociación entre la ingesta de grasas y la presencia de SOP, pero sí se observaron relaciones significativas para algunos fenotipos del SOP. El fenotipo definido por hiperandrogenismo + oligo/amenorrea + morfología poliquística ovárica se asoció con una mayor ingesta de grasas poliinsaturadas y omega-6; y la mayor ingesta de grasas saturadas con el fenotipo de hiperandrogenismo + oligo/amenorrea.

Respecto al estudio transversal sobre niveles hormonales y su relación con la DAG, no hallamos ninguna asociación estadísticamente significativa entre la DAG y las diferentes hormonas séricas. Únicamente se vislumbró una tendencia positiva entre la hormona antimülleriana (HAM) y la DAG_{AH}. La HAM aumentó 0,033 ng/ml por cada 1 mm de la DAG_{AH}, con un p-valor de 0,19.

Por último, en el estudio realizado con pacientes con cáncer de mama y controles, se observó que presentaban una longitud de la DAG más corta que los controles. Concretamente, viendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de DAG_{AC}. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre la DAG con respecto al subtipo, la agresividad o el estadio del cáncer de mama.

-Conclusión: Una mayor ingesta de ácidos grasos específicos está relacionada con algunos fenotipos del SOP, sugiriendo que las intervenciones nutricionales podrían ser más beneficiosas para ciertos fenotipos del SOP. Diferentes estudios sugieren que hay una asociación entre la longitud de la DAG y varios aspectos de la salud reproductiva y hormonal en las mujeres. No obstante, en nuestro estudio no se observaron asociaciones entre la DAG y los niveles séricos de hormonas reproductivas. Además, la DAG, ha empezado a utilizarse como herramienta diagnóstica en diversas patologías femeninas, observando en nuestro estudio piloto que las pacientes con cáncer de mama presentan una DAG acortada.

Palabras clave: *dieta, ingesta de lípidos, síndrome de ovario poliquístico, distancia anogenital, salud reproductiva, aplicaciones clínicas, cáncer de mama.*

1.1 ABSTRACT

-Introduction: Genetic, endocrine, environmental and lifestyle factors may play a crucial role in female reproductive health. Current research highlights the potential of diet in the etiology of gynecological diseases. Furthermore, it is worth noting the importance of prenatal exposure in the subsequent development of various pathologies. In this context, anogenital distance (AGD) is considered a useful marker to assess genital development and function, as AGD at birth reflects prenatal hormonal exposure and predicts AGD in adult life. Therefore, AGD could be relevant in the diagnosis, treatment and prognosis of several gynecological diseases. The objectives of the following work were: 1) to analyze the association between fat intake and the presence of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its different phenotypes, 2) to evaluate the relationship between AGD and the levels of different female reproductive hormones and 3) to examine the association between AGD and the presence of breast cancer, as well as with the different characteristics of the tumor.

-Material and methods: Different related studies on female reproductive health were used to carry out this doctoral thesis. First, a case-control study was carried out in which 276 women were included, 121 patients diagnosed with PCOS and 155 controls who attended gynecology consultations for routine check-ups.

The following work was a cross-sectional study carried out in 2017 with a sample of 300 female students from the University of Murcia. Measurements of the anus-clitoris AGD (AGD_{AC}) and the anus-fork AGD (AGD_{AF}) were taken and a blood test was carried out on the same day to quantify serum hormone levels.

The third study was developed with patients affected by breast cancer through a case-control pilot study, in which 70 women participated, with 40 cases and 30 controls. Clinical, oncological and gynecological data were collected and AGD_{AC} and AGD_{AF} measurements were performed. To carry out all these evaluations, different statistical analyzes were used, including parametric and non-parametric bivariate tests and linear and multiple logistic regression.

-Results: In the PCOS case-control study, no association was found between fat intake and the presence of PCOS, but significant relationships were observed for some PCOS phenotypes. The phenotype defined by hyperandrogenism + oligo/amenorrhoea + polycystic ovarian morphology was associated with a higher intake of polyunsaturated fat and omega-6 fatty acids; and the highest intake of saturated fats with the phenotype of hyperandrogenism + oligo/amenorrhoea.

Regarding the cross-sectional study on hormonal levels and their relationship with AGD, we did not find any statistically significant association between AGD and the different serum hormones. Only a positive trend was seen between anti-mullerian hormone (AMH) and AGD_{AF}. AMH increased 0.033 ng/ml for every 1 mm of AGD_{AF}, with a p-value of 0.19.

Finally, in the study carried out with breast cancer patients and controls, it was observed that they had a shorter AGD length than the controls. Specifically, seeing statistically significant differences in terms of AGD_{AC} values. However, no differences were found between AGD with respect to breast cancer subtype, aggressiveness, or stage.

-Conclusion: A higher intake of specific fatty acids is related to some PCOS phenotypes, suggesting that nutritional interventions could be more beneficial for certain PCOS phenotypes. Different studies suggest that there is an association between the length of the AGD and various aspects of reproductive and hormonal health in women. However, in our study, no associations between AGD and serum levels of reproductive hormones were detected. Furthermore, the AGD has begun to be used as a diagnostic tool in different female pathologies, observing in our pilot study that patients with breast cancer presented shorter AGD measures.

Keywords: *diet, lipid intake, polycystic ovary syndrome, anogenital distance, reproductive health, clinical applications, breast cancer.*

2. INTRODUCCIÓN GENERAL

El riesgo de desarrollar algunas enfermedades crónicas en la edad adulta está influenciado no solo por la genética y el estilo de vida, sino también por factores ambientales que actúan durante las fases de la vida fetal e infantil (Godfrey y Barker, 2001). Asimismo, en varias especies de mamíferos, existe evidencia experimental que sugiere que el entorno durante el período prenatal o perinatal puede influir en la fisiología del adulto en etapas posteriores (Bertram y Hanson, 2001; Gluckman y Hanson, 2004a). Este concepto de "orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad", también conocido como programación fetal, puede tener importantes implicaciones biológicas, médicas y socioeconómicas (Barker et al., 2002; Curhan et al., 1996; Godfrey y Barker, 2001).

Diferentes eventos y situaciones en momentos clave de nuestro desarrollo pueden alterar la programación fetal y degenerar en diversas afecciones y patologías en la vida adulta. Existen hipótesis que establecen una relación directa de diferentes trastornos con las exposiciones prenatales y el ambiente hormonal intrauterino. Debido a que el ambiente al que están expuestos el embrión y el feto durante su desarrollo prenatal influye en su salud y enfermedad futuras (Barker, 1990; Gluckman y Hanson, 2004b). Los mecanismos implicados en la programación fetal de enfermedades no se comprenden con exactitud, pero se cree que incluyen cambios epigenéticos, alteraciones en la regulación hormonal y modificaciones en la estructura y función de ciertos órganos (Barker, 1990; Morgan et al., 2017; Scsukova et al., 2016).

La investigación actual ha puesto de manifiesto la importancia fundamental de la exposición prenatal en el desarrollo posterior de diversas enfermedades (Garcia-Peñarrubia et al., 2020). Las enfermedades hormonodependientes y el desarrollo intrauterino están estrechamente vinculados debido a la influencia crítica que el ambiente hormonal tiene durante la gestación en el desarrollo del feto y su susceptibilidad a padecer trastornos hormonales y metabólicos en la vida posterior. La comprensión de la posible relación entre la exposición prenatal y la salud en la edad adulta ha llevado a una mayor concienciación sobre la importancia de promover entornos saludables durante el embarazo y el desarrollo fetal. Esto implica abordar una variedad de factores como la nutrición materna, la exposición a productos químicos y contaminantes ambientales, el

estrés materno, entre otros, que pueden influir en la salud a largo plazo del individuo (García-Peñarrubia et al., 2020).

Una patología altamente prevalente en la actualidad e íntimamente relacionada con el desarrollo intrauterino y la programación fetal es el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Aunque la causa exacta del SOP sigue siendo desconocida, además de los factores genéticos predisponentes, se postula que la programación fetal juega un papel determinante en su desarrollo al influir en la función hormonal y metabólica durante el desarrollo fetal, y posteriormente, en la vida adulta. Por otro lado, se ha demostrado una relación significativa entre la alimentación y el SOP, indicando que ciertos patrones dietéticos y su composición nutricional pueden estar relacionados con la manifestación y la severidad de esta condición.

2.1 SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El SOP es el trastorno endocrino y metabólico más común entre las mujeres en edad reproductiva (Filippou y Homburg, 2017). La prevalencia del SOP varía significativamente según diversos factores como el origen étnico, la raza, el fenotipo, los factores ambientales y la variación genética (Kauffman et al., 2002). Además, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, se ha estimado que este síndrome afecta entre el 4 y el 20% de las mujeres en todo el mundo (Carmina y Lobo, 1999; Conway et al., 2014; Deswal et al., 2020).

El SOP es responsable de la mayoría de los casos de disfunciones anovulatorias e hiperandrogenismo en las mujeres (Azziz et al., 2004). Y se asocia con una amplia gama de morbilidades, que incluyen anomalías reproductivas, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, dislipemia aterogénica, enfermedad coronaria, morbilidad cerebrovascular, problemas de salud mental (ansiedad y depresión), etc (Balen et al., 1995; Deugarte et al., 2005; Ferriman y Purdie, 1983; Jedel et al., 2010; Krentz et al., 2007; Legro et al., 2001; Norman et al., 2001; Wild et al., 2000).

2.1.1 Etiopatogenia

A pesar de su alta prevalencia y la considerable morbilidad asociada, el mecanismo causal del SOP no está claramente definido, aunque se considera que diversos factores están implicados en su fisiopatología.

A nivel hipotalámo-hipofisario, las pacientes con SOP presentan anomalías en la secreción de gonadotropinas por parte de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que lleva a una hipersecreción de la hormona luteinizante (LH) por parte de la hipófisis. Estos niveles elevados de LH estimulan la producción de andrógenos por parte de las células de la teca a nivel intraovárico induciendo un hiperandrogenismo (Legro et al., 1998; Stener-Victorin et al., 2010). Además, este desequilibrio hormonal inhibe la maduración folicular, provocando un exceso de folículos antrales pequeños y alteraciones ovulatorias. Estos pequeños folículos antrales aumentan la producción de hormona antimülleriana (HAM) en las células de la granulosa (Moolhuijsen y Visser, 2020). También, aunque los niveles séricos de la hormona folículoestimulante (FSH) son generalmente normales, los folículos exhiben una relativa resistencia a la FSH a nivel ovárico. Sin embargo, este efecto podría estar relacionado con las mayores cantidades de HAM intraovárica en los pacientes con SOP (Azziz et al., 2016). Este incremento de HAM parece estar involucrado en la anovulación al inhibir la acción de la FSH para promover el crecimiento del folículo, y la HAM se correlaciona positivamente con las concentraciones séricas de testosterona y LH. Por lo que, las mujeres con SOP anovulatorio tendrán concentraciones de HAM más altas que las mujeres con SOP ovulatorio. Claramente, las concentraciones de HAM se correlacionan directamente con la gravedad de las manifestaciones del SOP (Eldar-Geva et al., 2005; Homburg et al., 2013; Pigny et al., 2003; Tal et al., 2014).

Por otro lado, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria también desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología del SOP. Este exceso de insulina, actúa de forma sinérgica con la LH, estimulando aún más la producción de andrógenos en el ovario (Nestler et al., 1991). A su vez, la combinación de exceso de andrógenos e hiperinsulinemia disminuyen la producción de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) por parte del hígado (Nestler et al., 1998), intensificando aún más el desarrollo de hiperandrogenemia (Baillargeon y Carpentier, 2007). Además, la insulina produce

acumulación de grasa a nivel visceral, ya que estimula la adipogénesis y la lipogénesis e inhibe la lipólisis en los adipocitos (Kolb et al., 2018), con una probable interacción bidireccional entre la hiperinsulinemia y el exceso de peso (Azziz et al., 2005; Rosenfield y Ehrmann, 2016; Shang et al., 2020).

La evidencia de estudios familiares y de asociación sugiere que el SOP tiene una base genética importante, aunque los genes que predisponen al SOP aún no se han definido claramente (Naderpoor et al., 2015). La herencia variable podría estar relacionada con interacciones entre factores genéticos y epigenéticos, estos últimos inducidos por un ambiente materno-fetal adverso a nivel intrauterino en el SOP (Stener-Victorin y Deng, 2021).

2.1.2 Diagnóstico

El SOP fue descrito por primera vez por Stein y Leventhal en 1935 (Stein y Leventhal, 1935). Los criterios diagnósticos del SOP han ido evolucionando con el tiempo. En 1990 el National Institutes of Health (NIH) estableció el diagnóstico de SOP (Zawadzki et al., 1992), si las pacientes presentaban hiperandrogenismo clínico o bioquímico y oligoamenorrea, habiendo sido excluidos previamente otros trastornos, tales como, la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing y los tumores productores de andrógenos. Posteriormente en 2003, un grupo de expertos en Rotterdam añadieron a los previos el criterio ecográfico de morfología poliquística ovárica. Los criterios de Rotterdam son en la actualidad los más relevantes y utilizados para el diagnóstico de SOP (Rotterdam PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

Según los criterios de Rotterdam, un diagnóstico de SOP requiere el cumplimiento de al menos dos de los tres criterios siguientes (Tabla 1):

-Hiperandrogenismo: clínico si presenta una puntuación ≥ a 12 en la escala de Ferriman-Gallwey (Ferriman y Gallwey, 1961) o bioquímico si el nivel de testosterona total es ≥ 2.6 nmol/l.

-Disfunción menstrual: oligo-anovulación (ciclos menstruales superiores a 35 días y/o amenorrea mayor de 3 meses)

-Morfología poliquística ovárica: 12 o más folículos en uno o ambos ovarios de 2- 9 mm de diámetro y/o volumen ovárico aumentado (>10cm^3)

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SOP

Grupo de trabajo ESHRE/ASRM sobre SOP en Rotterdam
Criterios diagnósticos revisados de SOP 2003 (2 de 3)
1. Oligo- y/o anovulación
2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo
3. Ovarios poliquísticos
Exclusión de otras etiologías (hiperplasias suprarrenales congénitas, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing)

(**Fuente: Rotterdam PCOS Consensus Workshop Group, 2004)**

Además, según estos criterios se pueden distinguir cuatro fenotipos de SOP (Rotterdam PCOS Consensus Workshop Group, 2004):

1. Clásico: con hiperandrogenismo (H), trastornos de la ovulación (O) y morfología de ovario poliquístico detectado por ecografía (MPO) (H+O+MPO).

2. Clásico sin MPO: con hiperandrogenismo, trastornos de la ovulación, pero con una imagen ecográfica de ovario normal (H+O).

3. Ovulatorio: con hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico por ecografía, pero sin trastornos de ovulación (H+MPO).

4. No hiperandrogénico: con trastornos de la ovulación y morfología de ovario poliquístico, pero sin evidencia de hiperandrogenismo (O+MPO).

2.1.3 Clínica

El SOP es un trastorno endocrino heterogéneo que se define por una presentación clínica variable (Escobar-Morreale, 2018). Los diversos síntomas del SOP surgen después de la pubertad, principalmente en respuesta a una actividad androgénica elevada de origen ovárico (Rosenfield y Ehrmann, 2016). Asimismo, en respuesta a la insulina, los ovarios de las mujeres con SOP producen niveles especialmente altos de andrógenos, mientras que los tejidos periféricos demuestran resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia resultante aumenta aún más la producción de andrógenos, lo que contribuye a la obesidad en las mujeres, lo que aumenta aún más los niveles de andrógenos a través del tejido adiposo (Diamanti-Kandarakis y Dunaif, 2012).

Las manifestaciones clínicas más destacables son (Azziz et al., 2004; Boomsma et al., 2006; Ehrmann et al., 2006; Hardiman et al., 2003; Jones et al., 2008; Lobo et al., 1983; Setji et al., 2006; Vgontzas et al., 2001;):

-Trastornos menstruales e infertilidad: debido a oligo-anovulación.

-Hiperandrogenismo: trastornos de la piel, como el hirsutismo y el acné, y en menor grado, la alopecia androgénica.

-Mayor riesgo de complicaciones obstétricas: riesgo de aborto, parto prematuro, diabetes gestacional y trastornos hipertensivos.

-Resistencia a la insulina y sus afecciones asociadas, como el síndrome metabólico y la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

-Diabetes mellitus tipo II.

-Obesidad: IMC $\geq$ 30.

-Dislipemia: concentraciones más altas de triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y concentraciones más bajas de lipoproteína de alta densidad (HDL).

-Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

-Enfermedad cardiovascular.

-Cáncer de endometrio: debido principalmente a la anovulación crónica y la obesidad.

-Trastornos del estado de ánimo: depresión, ansiedad, imagen corporal negativa, baja autoestima y disfunción psicosexual.

2.1.4 Tratamiento

El tratamiento actual del SOP se basa en los siguientes principios (Azziz et al., 2009; Conway et al., 2014; Escobar-Morreale, 2018; Radosh, 2009):

1. No hay medicamentos aprobados específicamente para el SOP.

2. El tratamiento debe ser individualizado ya que no existe una terapia universal para el SOP.

3. El tratamiento está orientado a mejorar la sintomatología y reducir las comorbilidades.

4. La modificación del estilo de vida es el pilar fundamental y el primer escalón de tratamiento. Fundamentalmente la disminución del índice de masa corporal (IMC).

5. Aparte de las recomendaciones de estilo de vida, es posible que los pacientes con síntomas leves no requieran ninguna intervención.

6. Los objetivos del tratamiento farmacológico deben considerar el exceso de andrógenos, la oligo-anovulación y la resistencia a la insulina.

7. El tratamiento debe ser crónico y dinámico, y adaptarse a las circunstancias cambiantes, las necesidades personales y las expectativas de cada paciente a nivel individual.

2.1.5 SOP y nutrición

Como hemos comentado previamente la etiología del SOP es compleja y multifactorial. Sin embargo, hay mucha evidencia que sugiere que el tejido adiposo juega un papel importante tanto en el desarrollo como en el mantenimiento del SOP (Naderpoor et al., 2015). La asociación del SOP con la obesidad no es universal pero aproximadamente la mitad de las mujeres que padecen este síndrome tienen sobrepeso o son obesas (Glueck y Goldenberg, 2019).

Existe una fuerte correlación entre la adiposidad y la gravedad de los síntomas en las pacientes con SOP. Esta relación está respaldada por la significativa mejoría clínica observada en respuesta a la pérdida de peso en estas mujeres (Naderpoor et al., 2015). La evidencia muestra, que las mujeres con SOP, en general, presentan una dieta de peor calidad y realizan menor actividad física en comparación con aquellas que no lo padecen (Kazemi et al., 2022). Además, la literatura señala que una mayor ingesta de grasas se relaciona con una sensibilidad a la insulina alterada, pero esta asociación podría deberse directamente a la obesidad (Riccardi y Riveselle, 2000; Vessby, 2003). Por todo ello, la intervención y modificación del estilo de vida debería ser el primer escalón de tratamiento en todas las pacientes con SOP. Se ha demostrado que la implementación de una dieta saludable y la adopción de un estilo de vida activo por parte de las mujeres con SOP, conlleva una reducción de peso corporal y una disminución de los niveles de andrógenos y de la resistencia a la insulina, por lo que se mejoran los resultados metabólicos, reproductivos, psicológicos y el perfil cardiovascular (Harrison et al., 201; Kazemi et al., 2018, 2019; Lim et al., 2019).

En relación a la dieta, aún no se ha determinado de forma definitiva cuál sería el mejor enfoque para el manejo nutricional de las pacientes con SOP (Marsh y Brand-Miller,

2005). Esto se debe a la falta de evidencia suficiente para respaldar la recomendación de una dieta específica que proporcione los mejores resultados (Teede et al., 2023). Por lo tanto, se concluye que la pérdida de peso mejora los síntomas y la gravedad del SOP, independientemente de la composición de la dieta (Cowan et al., 2023; Moran et al., 2013, 2020). Además, antes de implementar una dieta, es importante tener en cuenta las necesidades calóricas del individuo debido a que los requerimientos calóricos aumentan en mujeres con mayor masa corporal y en relación con su nivel de actividad. El déficit energético se puede lograr limitando la ingesta de nutrientes o aumentando el gasto calórico, siendo la combinación de ambos el mejor enfoque.

Obviamente, el tratamiento farmacológico debe considerarse como un complemento al control del estilo de vida, y únicamente, cuando se haya demostrado que este último no es suficiente para controlar los síntomas y signos de la enfermedad. Finalmente, en mujeres muy obesas en las que el estilo de vida junto con el tratamiento farmacológico haya fracasado, se debe contemplar la cirugía bariátrica como una opción terapéutica adicional, ya que implica una pérdida de peso permanente (Teede et al., 2023).

En conclusión, resulta crucial realizar una intervención temprana en el estilo de vida al momento de diagnosticar el SOP, con el fin de abordar los factores modificables que podrían prevenir o reducir el aumento de peso y las posibles complicaciones de salud relacionadas (Awoke et al., 2021). Las recomendaciones deben centrarse en satisfacer las necesidades diarias de ingesta energética y garantizar un adecuado consumo de nutrientes para lograr y mantener una salud óptima, un peso corporal saludable y prevenir el aumento de peso a largo plazo.

2.1.6 Heredabilidad del SOP

La prevalencia de SOP en madres y hermanas de mujeres con SOP es del 20-40%, considerablemente mayor que la observada en la población general, lo cual se ha interpretado como un apoyo a una base genética potencial para este síndrome (Kahsar-Miller et al., 2001; Legro et al., 1998). De hecho, el SOP materno es un factor de riesgo de padecer SOP en sus hijas (Sir-Petermann et al., 2009).

En la actualidad, la etiología del SOP no se conoce con exactitud, ya que además de la importancia de los factores genéticos, cada vez hay más pruebas que sugieren que la exposición prenatal a andrógenos es un factor importante (Abbott et al., 2002, 2005; Homburg, 2009). Este ambiente intrauterino hiperandrogénico puede programar los genes relacionados con la esteroidogénesis ovárica, el metabolismo de la insulina, la secreción de gonadotropinas y el desarrollo del folículo ovárico, lo que resulta en un mayor riesgo de SOP en la vida adulta (Filippou y Homburg, 2017). Por otro lado, la exposición a sustancias químicas disruptoras endocrinas que imitan las hormonas endógenas también puede comprometer la programación fetal, conduciendo al SOP u otros efectos adversos para la salud, incluida la posible transmisión transgeneracional (Barrett y Sobolewski, 2014; Rutkowska y Diamanti-Kandarakis, 2016).

Las alteraciones metabólicas y endocrinas observadas en el SOP interactúan de manera compleja y tienen sus raíces en el desarrollo temprano. La exposición fetal a altos niveles de testosterona durante una ventana temprana y crítica del desarrollo embrionario sesga el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HHG) hacia una mayor producción de testosterona que continúa durante toda la vida posnatal (Abbott et al., 2002, 2019; Filippou y Homburg, 2017; Walters et al., 2018). Las estructuras genitourinarias, el sistema endocrino y las características del sistema nervioso se desarrollan en respuesta a niveles sexualmente dimórficos de testosterona, y los fetos masculinos están sujetos a niveles sustancialmente más altos de testosterona que los fetos femeninos. Cuando los embriones femeninos en desarrollo están expuestos a niveles relativamente altos de testosterona, como en las mujeres que desarrollan SOP, muchos aspectos de la actividad del eje HHG se ven afectados.

Los estudios de investigación experimental en animales han demostrado que la exposición fetal a un exceso de andrógenos puede inducir un fenotipo similar al SOP en la vida adulta (Abbott et al., 2002; Franks, 2012; Ramezani-Tehrani et al., 2014). Además, el fenotipo del SOP puede diferir según el momento del inicio de la androgenización (Abbott et al., 2005). Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que la etiología del SOP puede incluir una exposición excesiva a los andrógenos a nivel prenatal. Asimismo, las observaciones clínicas también apoyan un posible origen fetal del SOP, ya que las mujeres con trastornos por exceso de andrógenos fetales, tales como la hiperplasia suprarrenal congénita o los tumores virilizantes suprarrenales congénitos, tienen una

mayor incidencia de SOP durante la edad adulta, a pesar de la normalización del exceso de andrógenos con el tratamiento o la extirpación del tumor después del nacimiento (Merke y Cutler, 2001.; Stikkelbroeck et al., 2003a, 2003b).

Varios estudios observacionales en humanos han mostrado una asociación entre el ambiente hormonal fetal y el desarrollo posterior del SOP (Cresswell et al., 1997; Davies et al., 2012; Ibáñez et al., 1998; Melo et al., 2010; Michelmore et al., 2001; Pandolfi et al., 2008). Dado que la medición de los niveles de testosterona fetal en humanos no es del todo factible, demostrar la exposición a andrógenos en el útero utilizando un biomarcador neonatal confiable, como la distancia anogenital, podría proporcionar evidencia del origen fetal del síndrome de ovario poliquístico y potencialmente identificar a las niñas en riesgo.

2.2 DISTANCIA ANOGENITAL

La distancia anogenital (DAG) es una medida clínica, no invasiva y fácilmente medible, definida como la distancia desde el ano hasta los genitales externos. La DAG es un atributo sexualmente dimórfico en los mamíferos placentarios, siendo casi el doble en machos que en hembras tanto en la infancia como a lo largo de la vida (Greenham y Greenham, 1977; Kurzrock et al., 2000). La diferencia entre machos y hembras en la DAG implica que está bajo influencia hormonal (Callegari et al., 1987) y se considera un marcador del ambiente hormonal intrauterino.

Durante décadas, los toxicólogos reproductivos han empleado la DAG como un marcador para evaluar la normalidad del desarrollo reproductivo fetal en roedores machos (Schwartz et al., 2019). Además, esta medida es utilizada por los técnicos para determinar el sexo de los animales de laboratorio al nacer. En estudios con roedores, se ha descubierto que la exposición a un ambiente androgénico durante un período ventana es esencial para el desarrollo posterior de los órganos reproductivos masculinos, incluyendo su tamaño y función en la edad adulta (Welsh et al., 2008). Este fenómeno ha demostrado estar correlacionado con la DAG. Por el contrario, niveles disminuidos de testosterona a nivel prenatal pueden provocar disgenesias o alteraciones en el desarrollo de los genitales (Van den Driesche et al., 2012).

Estudios en modelos animales han demostrado que la DAG al nacer refleja la exposición hormonal durante la vida prenatal y predice la DAG en la vida adulta, siendo un biomarcador sensible de la acción de los andrógenos prenatales (Dean et al., 2012; Wolf et al, 2002). Por lo tanto, un mayor contenido de andrógenos da como resultado una DAG más alargada, mientras que una mayor exposición a estrógenos o a compuestos con actividad antiandrogénica se asocia con una DAG acortada (Dean y Sharpe, 2013; Hotchkiss et al., 2007; Schwartz et al., 2019).

Al igual que en los roedores, en los seres humanos, los varones tienen una DAG más larga (alrededor del doble) que las hembras al nacer, durante la infancia y en la edad adulta (Dean y Sharpe, 2013; Fischer et al., 2020; Freire et al., 2018; Priskhorn et al., 2018; Thankamony et al., 2009). La DAG es un marcador de exposición hormonal a nivel intrauterino que puede medirse desde el nacimiento, y se considera un indicador de la exposición hormonal intrauterina, y se ha visto que además se correlaciona con la fertilidad y la salud reproductiva en la edad adulta (Adibi et al., 2015). En consecuencia, la DAG se establece como un parámetro antropométrico útil para la valoración del desarrollo y la función genital tanto en modelos animales como en humanos.

Además, los estudios en humanos, también han evidenciado que la DAG es un biomarcador del entorno androgénico durante el desarrollo del sistema reproductivo (Dean y Sharpe, 2013; Jain y Singal, 2013), así como de la exposición prenatal a disruptores endocrinos (Bornehag et al., 2015; Swan et al., 2005, 2015). Por ello la DAG, se ha utilizado como una herramienta importante para investigar la exposición a compuestos disruptores endocrinos en recién nacidos y en personas con trastornos reproductivos masculinos.

En roedores, la DAG se mide desde el ano hasta la base posterior del tubérculo genital (Gallavan et al., 1999). A diferencia de los roedores, en los humanos, los genitales externos están bien desarrollados al nacer, por lo que en la mujer la distancia anogenital consta de dos medidas (Figura 1):

- DAG ano-clítoris (DAG_{AC}): desde la superficie clitoroidea superior hasta el rafe superior del ano.

- DAG ano-horquilla vulvar (DAG_{AH}): desde la horquilla vulvar hasta el rafe superior del ano.

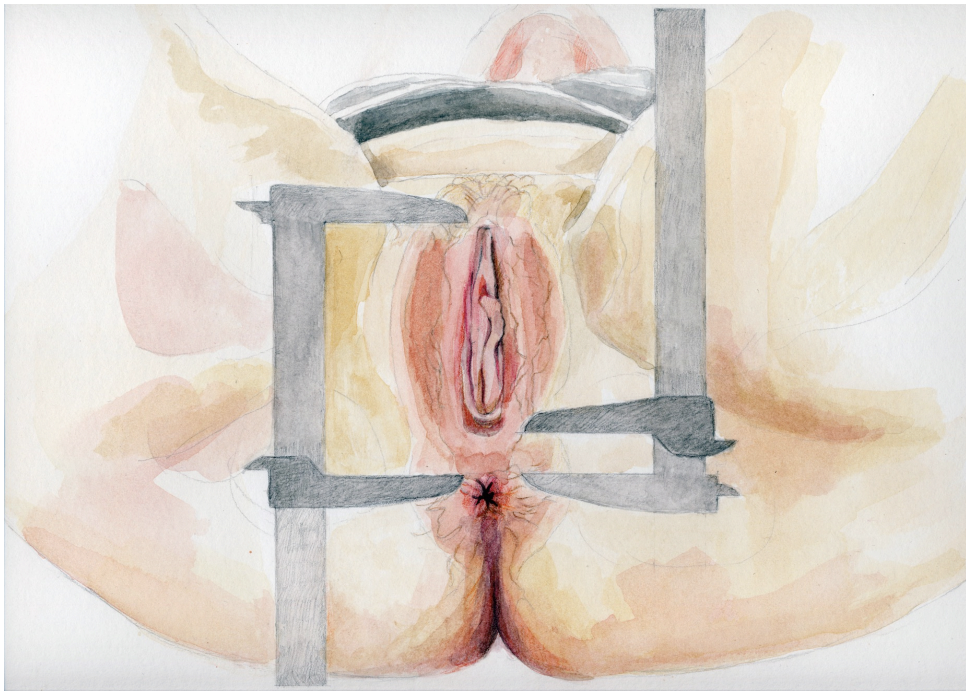

FIGURA 1. Técnica de realización de la medición de la distancia anogenital:
-La medición de la izquierda en la figura corresponde con la DAG_{AC}: DAG desde el rafe superior del ano hasta la superficie anterior del clítoris.
-La medición de la derecha a la DAG_{AH}: DAG desde el rafe superior del ano hasta la horquilla vulvar.

(Fuente: Mendiola et al., 2016)

2.2.1 DAG y SOP

Como hemos comentado anteriormente, existe evidencia considerable en modelos humanos y animales que respaldan la DAG como un biomarcador sensible de la acción de los andrógenos prenatales y un reflejo de la salud reproductiva (McIntyre et al., 2001; Thankamony et al., 2016; Wolf et al., 2004). Los estudios clínicos han mostrado

asociaciones entre un ambiente hiperandrogénico intrauterino (p. ej., hiperplasia suprarrenal congénita) y una DAG más prolongada en las niñas (Callegari et al., 1987).

El exceso de andrógenos es una característica clave del SOP, estando presente en alrededor del 70% de las mujeres diagnosticadas (Conway et al., 2014). El aumento de la acción de los andrógenos durante el embarazo en el SOP podría afectar la programación del feto en desarrollo (Dumesic et al., 2007). En las mujeres con SOP se ha observado una actividad alterada en el tejido placentario (Maliqueo et al., 2013), lo que contribuiría a un ambiente uterino hiperandrogénico en el SOP. Cada vez hay más pruebas de que las mujeres con SOP exponen a sus fetos a un entorno hiperandrogénico en el útero (Falbo et al., 2010; Sir-Petermann et al., 2002). Por lo que presumimos que un entorno androgénico prenatal que resulte en una DAG relativamente más prolongada se asociará con la presencia de SOP.

Barrett y colaboradores, informaron que las hijas recién nacidas de mujeres con SOP tenían una DAG más prolongada en comparación con las hijas de mujeres sin SOP (Barrett et al., 2018). Sánchez-Ferrer y colaboradores y, Wu y colaboradores, han mostrado que la presencia de SOP se asocia con mediciones de DAG alargadas en mujeres mediterráneas y chinas respectivamente (Sánchez-Ferrer et al., 2017a; Wu et al., 2017). En conclusión, las pacientes con SOP tienen una DAG más prolongada en comparación con los controles, lo que sugiere que el ambiente hormonal intrauterino durante la vida fetal puede desempeñar un papel importante en el desarrollo del SOP e indica que podría tener un origen prenatal.

En la actualidad, el diagnóstico de SOP sigue siendo un desafío clínico, por lo que la DAG podría no solo predecir la presencia de SOP, sino también identificar los casos con peor pronóstico, lo que permitiría mejorar el diagnóstico y facilitar el inicio temprano de un tratamiento adecuado en estas mujeres.

2.2.2 DAG y función reproductiva

En mujeres adultas, diversos estudios han evidenciado asociaciones significativas entre la función reproductiva y la longitud de la DAG (Mendiola et al., 2012; Mira-Escolano et al., 2014a, 2014b; Barrett et al., 2015). Una DAG alargada se ha relacionado con un mayor número de folículos ováricos (Mendiola et al., 2012) y con niveles más altos de testosterona (Mira-Escolano et al., 2014a). Asimismo, una DAG más alargada en mujeres jóvenes se asocia con irregularidades en el ciclo menstrual en sus madres (Mira-Escolano et al., 2014b). Además, se ha mostrado que la DAG es estable durante todo el ciclo menstrual de la mujer (Barrett et al., 2015) y parece ser estable en la primera infancia tanto para hombres como para mujeres (Thankamony et al., 2009).

Estos hallazgos sugieren que la DAG puede tener la capacidad de predecir el desarrollo reproductivo normal en las mujeres y podría ser una herramienta clínica útil para evaluar la función ovárica, la fertilidad y la salud reproductiva en general.

2.2.3 DAG y patología ginecológica

El interés en las mediciones de la DAG está aumentando debido a la creciente evidencia sobre sus posibles implicaciones clínicas. Diferentes patologías a nivel ginecológico han mostrado una relación significativa con la longitud de la DAG. Aunque la evaluación directa de los niveles de estrógenos o andrógenos podría reflejar mejor que la DAG el entorno hormonal prenatal, los niveles hormonales no se determinan de forma regular durante el embarazo. Dado que la DAG es un biomarcador que puede ser evaluado de manera sencilla y no invasiva a lo largo de la vida, puede ser una medida más fácil de obtener y, en consecuencia, una determinación más útil desde el período prenatal hasta la edad adulta (Gilboa et al., 2014).

Por ejemplo, la relación entre la endometriosis y la DAG ha sido objeto de interés en la investigación médica. Diversos estudios indican que las mujeres con endometriosis presentan una DAG acortada en comparación con aquellas que no padecen esta condición, lo que sugiere la posibilidad de niveles prenatales más bajos de testosterona o altos de

estrógenos en este trastorno (Crestani et al., 2020; Mendiola et al., 2016; Peters et al., 2020; Sánchez-Ferrer et al., 2017b). En segundo lugar, las mujeres con endometriosis demuestran un funcionamiento atípico del eje HHG (Cahill et al., 1995; Cahill y Hull, 2000; Stilley et al., 2012), lo que podría reflejar una programación prenatal influenciada por la exposición hormonal. En tercer lugar, se ha establecido que la exposición prenatal a sustancias químicas con actividad estrogénica y antiandrogénica predice el riesgo de desarrollar endometriosis (Missmer et al., 2004). Por consiguiente, parece existir una relación directa entre una mayor exposición prenatal a estrógenos, compuestos disruptores endocrinos antiandrogénicos u otros factores indeterminados, una DAG acortada y un mayor riesgo de desarrollar endometriosis (García-Peñarubia et al., 2020). Por lo tanto, la DAG puede ser considerada una herramienta clínica útil en la evaluación de la endometriosis (Sánchez-Ferrer et al., 2019). Además, un estudio reciente también ha encontrado una DAG significativamente acortada en mujeres con adenomiosis, por lo que la exposición prenatal a niveles reducidos de andrógenos puede aumentar el riesgo de desarrollar tanto endometriosis como adenomiosis (Liu et al., 2023). También, en pacientes con prolapso de órganos pélvicos se ha considerado que una DAG acortada puede ser un factor etiológico independiente de la disfunción del suelo pélvico (Sánchez-Ferrer et al., 2018). Por otro lado, se ha identificado una DAG significativamente mayor en el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), lo que refleja un posible origen intrauterino relacionado con el entorno hormonal reproductivo (Peters et al., 2020).

Todo ello nos indica como la DAG podría ser una herramienta clínica útil en el diagnóstico, manejo y pronóstico de diferentes patologías ginecológicas.

2.2.4 DAG y patología oncológica

La relación entre la DAG y el cáncer se basa en investigaciones que sugieren una posible asociación entre la longitud de la DAG y un mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer. Esta conexión se postula debido a la influencia de las hormonas sexuales en el desarrollo y la progresión de diferentes tumores.

Por ejemplo, en el varón, se ha evidenciado una relación entre la DAG y el cáncer de próstata (Castaño-Vinyals et al., 2012; Eisenberg, 2012; Maldonado-Cárceles et al., 2017; Marín-Martínez et al., 2023; Sahin et al., 2019; Sánchez-Rodríguez et al., 2018). El cáncer de próstata se trata de un tumor hormonodependiente que se basa en la testosterona para su desarrollo y crecimiento (Huggins y Bergenstal, 1952) y en el que la DAG se ha descrito como una herramienta diagnóstica válida. Se ha observado que la DAG se relaciona con la incidencia, gravedad y pronóstico de esta enfermedad (Oñate-Celdrán et al., 2019).

En las mujeres, el incremento observado en la incidencia de cáncer en las últimas décadas ha generado un creciente interés en investigar si determinadas sustancias químicas ambientales, especialmente aquellas con evidencia de ser hormonalmente activas, desempeñan un papel en el riesgo de cáncer de mama y otras neoplasias (Wan et al., 2022). La mayoría de los cánceres de mama y de endometrio, que son las neoplasias malignas femeninas más comunes, se consideran tumores dependientes de estrógenos. Los estrógenos desempeñan un papel clave en el desarrollo y función del tracto reproductivo femenino. No obstante, la exposición prolongada a estrógenos o a sustancias con propiedades estrogénicas puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de estas patologías (Vilela et al., 2018).

2.3 CÁNCER DE MAMA Y DAG

La mama es un órgano regulado por el sistema endocrino y su desarrollo durante la pubertad, el embarazo y la lactancia está mediado por una compleja red hormonal coordinada. Los estrógenos y las vías de señalización de los receptores estrogénicos (RE) desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la glándula mamaria y en el proceso de carcinogénesis mamaria, por lo que la presencia de RE es uno de los marcadores clínicos más importantes en los tumores de mama (Zhang et al., 2015).

El cáncer de mama es la neoplasia más prevalente en mujeres y representa la principal causa de mortalidad por cáncer entre la población femenina a nivel global. Su origen es multifactorial y está influenciado por factores genéticos, hormonales, ambientales y de

estilo de vida. La mayoría de los cánceres de mama son considerados como tumores hormonodependientes, lo que implica que la exposición prolongada a estrógenos o a sustancias con capacidad estrogénica es un factor de riesgo bien establecido para esta patología (Jensen y Jordan, 2003). Asimismo, se ha identificado una correlación positiva entre niveles elevados de estrógenos circulantes y el cáncer de mama, sugiriendo que desempeñan un papel promotor en la enfermedad (Rutkowska et al., 2016).

Además, la evidencia epidemiológica muestra que las propiedades estrogénicas de los compuestos disruptores endocrinos (CDE) pueden afectar el desarrollo o la progresión del cáncer de mama y, por lo tanto, tener consecuencias perjudiciales para la salud durante toda la vida, especialmente cuando la exposición ocurre durante las primeras etapas de la vida en humanos (Birnbaum y Fenton, 2003). De hecho, los CDE pueden estimular el proceso de carcinogénesis y aumentar significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama hormonodependiente (Tapia-Orozco et al., 2017). Actualmente, se han identificado aproximadamente 160 xenoestrógenos (CDE con actividad estrogénica), que podrían estar asociados con el desarrollo de cáncer de mama (Fucic et al., 2012).

Como hemos señalado previamente, la longitud de la DAG está influenciada por el ambiente hormonal intrauterino, específicamente por los niveles de andrógenos y estrógenos, lo que la convierte en un fiable biomarcador de dicho entorno hormonal prenatal. Dado que el cáncer de mama es una neoplasia hormonodependiente, y se ha observado una relación entre entornos prenatales con altos niveles de estrógenos y una reducción de la longitud de la DAG, ha surgido la teoría de que una DAG acortada podría estar vinculada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Esta hipótesis se postula debido a la influencia de las hormonas sexuales en el desarrollo mamario y en la longitud de la DAG durante la vida fetal y temprana. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la relación entre la DAG y el cáncer es un área de investigación en desarrollo, y se requiere más evidencia para comprender completamente esta asociación.

2.4 BIBLIOGRAFÍA

- Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? Hum Reprod Update. 2005;11(4):357–74. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmi013
- Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome-a hypothesis. J Endocrinol. 2002;174:1–5.
- Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome - Implications for pathophysiology and treatment. Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2019;14(2):131–43.
- Adibi JJ, Lee MK, Naimi AI, Barrett E, Nguyen RH, Sathyanarayana S, Zhao Y, Thiet MP, Redmon JB, Swan SH. Human Chorionic Gonadotropin Partially Mediates Phthalate Association With Male and Female Anogenital Distance. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Sep;100(9):E1216-24. doi: 10.1210/jc.2015-2370.
- Awoke MA, Earnest A, Joham AE, Hodge AM, Teede HJ, Brown WJ, et al. Weight gain and lifestyle factors in women with and without polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2021;37(1):129–41. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab239
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016;2(1):16057. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.57
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the

polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009;91(2):456–88. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035

- Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4650–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0628
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2745–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-032046
- Baillargeon J-P, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. Fertil Steril. 2007;88(4):886–93. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.055
- Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod. 1995;10(8):2107–11. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136243
- Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. Int J Epidemiol. 2002;31(6):1235–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/ije/31.6.1235
- Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. BMJ. 1990;301(6761):1111. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.301.6761.1111
- Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S, Abbott DH, Redmon JB, Nguyen RHN, Swan SH. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. J Dev Orig Health Dis. 2018

Jun;9(3):307-314. doi: 10.1017/S2040174417001118. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29310733; PMCID: PMC5997496.

- Barrett ES, Parlett LE, Swan SH. Stability of proposed biomarkers of prenatal androgen exposure over the menstrual cycle. J Dev Orig Health Dis. 2015;6(2):149–57. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1017/S2040174414000646
- Barrett ES, Sobolewski M. Polycystic ovary syndrome: do endocrine-disrupting chemicals play a role? Semin Reprod Med. 2014;32(3):166–76. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1371088
- Bertram CE, Hanson MA. Animal models and programming of the metabolic syndrome. Br Med Bull. 2001;60(1):103–21. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/bmb/60.1.103
- Birnbaum LS, Fenton SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. Environ Health Perspect. 2003;111(4):389–94. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1289/ehp.5686
- Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2006;12(6):673–83. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dml036
- Bornehag C-G, Carlstedt F, Jönsson BAG, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, et al. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. Environ Health Perspect . 2015;123(1):101–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408163
- Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. Hum Reprod Update. 2000;6(1):56–66. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humupd/6.1.56
- Cahill DJ, Wardle PG, Maile LA, Harlow CR, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction as a cause for endometriosis-associated and unexplained infertility. Hum

Reprod. 1995;10(12):3142–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a135876

- Callegari C, Everett S, Ross M, Brasel JA. Anogenital ratio: measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. J Pediatr. 1987;111(2):240–3. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80075-6
- Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(6):1897–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.6.5803
- Castaño-Vinyals G, Carrasco E, Lorente JA, Sabaté Y, Cirac-Claveras J, Pollán M, et al. Anogenital distance and the risk of prostate cancer: ANOGENITAL DISTANCE AND THE RISK OF PROSTATE CANCER. BJU Int. 2012;110(11 Pt B):E707-10. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11516.x
- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol. 2014;171(4):P1-29. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0253
- Cowan S, Lim S, Alycia C, Pirotta S, Thomson R, Gibson-Helm M, et al. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome - beyond diet and physical activity. BMC Endocr Disord. 2023;23(1):14. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12902-022-01208-y
- Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. Lancet. 1997;350(9085):1131–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(97)06062-5

- Crestani A, Arfi A, Ploteau S, Breban M, Boudy A-S, Bendifallah S, et al. Anogenital distance in adult women is a strong marker of endometriosis: results of a prospective study with laparoscopic and histological findings. Hum Reprod Open. 2020;2020(3):hoaa023. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa023
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. Circulation. 1996;94(12):3246–50. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.94.12.3246
- Davies MJ, March WA, Willson KJ, Giles LC, Moore VM. Birthweight and thinness at birth independently predict symptoms of polycystic ovary syndrome in adulthood. Hum Reprod. 2012;27(5):1475–80. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/des027
- Dean A, Sharpe RM. Clinical review: Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: relationship to male reproductive development and its disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):2230–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-4057
- Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats: Effect of foetal dihydrotestosterone exposure. Int J Androl. 2012;35(3):330–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01236.x
- Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The prevalence of polycystic ovary syndrome: A brief systematic review. J Hum Reprod Sci. 2020;13(4):261–71. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_95_18
- DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. Fertil Steril.

2005;83(5):1454–60. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.070

- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocr Rev. 2012;33(6):981–1030. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/er.2011-1034
- Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. Rev Endocr Metab Disord. 2007;8(2):127–41. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s11154-007-9046-0
- Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(1):48–53. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1329
- Eisenberg ML. Anogenital distance and the risk of prostate cancer: Editorial comment. BJU Int. 2012;110(11 Pt B):E711. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11524.x
- Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. Hum Reprod. 2005;20(7):1814–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh873
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(5):270–84. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2018.24
- Falbo A, Rocca M, Russo T, D'Ettore A, Tolino A, Zullo F, et al. Changes in androgens and insulin sensitivity indexes throughout pregnancy in women with

polycystic ovary syndrome (PCOS): relationships with adverse outcomes. J Ovarian Res. 2010;3(1):23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/1757-2215-3-23

- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab. 1961;21(11):1440–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440
- Ferriman D, Purdie AW. The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. Postgrad Med J. 1983;59(687):17–20. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.59.687.17
- Filippou P, Homburg R. Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? Hum Reprod Update. 2017;23(4):421–32. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmx013
- Fischer MB, Ljubicic ML, Hagen CP. Anogenital Distance in Healthy Infants: Method-,Age- and Sex-related Reference Ranges. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(9):2996–3004.
- Franks S. Animal models and the developmental origins of polycystic ovary syndrome: increasing evidence for the role of androgens in programming reproductive and metabolic dysfunction. Endocrinology. 2012;153(6):2536–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1366
- Freire C, Ocón-Hernández O, Dávila-Arias C, Pérez-Lobato R, Calvente I, Ramos R, et al. Anogenital distance and reproductive outcomes in 9- to 11-year-old boys: the INMA-Granada cohort study. Andrology. 2018;6(6):874–81. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/andr.12544
- Fucic A, Gamulin M, Ferencic Z. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. Environ Health. Vol. 11. S8. Published; 2012.

- Gallavan RH Jr, Holson JF, Stump DG, Knapp JF, Reynolds VL. Interpreting the toxicologic significance of alterations in anogenital distance: potential for confounding effects of progeny body weights. Reprod Toxicol. 1999;13(5):383–90. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0890-6238(99)00036-2
- García-Peñarrubia P, Ruiz-Alcaraz AJ, Martínez-Esparza M, Marín P, Machado-Linde F. Hypothetical roadmap towards endometriosis: prenatal endocrine-disrupting chemical pollutant exposure, anogenital distance, gut-genital microbiota and subclinical infections. Hum Reprod Update. 2020;26(2):214–46. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz044
- Gilboa Y, Kivilevitch Z, Oren M, Cohen YP, Katorza E, Achiron R. Anogenital distance in male and female fetuses at 20 to 35 weeks of gestation: centile charts and reference ranges: Anogenital distance in male and female fetuses at 20 to 35 weeks of gestation. Prenat Diagn. 2014;34(10):946–51. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/pd.4399
- Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science. 2004b;305(5691):1733–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1126/science.1095292
- Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2004a;15(4):183–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2004.03.002
- Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. Metabolism. 2019;92:108–20. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.002
- Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. Public Health Nutr. 2001;4(2B):611–24. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1079/phn2001145

- Greenham LW, Greenham V. Sexing mouse pups. Lab Anim. 1977;11(3):181–4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1258/002367777780936620
- Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. Lancet. 2003;361(9371):1810–2. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13409-5
- Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update. 2011;17(2):171–83. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq045
- Homburg R, Ray A, Bhide P, Gudi A, Shah A, Timms P, et al. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. Hum Reprod. 2013;28(4):1077–83. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det015
- Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2009;24(7):1548–55. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep049
- Hotchkiss AK, Lambright CS, Ostby JS, Parks-Saldutti L, Vandenbergh JG, Gray LE Jr. Prenatal testosterone exposure permanently masculinizes anogenital distance, nipple development, and reproductive tract morphology in female Sprague-Dawley rats. Toxicol Sci. 2007;96(2):335–45. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfm002
- Huggins C, Bergenstal DM. Inhibition of human mammary and prostatic cancers by adrenalectomy. Cancer Res. 1952;12(2):134–41.
- Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(10):3558–62. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.10.5205

- Jain VG, Singal AK. Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: a detailed genital anthropometric analysis in human newborns. Hum Reprod. 2013;28(9):2343–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det286
- Jedel E, Waern M, Gustafson D, Landén M, Eriksson E, Holm G, et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. Hum Reprod. 2010;25(2):450–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep384
- Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. Clin Cancer Res. 2003;9(6):1980–9.
- Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update. 2008;14(1):15–25. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmm030
- Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril. 2001;75(1):53–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01662-9
- Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. Am J Obstet Gynecol. 2002;187(5):1362–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1067/mob.2002.126650
- Kazemi M, Jarrett B, Brink HV, Lin A, Hoeger K, Spandorfer S, et al. Associations between diet quality and ovarian dysmorphology in premenopausal women are mediated by obesity and metabolic aberrations (OR36-03-19). Curr Dev Nutr. 2019;3(Suppl 1):nzz035.OR36-03-19. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/cdn/nzz035.OR36-03-19

- Kazemi M, Kim JY, Wan C, Xiong JD, Michalak J, Xavier IB, et al. Comparison of dietary and physical activity behaviors in women with and without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 39 471 women. Hum Reprod Update. 2022;28(6):910–55. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmac023
- Kazemi M, McBreairty LE, Chizen DR, Pierson RA, Chilibeck PD, Zello GA. A comparison of a pulse-based diet and the Therapeutic Lifestyle Changes diet in combination with exercise and health counselling on the cardio-metabolic risk profile in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. Nutrients. 2018;10(10). Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/nu10101387
- Kolb H, Stumvoll M, Kramer W, Kempf K, Martin S. Insulin translates unfavourable lifestyle into obesity. BMC Med. 2018;16(1):232. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12916-018-1225-1
- Krentz AJ, von Mühlen D, Barrett-Connor E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease. Menopause. 2007;14(2):284–92. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/GME.0b013e31802cc7ab
- Kurzrock EA, Jegatheesan P, Cunha GR, Baskin LS. Urethral development in the fetal rabbit and induction of hypospadias: A model for human development. J Urol. 2000;1786–92. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/00005392-200011000-00102
- Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(25):14956–60. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.25.14956

- Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. Am J Med. 2001;111(8):607–13. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00948-2
- Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD007506. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub4
- Liu X, Ding D, Shen M, Yan D, Guo S-W. Shorter anogenital distance in women with ovarian endometriomas and adenomyosis, but not uterine leiomyomas. Biomedicines. 2023;11(10). Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11102618
- Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1983;57(2):393–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jcem-57-2-393
- Maldonado-Cárceles AB, Sánchez-Rodríguez C, Vera-Porras EM, Árense-Gonzalo JJ, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, et al. Anogenital distance, a biomarker of prenatal androgen exposure is associated with prostate cancer severity: Anogenital distance and prostate cancer. Prostate. 2017;77(4):406–11. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/pros.23279
- Maliqueo M, Lara HE, Sánchez F, Echiburú B, Crisosto N. Sir-Petermann T. Placental steroidogenesis in pregnant women with polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;166:151–5.
- Marín-Martínez FM, Arense-Gonzalo JJ, Artes MA, Bobadilla Romero ER, García Porcel VJ, Alcon Cerro P, et al. Anogenital distance, a biomarker of fetal androgen

exposure and the risk of prostate cancer: A case-control study. Urologia. 2023;90(4):715–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1177/03915603231192736

- Marsh K, Brand-Miller J. The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? Br J Nutr. 2005;94(2):154–65. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1079/bjn20051475
- McIntyre BS, Barlow NJ, Foster PM. Androgen-mediated development in male rat offspring exposed to flutamide in utero: permanence and correlation of early postnatal changes in anogenital distance and nipple retention with malformations in androgen-dependent tissues. Toxicol Sci. 2001;62(2):236–49. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/62.2.236
- Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-E-Silva ACJS, Silva AAM, Cardoso VC, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. Hum Reprod. 2010;25(8):2124–31. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deq162
- Mendiola J, Roca M, Mínguez-Alarcón L, Mira-Escolano M-P, López-Espín JJ, Barrett ES, et al. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women: a cross-sectional study. Environ Health. 2012;11(1):90. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-11-90
- Mendiola J, Sánchez-Ferrer ML, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, et al. Endometriomas and deep infiltrating endometriosis in adulthood are strongly associated with anogenital distance, a biomarker for prenatal hormonal environment. Hum Reprod. 2016;31(10):2377–83. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew163

- Merke DP, Cutler GB Jr. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30(1):121–35. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8529(08)70022-7
- Michelmore K, Ong K, Mason S, Bennett S, Perry L, Vessey M, et al. Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(4):439–46. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01375.x
- Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Melgarejo M, Cutillas-Tolín A, Roca M, et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study. BJOG. 2014a;121(11):1359–64. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12627
- Mira-Escolano M-P, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Roca M, Cutillas-Tolín A, López-Espín JJ, et al. Anogenital distance of women in relation to their mother's gynaecological characteristics before or during pregnancy. Reprod Biomed Online.2014b;28(2):209–15. Disponible en: http: //dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.09.026
- Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. Fertil Steril. 2004;82(6):1501–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.04.065
- Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve: Update on assessing ovarian function. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(11):3361–73. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa513
- Moran LJ, Ko H, Misso M. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines [published correction appears in Hum Reprod Update. Hum Reprod Update. 2013;20(1).

- Moran LJ, Tassone EC, Boyle J, Brennan L, Harrison CL, Hirschberg AL, et al. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: Lifestyle management. Obes Rev. 2020;21(10):e13046. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/obr.13046
- Morgan M, Deoraj A, Felty Q, Roy D. Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. Mol Cell Endocrinol. 2017;457:89–102. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.003
- Naderpoor N, Shorakae S, Joham A, Boyle J, De Courten B, Teede HJ. Obesity and polycystic ovary syndrome. Minerva Endocrinol. 2015;40(1):37–51.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(6):2001–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.6.4886
- Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72(1):83–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jcem-72-1-83
- Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod. 2001;16(9):1995–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/16.9.1995
- Oñate-Celdrán J, Arense-Gonzalo JJ, Mendiola J, Samper-Mateo P, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, Torres-Roca M, Torres-Roca M, Molina-

Hernández O, Molina-Hernández O, Adoamnei E, Torres-Cantero AM. El cáncer de próstata está asociado con la distancia anogenital, un biomarcador del ambiente androgénico prenatal [Prostate cancer is associated with the anogenital distance, a biomarker of prenatal androgen milieu.]. Arch Esp Urol. 2019 Jan;72(1):9-15. Spanish. PMID: 30741648.

- Pandolfi C, Zugaro A, Lattanzio F, Necozione S, Barbonetti A, Colangeli MS, et al. Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical/clinical features of polycystic ovary syndrome. Metabolism. 2008;57(7):999–1004. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2008.02.018
- Peters HE, Laeven CHC, Trimbos CJMA, Van De Ven PM, Verhoeven MO, Schats R, et al. Anthropometric biomarkers for abnormal prenatal reproductive hormone exposure in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. Fertility & Sterility. 2020;114(6):1–8.
- Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5957–62. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030727
- Priskorn L, Petersen JH, Jørgensen N, Kyhl HB, Andersen MS, Main KM, et al. Anogenital distance as a phenotypic signature through infancy. Pediatr Res. 2018;83(3):573–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.287
- Radosh L. Drug treatments for polycystic ovary syndrome. Am Fam Physician. 2009;79(8):671–6.
- Ramezani Tehrani F, Noroozzadeh M, Zahediasl S, Piryaei A, Hashemi S, Azizi F. The time of prenatal androgen exposure affects development of polycystic ovary

syndrome-like phenotype in adulthood in female rats. Int J Endocrinol Metab. 2014 Apr 1;12(2):e16502. doi: 10.5812/ijem.16502. PMID: 24910644; PMCID: PMC4030220.

- Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome--the optimal diet. Br J Nutr. 2000;83 Suppl 1:S143-8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1017/s0007114500001082
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. Endocr Rev . 2016;37(5):467–520. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/er.2015-1104
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh098
- Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. Fertil Steril. 2016;106(4):948–58. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.031
- Rutkowska AZ, Szybiak A, Serkies K, Rachoń D. Endocrine disrupting chemicals as potential risk factor for estrogen-dependent cancers. Pol Arch Med Wewn. 2016;126(7–8):562–70. Disponible en: http://dx.doi.org/10.20452/pamw.3481
- Sahin A, Kutluhan MA, Toprak T, Vural Y, Ürkmez A, Akan S, et al. Assesment of anogenital distance as a marker in diagnosis of prostate cancer. Arch Ital Urol Androl. 2019;91(3). Disponible en: http://dx.doi.org/10.4081/aiua.2019.3.163
- Sánchez-Ferrer ML, Jiménez-Velázquez R, Mendiola J, Prieto-Sánchez MT, Cánovas-López L, Carmona-Barnosi A, et al. Accuracy of anogenital distance and

anti-Müllerian hormone in the diagnosis of endometriosis without surgery. Int J Gynaecol Obstet. 2019;144(1):90–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12691

- Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, Carmona-Barnosi A, Prieto-Sánchez MT, et al. Presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult Mediterranean women. Hum Reprod. 2017a;32(11):2315–23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex274
- Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Corbalán-Biyang S, Hernández-Peñalver AI, et al. Investigation of anogenital distance as a diagnostic tool in endometriosis. Reprod Biomed Online. 2017b;34(4):375–82. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.002
- Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Moya-Jiménez C, Mendiola J, García-Hernández CM, Carmona-Barnosi A, et al. Anogenital distance and perineal measurements of the Pelvic Organ Prolapse (POP) quantification system. J Vis Exp. 2018;(139). Disponible en: http://dx.doi.org/10.3791/57912
- Sánchez-Rodríguez C, Oñate-Celdrán J, García-Escudero D. Relación entre distancia anogenital y pronóstico del cáncer de próstata (Relationship between anogenital distance and prognosis of prostate cáncer). Arch Esp Urol. 2018;71(7):575–82.
- Schwartz CL, Christiansen S, Vinggaard AM, Axelstad M, Hass U, Svingen T. Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders. Arch Toxicol. 2019;93(2):253–72. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00204-018-2350-5
- Scsukova S, Rollerova E, Bujnakova Mlynarcikova A. Impact of endocrine disrupting chemicals on onset and development of female reproductive disorders and hormone-

related cancer. Reprod Biol. 2016;16(4):243–54. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.repbio.2016.09.001

- Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(5):1741–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2774
- Shang Y, Zhou H, Hu M, Feng H. Effect of diet on insulin resistance in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(10):3346–60. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa425
- Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburú B, Maliqueo M, Ladrón de Guevara A, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):1923–30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2836
- Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara HE, Pérez-Bravo F, Recabarren SE. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. Hum Reprod. 2002;17(10):2573–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.10.2573
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29(2):181–91. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(15)30642-6
- Stener-Victorin E, Deng Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome - challenges and opportunities for treatment. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(9):521–33. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00517-x
- Stener-Victorin E, Holm G, Labrie F, Nilsson L, Janson PO, Ohlsson C. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? J Clin

Endocrinol Metab. 2010;95(2):810–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1908

- Stikkelbroeck NMML, Beerendonk CCM, Willemsen WNP, Schreuders-Bais CA, Feitz WFJ, Rieu PNMA, et al. The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2003a;16(5):289–96. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s1083-3188(03)00155-4
- Stikkelbroeck NMML, Hermus ARMM, Braat DDM, Otten BJ. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Obstet Gynecol Surv. 2003b;58(4):275–84. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/01.OGX.0000062966.93819.5B
- Stilley JAW, Birt JA, Sharpe-Timms KL. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. Cell Tissue Res. 2012;349(3):849–62. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00441-011-1309-0
- Swan SH, Main KM, Liu F. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure [published correction appears in Environ Health Perspect. Environ Health Perspect. 2005;113(9):1056–61.
- Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. Hum Reprod. 2015;30(4):963–72. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu363
- Tal R, Seifer DB, Khanimov M, Malter HE, Grazi RV, Leader B. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology

outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(1):59.e1-8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.02.026

- Tapia-Orozco N, Santiago-Toledo G, Barrón V, Espinosa-García AM, García-García JA, García-Arrazola R. Environmental epigenomics: Current approaches to assess epigenetic effects of endocrine disrupting compounds (EDC's) on human health. Environ Toxicol Pharmacol. 2017;51:94–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.004
- Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2023;120(4):767–93. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.07.025
- Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. Environ Health Perspect. 2009;117(11):1786–90. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0900881
- Thankamony A, Pasterski V, Ong KK, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. Andrology. 2016;4(4):616–25. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/andr.12156
- van den Driesche S, Kolovos P, Platts S, Drake AJ, Sharpe RM. Inter-relationship between testicular dysgenesis and Leydig cell function in the masculinization programming window in the rat. PLoS One. 2012;7(1):e30111. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0030111
- Vessby B. Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. Curr Opin Lipidol. 2003;14(1):15–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/00041433-200302000-00004

- Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):517–20. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.2.7185
- Vilela CLS, Bassin JP, Peixoto RS. Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. Environ Pollut. 2018;235:546–59. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.098
- Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New perspectives on the pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine origins. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(12):841–52. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.005
- Wan MLY, Co VA, El-Nezami H. Endocrine disrupting chemicals and breast cancer: a systematic review of epidemiological studies. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;62(24):6549–76. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2021.1903382
- Welsh M, Saunders PTK, Fisken M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. J Clin Invest. 2008;118(4):1479–90. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1172/JCI34241
- Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;52(5):595–600. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01000.x

- Wolf CJ, Hotchkiss A, Ostby JS, LeBlanc GA, Gray LE Jr. Effects of prenatal testosterone propionate on the sexual development of male and female rats: a dose-response study. Toxicol Sci. 2002;65(1):71–86. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/65.1.71
- Wolf CJ, LeBlanc GA, Gray LE Jr. Interactive effects of vinclozolin and testosterone propionate on pregnancy and sexual differentiation of the male and female SD rat. Toxicol Sci. 2004;78(1):135–43. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfh018
- Wu Y, Zhong G, Chen S, Zheng C, Liao D, Xie M. Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure. Hum Reprod. 2017;1–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex042
- Zawadzki JK, Dunaif A, Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publicationes; 1992. p. 377–84.
- Zhang XL, Wang HS, Liu N, Ge LC. Bisphenol A stimulates the epithelial mesenchymal transition of estrogen negative breast cancer cells via FOXA1 signals. Arch Biochem Biophys. 2015;585:10–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2015.09.006

3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La presente tesis doctoral ha sido estructurada mediante tres capítulos que profundizan sobre los determinantes de la salud reproductiva en la mujer. El bienestar ginecológico está intrínsecamente influenciado por una compleja interacción de múltiples variables que influyen en su desarrollo y evolución. Elementos genéticos, hormonales, ambientales y relacionados con el estilo de vida desempeñan un papel fundamental en la salud femenina. Además, la investigación más reciente, ha puesto de manifiesto la importancia fundamental de la exposición prenatal en el desarrollo posterior de diversas enfermedades. Debido a todo esto, es esencial profundizar en la comprensión de estos factores para diseñar intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas eficaces, así como para mejorar la atención integral de la salud de las mujeres. Por lo tanto, tras la introducción general, paso a exponer las hipótesis y objetivos específicos de cada uno de los capítulos a desarrollar.

4. HIPÓTESIS

1. Las mujeres con SOP tienen un patrón de ingesta de grasas diferente al de las mujeres sin SOP.

2. Existe una asociación significativa entre la DAG y los niveles de hormonas reproductivas femeninas en mujeres jóvenes en edad fértil.

3. Las pacientes con cáncer de mama tienen una DAG acortada en comparación con mujeres que no lo padecen.

5. OBJETIVOS

1. Analizar la asociación entre la ingesta de grasas en las pacientes con SOP con respecto a un grupo control y explorar si existen diferentes pautas alimentarias en los distintos fenotipos del SOP.

2. Analizar la relación entre la DAG (DAG_{AC} y DAG_{AH}) y los niveles de diferentes hormonas reproductivas en mujeres jóvenes.

3. Evaluar la asociación entre la DAG y la presencia o no de cáncer de mama, y examinar si la DAG se relaciona con las diferentes características del tumor, como el subtipo, grado histológico o agresividad.

6. CAPÍTULO 1: PATRÓN DE INGESTA DE GRASAS EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

6.1 INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más común entre las mujeres en edad reproductiva (Azziz et al., 2004), presentando una etiología multifactorial que incluye factores genéticos, ambientales y del estilo de vida (Del Castillo-Tirado et al., 2014). La prevalencia global del SOP siguiendo los criterios de diagnóstico de Rotterdam es del 10% (Bozdag et al., 2016). Aproximadamente el 50% de las mujeres con SOP tienen sobrepeso u obesidad (Hoeger, 2007).

La etiología más probable del SOP es el hiperandrogenismo ovárico funcional causado por la desregulación de la esteroidogénesis que sensibiliza la producción de andrógenos ováricos a la hormona luteinizante (LH), presente en el 90% de los casos (Rosenfield y Ehrmann, 2016). La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria desempeñan un papel central en la patogénesis del eje hipofisario-ovárico (Anagnostis et al., 2018; Doi, 2008; Einarsson et al., 2017; Goodman et al., 2015a). Las anomalías neuroendocrinas parecen desempeñar un papel importante en la fisiopatología del SOP con un aumento en la frecuencia de los pulsos de GnRH, con pulsos más cortos que promueven la LH, lo que resulta en una disminución de la FSH (Blank et al., 2006, 2007; Caldwell et al., 2017; Chaudhari et al., 2018; Moore y Campbell, 2017).

Independientemente del índice de masa corporal (IMC), dada la resistencia a la insulina, todas las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes tipo II y síndrome metabólico (Glintborg et al., 2018). Sin embargo, la obesidad en el SOP empeoró significativamente todos los resultados metabólicos y reproductivos.

La obesidad es actualmente un importante problema de salud a nivel internacional, siendo cada vez más común entre mujeres jóvenes y presentando un gran impacto en la salud reproductiva, metabólica y psicológica (Barber et al., 2006). No obstante, la obesidad no es una condición necesaria ni suficiente para desarrollar el fenotipo del SOP. Además, la relación entre la obesidad y el SOP no es universal, ya que varía según factores

geográficos, culturales y étnicos (Ding et al., 2017). Muchas mujeres con sobrepeso u obesidad presentan irregularidad menstrual, disminución de la fertilidad o hirsutismo sin cumplir los criterios diagnósticos del SOP. Sin embargo, la patogénesis y el tratamiento de estas pacientes es similar al de las mujeres con SOP. La obesidad en el SOP aumenta la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, lo que a su vez aumenta la adipogénesis y disminuye la lipólisis. Asimismo, la obesidad sensibiliza las células tecales a la estimulación de la LH y amplifica el hiperandrogenismo ovárico funcional al regular positivamente la producción de andrógenos ováricos. También, la obesidad aumenta las adipocinas inflamatorias que, a su vez, promueven la hiperinsulinemia, lo que aumenta la obesidad y genera un círculo vicioso de retroalimentación. Además, la hiperinsulinemia compensatoria asociada a la obesidad se asocia con la anovulación en el síndrome de ovario poliquístico (Rosenfield y Ehrmann, 2016).

Dentro de las mujeres con SOP, aquellas que padecen sobrepeso u obesidad, manifiestan una mayor disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), así como un aumento de la testosterona y del índice de andrógenos libres presentando un mayor grado de hirsutismo. Igualmente, exhiben niveles más elevados de glucosa en ayunas y una mayor resistencia a la insulina (Lim et al., 2013). La aromatización periférica de andrógenos a estrógenos se suma al estado relativamente alto de estrógenos, lo que podría aumentar el riesgo a largo plazo de ciertos cánceres y exacerbar las anomalías endocrinas observadas en pacientes con SOP. Las mujeres con este síndrome no solo tienen una mayor propensión a la obesidad, sino que también tienen muchas más posibilidades de tener altos índices de adiposidad visceral, estrechamente relacionados con la resistencia a la insulina (Durmus et al., 2017). En general, la presencia de tejido adiposo visceral aumenta el riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares en el SOP (Cascella et al., 2008; Jena et al., 2018; Tripathy et al., 2017). Asimismo, la bibliografía indica que una mayor ingesta de grasas se asocia con una sensibilidad a la insulina alterada, pero esta relación podría deberse principalmente a la obesidad (Riccardi y Riveselle, 2000; Vessby, 2003).

Las mujeres obesas con SOP presentan un fenotipo más grave, con mayores complicaciones tanto a nivel metabólico como reproductivo, siendo la pérdida de peso la mejor terapia (Baillargeon y Nestler, 2006). No obstante, el enfoque dietético óptimo para el tratamiento de estas pacientes aún está por definirse (Marsh y Brand-Miller, 2005). La

evidencia respalda, que las mujeres con SOP tienen en general una dieta de peor calidad, con una ingesta nutricional más deficiente y realizan una menor actividad física en comparación con aquellas mujeres que no lo padecen (Kazemi et al., 2022). Por lo cual, la intervención en el estilo de vida debería ser la primera línea en el tratamiento del SOP. Se ha demostrado que la adherencia a una dieta saludable y un estilo de vida activo en mujeres con diagnóstico de SOP da como resultado una pérdida de peso y una reducción simultánea de la resistencia a la insulina y los andrógenos circulantes, mejorando el perfil cardiovascular y los resultados metabólicos, reproductivos y psicológicos (Harrison et al., 2011; Kazemi et al., 2018, 2019; Lim et al., 2019). Por consiguiente, debido a su alto contenido calórico, resulta de gran interés examinar el patrón de consumo de grasas en las mujeres con SOP en relación con su estado nutricional, además de analizar la posible relación entre la ingesta de grasas y el desarrollo del SOP.

Uno de los primeros estudios en explorar este tema, the Nurses' Health Study II cohort (Chavarro et al., 2007a), no encontró asociación entre la ingesta de ácidos grasos y el riesgo de infertilidad ovulatoria. Sin embargo, se observó que la ingesta de ácidos grasos *trans* (AGT) podía aumentar el riesgo de infertilidad ovulatoria, cuando se reemplazaba el 2% de la energía procedente de los hidratos de carbono por la ingesta equivalente de AGT (riesgo relativo [RR] 1,73%; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,09-2,73). No obstante, este estudio se centró únicamente en la infertilidad ovulatoria y el SOP abarca mucho más que esta afección. La evidencia actual tiende a recomendar una reducción de la ingesta energética total (Del Castillo-Tirado et al., 2014; Faghfoori et al., 2017). En términos generales, los estudios observacionales en mujeres con SOP han examinado la ingesta de grasas. Y, aunque algunos autores han informado de una mayor ingesta de grasas totales, colesterol, ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) o ácidos grasos saturados (AGS) en mujeres con SOP en comparación con mujeres sin la enfermedad (Ahmadi et al., 2013; Amirjani et al., 2019; Barrea et al., 2019; Szczuko et al., 2016), otros autores no han observado diferencias en el consumo de este grupo de nutrientes entre ambos grupos (Cutler et al., 2019; Larsson et al., 2016; Lin et al., 2019).

Por lo general, los resultados obtenidos en estudios previos son bastante heterogéneos, lo cual hace difícil aclarar la relación entre la ingesta de grasas y el SOP. Según una revisión de Lin y colaboradores, las mujeres con SOP podrían tener una ingesta dietética basal diferente a las mujeres sin SOP (Lin y Lujan, 2014). Además, hasta el momento, no se

han realizado investigaciones que aborden el consumo de grasas en relación con los distintos fenotipos del SOP. Estos fenotipos varían en su gravedad, morbilidad a largo plazo y requerimientos terapéuticos. Por lo tanto, puede merecer la pena estudiar los hábitos nutricionales de las mujeres con SOP y explorar la ingesta de nutrientes según su fenotipo, centrándose en los diferentes tipos de grasas.

6.2 HIPÓTESIS

Las mujeres con SOP tienen un patrón de ingesta de grasas diferente al de las mujeres sin SOP.

6.3 OBJETIVOS

- Evaluar la asociación entre la ingesta de grasas y la presencia de SOP en comparación con un grupo de control.

- Analizar la ingesta de grasas en los diferentes fenotipos de SOP en comparación con los controles.

6.4 MATERIAL Y MÉTODOS

Población del estudio

Se realizó un estudio caso-control entre septiembre de 2014 y mayo de 2016, incluyendo mujeres de 18 a 35 años de edad del servicio de obstetricia y ginecología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), Murcia, España. Los criterios de exclusión fueron: embarazo o lactancia, pacientes oncológicos, trastornos endocrinos (síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia e hiper o hipotiroidismo) o pacientes con medicación hormonal, incluidos los anticonceptivos hormonales durante los 3 meses previos a la

participación en el estudio. Los casos fueron mujeres atendidas en la unidad de ginecología del hospital y a las que se diagnosticó de SOP según los criterios de Rotterdam (The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004): hiperandrogenismo (H), ya sea bioquímico (concentración de testosterona total ≥ 2,6 nmol/l) o clínico (puntuación Ferriman-Gallwey ≥12) (escala Ferriman-Gallwey modificada: Ferriman y Gallwey, 1961); oligo/amenorrea (O) (ciclos menstruales >35 días o amenorrea >3 meses); y morfología poliquística ovárica (MPO) por ecografía transvaginal (≥ 12 folículos de 2-9 mm de diámetro, en uno o ambos ovarios). El grupo control estaba formado por mujeres sin afecciones ginecológicas importantes (p. ej., SOP, endometriosis) y con una función ovárica normal que acudían al HCUVA para someterse a revisiones ginecológicas rutinarias.

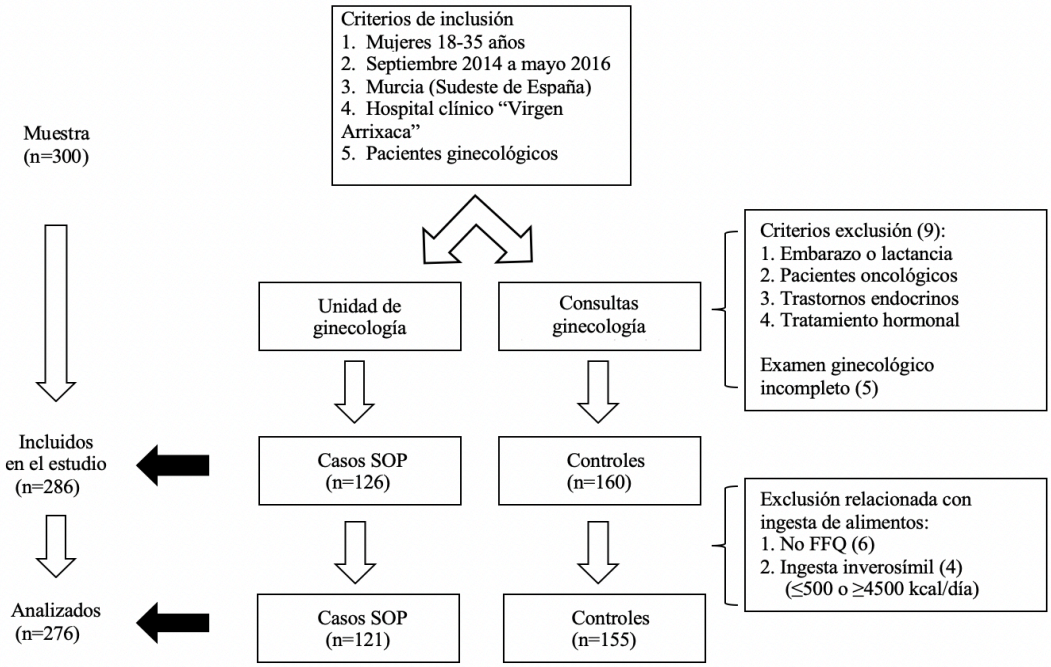

FIGURA 1. Organigrama de criterios de inclusión y exclusión de este estudio. SOP = Síndrome ovario poliquístico.

La Figura 1, muestra el número de participantes y los criterios de exclusión. Inicialmente, la muestra estaba compuesta por 300 mujeres, nueve de las cuales fueron excluidas por no cumplir los criterios de inclusión (n = 9) y cinco no completaron el examen ginecológico (n = 5). Además, diez mujeres fueron excluidas debido a una evaluación

nutricional incompleta: el FFQ no se completó (n = 6) o informó de una ingesta energética inverosímil (≤500 o ≥4500 kcal/día) para mujeres que presentaban un IMC y una actividad física normal (n = 4). Las 276 mujeres restantes de este estudio fueron 121 casos y 155 controles.

También se evaluaron los cuatro subtipos fenotípicos de SOP (Tabla 1): (I) hiperandrogenismo + oligo/amenorrea + morfología poliquística ovárica (H+O+MPO); (II) hiperandrogenismo + oligo/amenorrea (H+O); (III) hiperandrogenismo + morfología poliquística ovárica (H+MPO); y (IV) oligo/amenorrea + morfología poliquística ovárica (O+MPO).

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y MORBILIDAD DE LOS FENOTIPOS DE SOP SEGÚN LOS CRITERIOS DE ROTTERDAM.

	H+O+MPO	**H+O**	**H+MPO**	**O+MPO**
Nombre	**"Clásico"**	**"Clásico"**	**"Ovulatorio"**	**"No hiperandrogénico"**
Criterios diagnósticos:				
Hiperandrogenismo	+	+	+	-
Oligo-amenorrea	+	+	-	+
Morfología poliquística ovárica	+	-	+	+
Morbilidad:				
Severidad metabólica	+ +	+	+	-
Niveles insulina incrementados	+ +	+ +	+	-
Síndrome metabólico	+ +	+ +	+	-
Dislipemia aterogénica	+ +	+ +	+	-
Escala hirsutismo	+ +	+ +	+	+
Andrógenos en suero	+ +	+ +	+	-
Ratio LH:FSH y testosterona libre	+	+	+	-
SBHG				+ +
Alternar ciclos regulares e irregulares				+

SOP= síndrome ovario poliquístico ; IMC= índice de masa corporal; SBHG= globulina fijadora de hormonas sexuales.
H (Hiperandrogenismo) = bioquímico (nivel testosterona total ≥ 2.6 nmol/l) o clínico (escala Ferriman-Gallwey ≥ 12);
O (Oligo-amenorrea) = ciclos menstruales > 35 días o amenorrea > 3 meses; (MPO) morfología poliquística ovárica = ≥ 12 folículos entre 2-9 mm de diámetro, media de ambos ovarios mediante ecografía transvaginal.
"+" presencia o riesgo moderado; "-" ausencia o bajo riesgo; "++" presencia o riesgo alto

(Fuente: Lizneva et al., 2016)

Aprobación del estudio

Este estudio fue aprobado por el Comité ético de investigación de la Universidad de Murcia y del Hospital Clínico Universitario 'Virgen de la Arrixaca' (nº 770/2013, aprobado el 3 de octubre de 2013). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todas las participantes.

Recogida de datos

Exploración física y variables sociodemográficas

Todas las participantes completaron cuestionarios generales (características sociodemográficas, estilo de vida, antecedentes familiares, nivel psicológico y social) y proporcionaron información sobre sus antecedentes ginecológicos y obstétricos. Además, se sometieron a una exploración física que incluía extracción de sangre en una visita clínica programada entre el 2º y 5º día del ciclo menstrual. Asimismo, se realizó una exploración física completa, con mediciones antropométricas (peso, talla y el perímetro abdominal). El peso se midió con una báscula digital (Tanita SC-330S, Amsterdam, Países Bajos) y para obtener la estatura se utilizó un tallímetro telescópico con cursor plegable. Se calculó el índice de masa muscular (IMC) y se estableció su rango en cuatro grupos según las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud, 2021): (I) bajo peso (IMC ≤18,5); (II) peso normal (IMC 18,5-24,9); (III) sobrepeso (IMC 25,0-29,99); y (IV) obesidad (IMC ≥30). Se evaluó la morfología ovárica mediante ecografía transvaginal (Voluson E8 y transductor de 4-9 MHz; General Electric Healthcare, Wisconsin, EE.UU). También se recogieron datos sobre la actividad física mediante la versión corta del Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ-SF) (IPAQ Research Committee, 2005). Este cuestionario informaba sobre el número de horas semanales que las mujeres dedicaban al ejercicio moderado-intenso durante el trabajo o el tiempo libre.

Evaluación de la dieta

Para analizar los hábitos dietéticos se utilizó un cuestionario validado semicuantitativo de frecuencia de alimentos (FFQ) de 101 ítems (Vioque et al., 2013; disponible en: http://epinut.edu.umh.es/bibliodieta/). El FFQ se basa en siete grupos de alimentos: (I) productos lácteos, (II) huevos, carne y pescado, (III) verduras y legumbres, (IV) frutas, (V) pan, cereales y productos similares, (VI) aceites, grasas y dulces, y (VII) bebidas y varios. Se pidió a los encuestados que informaran de la frecuencia media con la que habían consumido cada alimento durante el último año. El cuestionario ofrecía nueve opciones de frecuencia de consumo para cada alimento, desde nunca o menos de una vez al mes, hasta seis o más veces al día. Los valores nutricionales de cada alimento se obtuvieron del Departamento de Agricultura de EE.UU. y se complementaron con fuentes españolas (Palma et al., 2008; Departamento de Agricultura de EE.UU., 2010). Este cuestionario se basa en un FFQ utilizado por Willett en la cohorte del Nurses' Health Study (Willett et al., 1985), adaptado y validado para la población española (Castelló et al., 2014; García-Arenzana et al., 2011, 2012; Guxens et al., 2012). La reproducibilidad y validez de este FFQ son comparables a otros FFQ ampliamente utilizados (Willett y Stampfer, 2013). Los coeficientes medios de correlación para la validez y la reproducibilidad de la ingesta de nutrientes durante un año fueron de 0,47 y 0,40, respectivamente (Vioque, 1995). La ingesta de nutrientes se ajustó a la ingesta energética total calculando los residuos a partir de una regresión lineal con el logaritmo natural del nutriente modelado como variable dependiente y el logaritmo natural de la ingesta energética total como variable independiente (método Willett: Willett, 1998).

Análisis estadístico

Las variables continuas se resumieron mediante media aritmética y desviación estándar (DE), y las variables categóricas como número y porcentaje (%). La diferencia entre la ingesta de alimentos y otras variables sociodemográficas en los dos grupos (SOP frente a control; fenotipo de SOP frente a control) se analizaron mediante la prueba t de Student, U de Mann-Whitney o chi-cuadrado. La normalidad se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se calcularon los coeficientes de Pearson o Spearman para evaluar las posibles correlaciones entre todas las variables. Además, las variables de ingesta de

alimentos se dividieron en cuartiles, desde el consumo más bajo (primer cuartil) al más alto (cuarto cuartil). Para el objetivo primario, la relación entre la ingesta de nutrientes y el SOP/control se evaluó mediante modelos de regresión logística multivariante, obteniendo su odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95%. Asimismo, se evaluó la asociación entre cada fenotipo diferente de SOP y la ingesta de nutrientes en comparación con los controles mediante los mismos modelos de regresión logística. En ambos análisis, SOP o fenotipo de SOP se utilizó como variable de resultado, siendo el cuartil más bajo de las variables de ingesta de nutrientes el grupo de referencia.

Se evaluaron las siguientes variables para proporcionar un contexto general de la ingesta nutricional, incluida la ingesta de grasas: calorías totales (kcal/día), hidratos de carbono (g/día), fibra alimentaria (g/día), proteínas (g/día), grasas totales (g/día), grasas saturadas (g/día), grasas monoinsaturadas (g/día), grasa poliinsaturada (g/día), ácidos grasos *trans* (AGT) (g/día), omega-3 (g/día), omega-6 (g/día), ratio omega-6/omega-3 (g/día), colesterol (mg/día), alfa-caroteno (µg/día), beta-caroteno (µg/día), licopeno (µg/día), criptoxantina (µg/día), luteína y zeaxantina (LUT+ZEA) (µg/día), alcohol (g/día) y cafeína (mg/día).

Fueron examinadas varias covariables y potenciales factores de confusión y, cuando la inclusión de una variable potencial dio lugar a un cambio significativo de la beta correspondiente a la variable de ingesta de nutrientes superior a 0,10, dicha variable se mantuvo en los modelos finales. Estas variables incluían factores previamente relacionados con el estado del SOP en este u otros estudios, independientemente de si habían sido descritos previamente como predictores de la salud reproductiva femenina. Finalmente, edad (años), IMC (kg/m2), ingesta total de kcal y la ingesta de cafeína y/o alcohol se mantuvieron en los modelos finales. Se consideró que existía una asociación cuando se encontró una tendencia lineal estadísticamente significativa entre cuartiles, o una diferencia estadísticamente significativa en la ingesta de nutrientes entre cualquiera de los cuartiles.

Los resultados fueron analizados estadísticamente mediante el programa SPSS Statistics for Windows, versión 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.), asumiendo un nivel de significación inferior o igual a 0,05 para todas las pruebas.

6.5 RESULTADOS

En total, se reclutaron 155 controles y 121 pacientes con SOP, que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. La edad en los controles fue superior a la de las pacientes diagnosticadas de SOP (30.6 ± 5.8 frente a 27.3 ± 5.0; p-valor< 0,001). El IMC y el peso también fueron significativamente diferente entre los grupos: El IMC fue de 25,6 kg/m2 en las mujeres con SOP frente a 23,3 kg/m2 en los controles (p-valor: 0,01 para el IMC y el peso). No se encontraron otras diferencias en las características sociodemográficas entre los dos grupos (Tabla 2).

En el análisis univariante, las mujeres con SOP presentaban una ingesta media de colesterol superior a la de los controles (p-valor: 0,03). Sin embargo, las mujeres control presentaban una mayor ingesta de cafeína (p-valor< 0,001) y alcohol (p-valor: 0,01) en comparación con las mujeres con SOP (Tabla 2). La tabla suplementaria 1 muestra las diferencias en la ingesta de grasas entre los cuatro fenotipos de SOP y los controles. No se observaron asociaciones entre la ingesta de ácidos grasos y el SOP (Tabla 3). Sin embargo, en el análisis multivariante ajustado, se observó que las mujeres con la mayor ingesta de AGPI (cuarto cuartil) tenían mayor probabilidad de presentar el fenotipo de SOP "H+O+MPO" en comparación con las mujeres que tenían la ingesta más baja (primer cuartil) (OR 4,0; IC 95%: 1,1-14,2) (Tabla 4). Además, las mujeres en el segundo y tercer cuartil de ingesta de omega-6 tenían 3,9 (IC del 95%: 1,1-13,0) y 3,5 (IC del 95%: 1,01-12,4) veces, respectivamente, más probabilidad de haber sido diagnosticadas del fenotipo más grave del SOP (H+O+MPO) en comparación con las mujeres en el primer cuartil. Por último, la mayor ingesta de grasas saturadas (cuarto cuartil) se asoció con una mayor probabilidad de presentar el fenotipo "H+O", con una OR para el cuarto cuartil de 6,9 (IC 95%: 1,1-41,6; p-valor: 0,05) en comparación con el primer cuartil (Tabla 4).

TABLA 2. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS Y LA INGESTA DIETÉTICA ENTRE MUJERES CON SOP Y CONTROLES.

Características	SOP (n = 121)	Controles (n = 155)	p-valor[a]
Edad (años)	27.3 (5.0)	30.6 (5.8)	<0.001
Altura (cm)	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)	0.70
Peso (kg)	69.4 (17.3)	63.2 (11.5)	0.01
IMC (kg/m^2)	25.6 (5.9)	23.3 (4.3)	0.01
Sobrepeso + obesidad (n, %)	53 (43.8%)	34 (21.9%)	0.07
Menarquia (años)	12.4 (1.6)	12.2 (1.5)	0.60
Actividad física (horas/semana)	10.3 (13.4)	9.9 (13.0)	0.50
Ingesta calórica (kcal/día)	1962.3 (691.4)	1933.7 (675.1)	0.60
Ingesta carbohidratos (g/día)	173.4 (31.9)	176.3 (37.1)	0.50
Ingesta fibra (g/día)	19.6 (6.5)	20.6 (6.1)	0.20
Ingesta proteína (g/día)	91.8 (18.4)	91.9 (17.9)	0.90
Ingesta grasas totales (g/día)	72.1 (10.4)	70.2 (12.6)	0.20
Ingesta grasas saturadas (g/día)	21.4 (5.0)	20.5 (5.7)	0.20
Ingesta grasas monoinsaturadas (g/día)	32.7 (6.7)	32.4 (7.0)	0.70
Ingesta grasas poliinsaturadas (g/día)	12.9 (3.6)	12.3 (2.9)	0.30
Ingesta AGT (g/día)	1.6 (1.0)	1.4 (0.9)	0.07
Omega-3 (g/día)	1.6 (0.6)	1.6 (0.5)	0.80
Omega-6 (g/día)	11.2 (3.5)	10.6 (2.7)	0.20
Omega-6/omega-3 (g/día)	7.7 (3.0)	7.2 (2.3)	0.10
Colesterol (mg/día)	302.0 (115.0)	283.4 (124.6)	0.03
Ingesta α-caroteno (µg/día)	452.1 (788.5)	409.4 (426.8)	0.90
Ingesta β-caroteno (µg/día)	3158.4 (2556.3)	3236.4 (1993.6)	0.50
Ingesta Licopeno (µg/día)	5306.6 (4105.0)	5995.0 (4487.3)	0.10
Ingesta Criptoxantina (µg/día)	306.4 (227.2)	303.4 (203.6)	0.90
LUT+ZEA (µg/día)	2426.2 (2068.1)	2283.2 (1594.8)	0.80
Consumo cafeína (mg/día)	40.9 (42.6)	61.5 (51.0)	<0.001
Consumo alcohol (g/día)	2.8 (3.7)	3.8 (4.2)	0.01
Consumo tabaco: ¿Has fumado alguna vez? [b] (n,%)	60 (51.3%)	83 (52.3%)	0.50
Fumador activo [b] (n, %)	37 (31.6%)	43 (28.1%)	0.30
Etnia (n, %): Caucásica Sudamericana Otros	 117 (96.7%) 4 (3.3%) 0 (0.0%)	 151 (97.4%) 3 (1.9%) 1 (0.6%)	0.50

Datos son presentados como media (DE) a menos que se indique lo contrario.
P ≤ 0.05 es considerado estadísticamente significativo.
IMC = índice de masa corporal; SOP = síndrome ovario poliquístico; AGT = ácidos grasos trans
[a] Test t-student, U Mann-Whitney o chi cuadrado.
[b] Faltan datos sobre el consumo de tabaco en dos pacientes controles y cuatro participantes en el grupo SOP

TABLA SUPLEMENTARIA 1. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS ENTRE LOS FENOTIPOS DE SOP Y LOS CONTROLES.

	Control (N=155)	H+O+MPO (N=52)		O+MPO (N=18)		H+MPO (N=33)		H+O (N=18)	
Características	**Media (DE)**	**Media (DE)**	**P-valor [a]**	**Media (DE)**	**P-valor [a]**	**Media (DE)**	**P-valor [a]**	**Media (DE)**	**P-valor [a]**
Edad (años)	30.6 (5.8)	26.0 (4.6)	**<0.001**	29.7 (4.4)	0.4	27.1 (4.7)	**0.002**	29.1 (6.3)	0.3
Altura (m)	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)	0.4	1.6 (0.1)	0.9	1.6 (0.05)	0.7	1.6 (0.1)	0.7
Peso (kg)	63.2 (11.5)	68.4 (16.4)	0.07	73.8 (17.4)	**0.01**	65.0 (14.9)	0.9	76.2 (22.3)	**0.03**
Índice masa corporal (IMC) (kg/m^2)	23.3 (4.3)	25.4 (5.8)	**0.05**	27.2 (5.1)	**0.002**	23.8 (5.0)	0.9	27.9 (8.0)	**0.05**
Sobrepeso + obesidad (n, %)	34 (21.9%)	24 (46.2%)	0.38	11 (61.1%)	**0.05**	9 (27.3%)	0.5	9 (50.0%)	**0.04**
Menarquia (años)	12.2 (1.5)	12.4 (1.6)	0.5	12.6 (1.8)	0.6	12.2 (1.7)	0.6	12.6 (1.6)	0.5
Actividad física (horas/semana)	9.9 (13.0)	11.7 (14.9)	0.9	8.6 (9.3)	0.7	11.6 (15.2)	0.9	5.8 (7.3)	0.07
Ingesta calórica (kcal/día)	1933.7 (675.1)	2041.0 (741.3)	0.4	1916.3 (560.0)	0.8	1994.3 (651.7)	0.5	1722.0 (726.9)	0.3
Ingesta carbohidratos (g/día)	176.3 (37.1)	170.7 (28.3)	0.3	179.8 (32.1)	0.7	172.8 (29.8)	0.6	175.9 (44.6)	0.9
Ingesta fibra (g/día)	20.6 (6.1)	19.9(6.2)	0.5	21.2 (5.7)	0.7	19.5 (6.5)	0.3	17.1 (8.0)	**0.03**
Ingesta proteína (g/día)	91.9 (17.9)	92.7 (18.0)	0.8	92.8 (17.1)	0.8	94.2 (20.4)	0.5	84.0 (16.1)	0.07
Ingesta grasas totales (g/día)	70.2 (12.6)	74.0 (10.9)	**0.05**	68.7 (10.2)	0.6	72.0 (10.4)	0.4	70.3 (8.8)	0.9
Ingesta grasas saturadas (g/día)	20.5 (5.7)	21.2 (4.2)	0.4	19.9 (5.3)	0.7	21.7 (5.1)	0.3	23.0 (6.6)	0.09
Ingesta grasas monoinsaturadas (g/día)	32.4 (7.0)	34.0 (7.4)	0.2	31.5 (5.7)	0.6	32.9 (6.0)	0.7	30.0 (6.1)	0.1
Ingesta grasas poliinsaturadas (g/día)	12.3 (2.9)	13.8 (3.8)	**0.01**	12.3 (3.3)	0.8	12.4 (3.1)	0.8	11.8 (3.8)	0.3
Ingesta ácidos grasos trans (g/día)	1.4 (0.9)	1.6 (1.1)	0.08	1.3 (1.1)	0.7	1.6 (1.0)	0.2	1.7 (1.1)	0.2
Omega-3 (g/día)	1.6 (0.5)	1.6 (.6)	0.6	1.6 (0.5)	0.8	1.7 (0.6)	0.4	1.2 (0.3)	**0.03**
Omega-6 (g/día)	10.6 (2.7)	12.0 (3.7)	**0.01**	10.5 (2.9)	0.9	10.6 (3.0)	0.9	10.5 (3.7)	0.5
Omega-6/omega-3 (g/día)	7.2 (2.3)	8.1 (3.7)	0.07	7.0 (2.2)	0.6	6.9 (2.2)	0.7	8.7 (2.5)	**0.01**
Colesterol (mg/día)	283.4 (124.6)	312.9 (143.9)	0.1	280.7 (66.2)	0.6	307.5 (97.7)	**0.05**	81.4 (86.7)	0.3
Ingesta α-caroteno (µg/día)	409.4 (426.8)	553.1 (1140.9)	0.9	203.8 (407.2)	0.2	365.5 (285.2)	0.9	267.3 (283.8)	0.06
Ingesta β-caroteno (µg/día)	3236.4 (1993.6)	3423.9 (3253.2)	0.7	3939.9 (1914.4)	0.09	2900.5 (1739.6)	0.5	2082.5 (1673.3)	**0.01**
Ingesta Licopeno (µg/día)	5995.0 (4487.3)	6299.3 (3839.0)	0.4	5436.3 (6379.6)	0.09	4821.3 (344.1)	0.1	3487.7 (2310.8)	**0.01**
Ingesta Criptoxantina (µg/día)	303.4 (203.6)	309.8 (265.7)	0.6	355.4 (224.1)	0.2	319.2 (187.8)	0.5	224.2 (160.7)	0.1
LUT+ZEA (µg/día)	2283.2 (1594.8)	2257.4 (1750.0)	0.4	3483.7 (2519.3)	**0.05**	2439.0 (2356.2)	0.9	1832.4 (1600.3)	0.1
Consumo cafeína (mg/día)	61.5 (51.0)	38.1 (45.7)	**<0.001**	51.2 (40.8)	0.5	72.1 (39.6)	**0.02**	36.2 (42.2)	**0.01**
Consumo alcohol (g/día)	3.8 (4.2)	2.9 (3.3)	0.2	3.0 (3.2)	0.4	2.9 (4.3)	0.08	1.8 (3.9)	**0.002**
	n (%)	**n (%)**		**n (%)**		**n (%)**		**n (%)**	
Consumo tabaco: ¿Has fumado alguna vez?	80 (52.3%)	28 (57.1%)	0.5	11 (64.7%)	0.3	16 (48.5%)	0.7	5 (27.8%)	**0.05**
Fumador activo	43 (58.1%)	15 (57.7%)	0.9	9 (81.8%)	0.1	10 (71.4%)	0.3	3 (50.0%)	0.7
Etnia: Caucásica Sudamericana Otros	151 (97.4%) 3 (1.9%) 1(0.6%)	51 (98.1%) 1(1.9%) 0 (0%)	0.8	16 (88.9%) 2(11.1%) 0 (0%)	0.08	33 (100%) 0 (0%) 0 (0%)	0.6	17 (94.4%) 1 (5.6%) 0 (0%)	0.6

P ≤ 0.05 es considerado estadísticamente significativo. SOP = síndrome de ovario poliquístico; H+O = fenotipo "hiperandrogenismo + oligo/amenorrea"; H+O+MPO = fenotipo "hiperandrogenismo + oligo/amenorrea + morfología poliquística ovárica"; H+MPO = fenotipo "hiperandrogenismo + morfología poliquística ovárica"; O+MPO = fenotipo "oligo/amenorrea + morfología poliquística ovárica"; DE = desviación estándar; LUT = luteína; ZEA = Zeaxantina

[a] Test t-student, U Mann-Whitney o chi cuadrado.

TABLA 3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE DE LA INGESTA DE GRASAS ESTRATIFICADA POR CUARTILES EN CASOS DE SOP COMPARADOS CON CONTROLES.

Variables de ingesta	Valor medio en cada cuartil (g/día)	Controles (n=155)	Casos (n=121)	Modelo crudo		Modelo ajustado[b]	
				OR(IC 95%)[a]	p-valor	OR (IC 95%)[a]	p-valor
Grasas totales	Primero (56.2)	47	22	1 (ref.)	0.15	1 (ref.)	0.6
	Segundo (67.3)	37	32	1.8 (0.9-3.7)		1.7 (0.8-3.7)	
	Tercero (74.9)	35	34	2.1 (1.04-4.1)		1.5 (0.7-3.4)	
	Cuarto (85.8)	36	33	2.0 (0.98-3.9)		1.6 (0.7-3.6)	
Grasas saturadas	Primero (14.6)	45	24	1 (ref.)	0.3	1 (ref.)	0.7
	Segundo (19.0)	39	30	1.4 (0.7-2.9)		1.4 (0.7-3.1)	
	Tercero (22.0)	36	33	1.7 (0.9-3.4)		1.5 (0.7-3.2)	
	Cuarto (28.1)	35	34	1.8 (0.9-3.6)		1.4 (0.6-3.2)	
Grasas monoinsaturadas	Primero (24.3)	42	27	1 (ref.)	0.8	1 (ref.)	0.9
	Segundo (30.1)	37	32	1.3 (0.7-2.6)		1.2 (0.6-2.5)	
	Tercero (34.2)	38	31	1.3 (0.6-2.5)		1.1 (0.5-2.4)	
	Cuarto (41.6)	38	31	1.3 (0.6-2.5)		1.2 (0.5-2.6)	
Grasas poliinsaturadas	Primero (9.1)	43	26	1 (ref.)	0.4	1 (ref.)	0.4
	Segundo (11.1)	40	29	1.2 (0.6-2.4)		1.4 (0.6-3.1)	
	Tercero (13.0)	33	36	1.8 (0.9-3.5)		2.0 (0.9-4.4)	
	Cuarto (16.9)	39	40	1.3 (0.6-2.5)		1.5 (0.6-3.6)	
AGT	Primero (0.5)	44	25	1 (ref.)	0.14	1 (ref.)	0.3
	Segundo (1.0)	43	26	1.1 (0.5-2.1)		0.8 (0.4-1.8)	
	Tercero (1.5)	33	36	1.9 (0.97-3.8)		1.6 (0.7-3.4)	
	Cuarto (2.9)	35	34	1.7 (0.9-3.4)		1.2 (0.5-2.6)	
Omega-3	Primero (1.1)	37	32	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.9
	Segundo (1.3)	39	30	0.9 (0.4-1.7)		0.9 (0.4-1.9)	
	Tercero (1.6)	38	31	0.9 (0.5-1.8)		1.2 (0.5-2.5)	
	Cuarto (2.3)	41	28	0.8 (0.4-1.5)		1.1 (0.5-2.5)	
Omega-6	Primero (7.7)	43	26	1 (ref.)	0.18	1 (ref.)	0.12
	Segundo (9.6)	40	29	1.2 (0.6-2.4)		1.5 (0.7-3.3)	
	Tercero (11.1)	31	38	2.0 (1.0-4.0)		2.5 (1.1-5.5)	
	Cuarto (15.0)	41	28	1.1 (0.6-2.2)		1.2 (0.5-2.9)	
Ratio omega-6/omega-3	Primero (4.7)	44	25	1 (ref.)	0.5	1 (ref.)	0.8
	Segundo (6.5)	39	30	1.3 (0.7-2.7)		1.2 (0.5-2.5)	
	Tercero (7.8)	36	33	1.6 (0.8-3.2)		1.5 (0.7-3.2)	
	Cuarto (10.7)	36	33	1.6 (0.8-3.2)		1.1 (0.5-2.3)	
Colesterol	Primero (180.4)	48	21	1 (ref.)	0.08	1 (ref.)	0.7
	Segundo (245.5)	36	33	2.1 (1.0-4.2)		1.4 (0.6-3.0)	
	Tercero (302.1)	37	32	2.0 (0.9-4.0)		1.5 (0.7-3.3)	
	Cuarto (438.1)	34	35	2.3 (1.2-4.7)		1.5 (0.7-3.3)	

P-valor ≤ 0.05 se considera estadísticamente significativo. IMC = índice de masa corporal; IC = intervalo de confianza; OR = odds ratio; SOP = síndrome de ovario poliquístico; AGT = ácidos grasos trans.
[a] Diferencias en OR comparado con el primer cuartil que se toma como referencia.
[b] Regresión logística ajustada por edad, IMC, ingesta total de kcal, cafeína y alcohol.

TABLA 4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE DE LA INGESTA DE GRASAS ESTRATIFICADA POR CUARTILES PARA LOS FENOTIPOS DE SOP EN COMPARACIÓN CON LOS CONTROLES (N = 155).

Variables de ingesta	H+O+MPO (n=52)				O+MPO (n=18)				H+MPO (n=33)				H+O (n=18)			
	Modelo crudo		Modelo ajustado[b]		Modelo crudo		Modelo ajustado[b]		Modelo crudo		Modelo ajustado[b]		Modelo crudo		Modelo ajustado[b]	
	OR(IC 95%)[a]	p-valor	OR(IC 95%)[a]	p-valor	OR(IC 95%)[a]	p-valor	OR(IC 95%)[a]	p-valor	OR(IC 95%)[a]	p-valor	OR(IC 95%)[a]	p-valor	OR(IC 95%)[a]	p-valor	OR(IC 95%)[a]	p-valor
Grasas totales	1 (ref.)	0.1	1 (ref.)	0.5	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.4	1 (ref.)	0.6	1 (ref.)	0.5	1 (ref.)	0.5
	1.9 (0.7-5.1)		1.9 (0.6-5.8)		1.3 (0.3-4.7)		1.5 (0.4-6.0)		1.9 (0.6-5.8)		1.8 (0.5-5.7)		2.5 (0.6-10.8)		3.6 (0.6-21.0)	
	2.2 (0.8-5.8)		1.5 (0.5-4.5)		1.1 (0.3-4.3)		0.8 (0.2-3.7)		2.5 (0.8-7.3)		2.0 (0.6-6.3)		2.7 (0.6-11.5)		3.2 (0.6-17.5)	
	3.1 (1.2-7.9)		2.3 (0.7-7.2)		1.0 (0.3-4.2)		1.0 (0.2-4.9)		1.5 (0.5-4.9)		1.2 (0.3-4.4)		1.3 (0.2-6.8)		2.2 (0.3-15.1)	
Grasas saturadas	1 (ref.)	0.5	1 (ref.)	0.6	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.4	1 (ref.)	0.3	1 (ref.)	0.2	1 (ref.)	**0.05**
	1.6 (0.6-4.0)		2.0 (0.7-5.5)		0.8 (0.2-2.9)		0.6 (0.1-2.6)		2.3 (0.7-7.3)		2.8 (0.8-9.5)		0.8 (0.1-4.8)		0.5 (0.04-6.0)	
	1.6 (0.6-4.1)		1.5 (0.5-4.5)		1.0 (0.3-3.7)		0.8 (0.2-3.3)		2.5 (0.8-8.0)		2.9 (0.8-10.1)		2.1 (0.5-9.3)		3.5 (0.6-20.8)	
	1.9 (0.8-4.8)		1.4 (0.5-4.5)		0.6 (0.1-2.7)		0.6 (0.1-2.9)		2.1 (0.6-6.8)		1.8 (0.4-6.9)		3.4 (0.8-13.9)		6.9 (1.1-41.6)	
Grasas mono-insaturadas	1 (ref.)	0.7	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.8	1 (ref.)	0.8	1 (ref.)	0.7	1 (ref.)	0.8	1 (ref.)	0.4	1 (ref.)	0.3
	1.5 (0.6-3.8)		1.4 (0.5-3.9)		1.7 (0.4-6.5)		1.7 (0.4-7.0)		1.0 (0.3-3.2)		1.0 (0.3-3.6)		1.3 (0.4-4.3)		1.7 (0.4-6.5)	
	1.5 (0.6-3.9)		1.1 (0.4-3.3)		1.4 (0.3-5.5)		1.3 (0.3-6.0)		1.6 (0.5-4.6)		1.5 (0.5-4.6)		0.4 (0.1-1.9)		0.2 (0.02-2.0)	
	1.7 (0.7-4.1)		1.2 (0.4-3.5)		0.8 (0.2-3.9)		0.9 (0.2-4.8)		1.6 (0.5-4.6)		1.6 (0.5-5.0)		0.5 (0.1-2.4)		0.9 (0.2-4.6)	
Grasas poli-insaturadas	1 (ref.)	0.1	1 (ref.)	0.2	1 (ref.)	0.5	1 (ref.)	0.5	1 (ref.)	0.5	1 (ref.)	0.8	1 (ref.)	0.6	1 (ref.)	0.6
	2.5 (0.9-7.2)		3.0 (0.9-10.3)		0.5 (0.1-2.3)		0.7 (0.1-3.4)		0.9 (0.3-2.8)		1.0 (0.3-3.1)		0.9 (0.2-3.2)		1.4 (0.3-6.3)	
	3.0 (1.05-8.8)		3.1 (0.9-10.7)		1.3 (0.4-4.4)		1.3 (0.3-5.4)		1.8 (0.6-5.0)		1.5 (0.5-4.8)		1.1 (0.3-3.9)		1.0 (0.2-4.9)	
	3.3 (1.2-9.2)		4.0 (1.1-14.2)		0.5 (0.1-2.3)		0.4 (0.1-2.3)		1.0 (0.3-2.9)		0.9 (0.3-3.3)		0.4 (0.1-1.9)		0.4 (0.06-2.9)	
AGT	1 (ref.)	0.1	1 (ref.)	0.3	1 (ref.)	0.7	1 (ref.)	0.6	1 (ref.)	0.5	1 (ref.)	0.7	1 (ref.)	0.7	1 (ref.)	0.4
	1.0 (0.4-2.7)		0.7 (0.2-2.1)		0.8 (0.2-3.2)		0.8 (0.2-3.5)		1.0 (0.3-3.2)		1.0 (0.3-3.2)		1.7 (0.4-7.6)		1.3 (0.2-7.4)	
	2.4 (0.9-5.9)		1.8 (0.7-4.9)		1.6 (0.4-5.7)		1.7 (0.4-6.9)		1.5 (0.5-4.6)		1.5 (0.5-5.1)		1.8 (0.4-8.5)		3.1 (0.5-18.4)	
	1.8 (0.7-4.4)		1.0 (0.3-3.1)		0.7 (0.2-3.4)		0.6 (0.1-3.5)		2.0 (0.7-5.6)		1.6 (0.5-5.2)		2.5 (0.6-10.8)		3.5 (0.6-20.2)	
Omega-3	1 (ref.)	0.4	1 (ref.)	0.3	1 (ref.)	0.6	1 (ref.)	0.6	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.7	1 (ref.)	0.05	1 (ref.)	0.3
	0.9 (0.4-2.4)		0.7 (0.2-2.1)		0.6 (0.2-2.4)		0.6 (0.1-2.7)		0.9 (0.3-3.0)		0.8 (0.2-2.6)		0.9 (0.3-2.8)		1.0 (0.3-3.3)	
	1.7 (0.7-4.0)		2.0 (0.7-5.5)		0.3 (0.1-1.7)		0.4 (0.1-2.7)		1.2 (0.4-3.7)		1.5 (0.5-4.9)		0.1 (0.01-1.0)		0.2 (0.02-1.9)	
	0.9 (0.3-2.3)		1.2 (0.4-3.8)		0.9 (0.3-3.0)		1.3 (0.3-5.8)		1.3 (0.4-3.7)		1.5 (0.4-5.2)		0.1 (0.01-0.9)		0.2 (0.02-2.0)	
Omega-6	1 (ref.)	0.1	1 (ref.)	0.1	1 (ref.)	0.09	1 (ref.)	0.08	1 (ref.)	0.1	1 (ref.)	0.2	1 (ref.)	0.8	1 (ref.)	0.4
	2.9 (1.0-8.0)		3.9 (1.1-13.0)		0.2 (0.02-1.5)		0.2 (0.03-2.3)		0.7 (0.2-2.2)		0.8 (0.2-2.7)		1.3 (0.4-4.6)		2.7 (0.6-12.5)	
	3.0 (1.0-8.8)		3.5(1.01-12.4)		1.8 (0.6-5.9)		2.1 (0.6-7.8)		2.0 (0.8-5.3)		1.8 (0.6-5.3)		1.1 (0.3-4.5)		1.2 (0.2-7.0)	
	3.0 (1.1-8.3)		2.8 (0.8-9.8)		0.5 (0.1-2.2)		0.4 (0.1-2.2)		0.6 (0.2-1.9)		0.5 (0.1-1.8)		0.6 (0.1-2.8)		0.8 (0.1-4.5)	
Omega-6 /Omega-3	1 (ref.)	0.4	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.7	1 (ref.)	0.4	1 (ref.)	0.3	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.9
	1.6 (0.6-4.2)		1.3 (0.4-3.7)		1.1 (0.3-4.2)		1.0 (0.2-4.1)		0.5 (0.2-1.6)		0.4 (0.1-1.5)		c		c	
	1.8 (0.7-4.6)		1.4 (0.5-4.0)		1.2 (0.3-4.5)		1.1 (0.3-4.3)		1.2 (0.5-3.1)		1.2 (0.4-3.3)					
	2.3 (0.9-5.8)		1.5 (0.5-4.1)		0.7 (0.2-3.3)		0.4 (0.1-2.3)		0.7 (0.2-2.0)		0.5 (0.2-1.6)					
Colesterol	1 (ref.)	0.3	1 (ref.)	0.8	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.9	1 (ref.)	0.3	1 (ref.)	0.5	1 (ref.)	0.2	1 (ref.)	0.6
	1.9 (0.7-4.7)		1.3 (0.5-3.6)		1.7 (0.4-6.6)		1.0 (0.2-4.6)		2.4 (0.7-7.8)		1.7 (0.5-5.7)		3.3 (0.6-18.2)		2.1 (0.3-12.2)	
	1.4 (0.5-3.7)		1.6 (0.6-4.6)		1.6 (0.4-6.5)		1.2 (0.3-5.3)		2.1 (0.6-6.9)		2.1 (0.6-7.1)		5.2 (1.0-25.9)		3.3 (0.6-18.4)	
	2.4 (0.9-5.9)		1.6 (0.6-4.5)		1.4 (0.3-6.0)		1.1 (0.2-5.0)		3.1 (0.9-9.8)		2.3 (0.7-7.7)		2.1 (0.3-13.4)		1.7 (0.2-11.5)	

P-valor ≤ 0.05 se considera estadísticamente significativo.

IMC = índice de masa corporal; IC = intervalo de confianza; SOP = síndrome de ovario poliquístico; H+O = fenotipo "hiperandrogenismo + oligo/amenorrea"; H+O+MPO = fenotipo "hiperandrogenismo + oligo/amenorrea + morfología poliquística ovárica"; H+MPO = fenotipo "hiperandrogenismo + morfología poliquística ovárica"; O+MPO = fenotipo "oligo/amenorrea + morfología poliquística ovárica"; OR = odds ratio; AGT = ácidos grasos trans.

a Diferencias en OR comparado con el primer cuartil que se toma como referencia.

b Regresión logística ajustada por edad, IMC, consumo de cafeína e ingesta total de kcal.

c En al menos un cuartil la muestra n = 0

6.6 DISCUSIÓN

El presente estudio no encontró una asociación entre la ingesta de grasas o ácidos grasos en las mujeres con SOP en comparación con los controles. Sin embargo, los análisis por fenotipo de SOP mostraron que tanto la ingesta de grasas poliinsaturadas como de AGPI omega-6 se asociaron a un mayor riesgo de presentar el fenotipo "H+O+MPO"; y la ingesta de grasas saturadas se relacionó con un mayor riesgo de padecer el fenotipo "H+O".

Estos resultados no concuerdan con estudios previos sobre mujeres con SOP que mostraron una mayor ingesta de grasas en comparación con los controles (Altieri et al., 2013; Eleftheriadou et al., 2015), especialmente una ingesta excesiva de grasas saturadas o alimentos ricos en grasas (Barr et al., 2011). Sin embargo, la evidencia actual también sugiere que el tipo de grasa en sí podría tener implicaciones importantes. En consecuencia, las revisiones y guías clínicas actuales del manejo nutricional en el SOP han destacado la importancia de una reducción del consumo de grasas, centrándose en una reducción de las grasas saturadas y los AGT, y un incremento de los AGPI (Del Castillo-Tirado et al., 2014; Faghfoori et al., 2017; Goodman et al., 2015b; O'Connor et al., 2010). Un estudio de casos y controles realizado en Irán, con 160 controles y 168 mujeres diagnosticadas de SOP también informaron de una mayor ingesta total de grasas, AGS y AGPI en mujeres con SOP. De acuerdo con este estudio, estas ingestas fueron mayores en el grupo de mujeres diagnosticadas con el fenotipo más grave (H+O+MPO) tras los ajustes por edad e IMC (Amirjani et al., 2019). En otro estudio realizado en Polonia, también se evidenció que las niñas con SOP tenían una ingesta significativamente mayor de grasas, incluidos los ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, en comparación con el grupo de control. Además, un porcentaje significativamente mayor de pacientes con SOP consumían alimentos de índice glucémico medio y alto y mostraban una baja actividad física tanto en la escuela como en su tiempo libre (Mizgier et al., 2021). Asimismo, otra investigación indicó que niveles más altos de AGPI omega-3 en la dieta y en suero, particularmente los de cadena larga, podrían tener efectos beneficiosos sobre los parámetros metabólicos y la composición corporal entre los pacientes con SOP (Lu et al., 2022). De hecho, los AGPI omega-3 y los ácidos grasos monoinsaturados se habían recomendado previamente como parte de la dieta junto con el tratamiento farmacológico del SOP (Liepa et al., 2008). Una

cohorte en Italia mostró que las mujeres con SOP consumían una menor cantidad de AGPI omega-3 pero una mayor cantidad de AGPI omega-6 en comparación con los controles. Además, el consumo de AGPI omega-6 se asoció directamente con mayores concentraciones de testosterona (Barrea et al., 2019).

Por el contrario, otros estudios observacionales no han mostrado diferencias en cuanto al consumo de grasas entre mujeres con y sin SOP (Cutler et al., 2019; Larsson et al., 2016; Lin et al., 2019). No obstante, el tamaño de las muestras de estas investigaciones fue considerablemente menor que en el presente estudio y su objetivo principal era evaluar la calidad de la dieta y los comportamientos dietéticos en las mujeres con SOP, sin centrarse especialmente en el consumo de grasas. A pesar de que se emplearon cuestionarios FFQ validados, se utilizó una variedad de instrumentos para recopilar información dietética, como un registro de alimentos de 3 días (Cutler et al., 2019) o un recuerdo de los últimos 3 meses (Lin et al., 2019).

En cuanto a los posibles mecanismos que subyacen a los hallazgos actuales, en 2008 Galgani y colaboradores, informaron que una dieta rica en grasas poliinsaturadas, especialmente en mujeres con el fenotipo más grave de SOP, se correlacionaba con una disminución de la resistencia a la insulina. Esto se debe a que la ingesta de ácidos grasos interfiere en el metabolismo de la glucosa, ya que los ácidos grasos intervienen en los procesos de señalización de la insulina y en las funciones de la membrana celular (Galgani et al., 2008; O'Connor et al., 2010). Actualmente, aunque los estudios en animales han demostrado que los AGPI omega-6 disminuyen la resistencia a la insulina en comparación con los AGPI omega-3, los estudios en humanos no han logrado mostrar pruebas consistentes sobre esta asociación y es necesario seguir evaluándola (Galgani et al., 2008). Además, tal y como se ha informado en grandes estudios de cohortes de base poblacional, la posible sustitución de carbohidratos u otro tipo de grasas (AGPI omega-6, AGMI) por grasas *trans* resulta en un mayor riesgo de infertilidad, entre un 73% y un 231% (Chavarro et al., 2007a). Esto puede deberse a la capacidad de las grasas *trans* de inhibir el receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPARγ) (Chavarro et al., 2007b). Sin embargo, como indicaron los autores, la asociación entre la ingesta de grasas y el riesgo de infertilidad apenas se ha investigado en humanos y esta conexión podría ser similar a la correlación entre la ingesta de grasas y la resistencia a la insulina. En este sentido, el asesoramiento dietético específico a las mujeres con SOP para que

reduzcan su ingesta de grasas podría ser de gran interés para restaurar la función ovárica y mejorar sus perfiles metabólicos. Así, una revisión sobre el manejo nutricional en mujeres con SOP describió cómo una dieta rica en grasas saturadas y AGT puede reducir la sensibilidad a la insulina y aumentar el riesgo de diabetes tipo II y síndrome metabólico; mientras que el consumo de alimentos ricos en grasas insaturadas puede disminuir la posibilidad de padecer enfermedades crónicas (Faghfoori et al., 2017). Además, un estudio transversal reciente en mujeres con SOP apoya la hipótesis de que la ingesta diaria de energía procedente de las grasas se asocia negativamente con la resistencia a la insulina (Zheng et al., 2021).

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se utilizó un FFQ como método de evaluación dietética y los sujetos informaron por sí mismos de su ingesta. Pudiendo producirse sesgos debido a errores de medición, pero no existe un método perfecto para evaluar la dieta en epidemiología nutricional, y el FFQ es la herramienta más utilizada por su eficacia, y si existe algún error de clasificación no debería ser diferencial. No obstante, el FFQ empleado en este trabajo fue validado previamente en mujeres de la misma zona mediterránea y se ha utilizado en poblaciones similares (Castelló et al., 2014; Guxens et al., 2012). Segundo, este estudio fue un diseño de casos y controles, lo que limitó la capacidad de determinar una relación causa-efecto entre la ingesta de grasas y el SOP. Otra posible limitación es que los estudios de casos y controles presentan un mayor riesgo de sesgo de selección y de información que otros tipos de estudio. Los casos eran mujeres que acudían al servicio de obstetricia y ginecología de un hospital público; los controles acudían a las consultas externas de ginecología del mismo servicio y hospital. La selección de los controles se realizó en el mismo período de tiempo, en la misma zona geográfica y procedían de la misma población que los casos. Además, puede haberse producido una clasificación errónea del estado de SOP, pero de haberse producido, habría contribuido a subestimar la verdadera magnitud de la relación. No obstante, se utilizaron los criterios de Rotterdam, ampliamente utilizados en los estudios ginecológicos y en la práctica clínica. En tercer lugar, los resultados relativos a los fenotipos del SOP deben interpretarse con cautela debido a la posible falta de potencia estadística y al pequeño tamaño de la muestra. Así pues, los análisis actuales sobre los fenotipos del SOP deben considerarse exploratorios y se necesitan estudios futuros para confirmar los resultados. Aunque los análisis estadísticos se basaron en hipótesis a priori preespecificadas sobre la ingesta de grasas, puede haber resultados diferentes entre los

distintos fenotipos del SOP en otros estudios. Por último, se utilizaron varios modelos estadísticos y no puede excluirse un hallazgo casual.

6.7 CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio concluyen que:

- El consumo elevado de grasas poliinsaturadas y de omega-6 podría estar asociado con el fenotipo de hiperandrogenismo + oligo/amenorrea + morfología poliquística ovárica.

- Una mayor ingesta de grasas saturadas se relaciona con el fenotipo hiperandrogenismo + oligo/amenorrea.

- No se halló relación entre el SOP y el consumo de grasas de forma global.

Probablemente, este es el primer estudio en Europa que evalúa esta cuestión e informa de una asociación entre el consumo de grasas y la presencia de SOP, haciendo hincapié en sus fenotipos. Estos resultados también contribuyen al conocimiento actual al informar de una relación potencial entre la ingesta de algunos tipos de grasas y los fenotipos de SOP, independientemente de la ingesta energética total, cuya reducción es la recomendación internacional más extendida para el tratamiento del SOP en la actualidad. Estos resultados podrían señalar que algunos fenotipos de SOP podrían beneficiarse más que otros con respecto a la dieta o las intervenciones nutricionales. Para dilucidar todas estas preguntas, sería necesario un seguimiento clínico real de los cambios dietéticos como parte de un tratamiento holístico de las mujeres con SOP.

6.8 BIBLIOGRAFÍA

- Ahmadi A, Akbarzadeh M, Mohammadi F, Akbari M, Jafari B, Tolide-Le HR. Anthropometric characteristics and dietary patterns of women with polycystic ovary syndrome. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17:672–6.
- Altieri P, Cavazza C, Pasqui F, Morselli AM, Gambineri A, Pasquali R. Dietary habits and their relationship with hormones and metabolism in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(1):52–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04355.x
- Amirjani S, Asemi Z, Bazarganipour F, Aramesh S, Allan H, Sayadi M, et al. Dietary intake and lifestyle behaviour in different phenotypes of polycystic ovarian syndrome: a case–control study. J Hum Nutr Diet. 2019;32(4):413–21. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/jhn.12646
- Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. Metabolism. 2018;86:33–43. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.016. Disponible en: http:// www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2745–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-032046
- Baillargeon J-P, Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(1):22–4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1804

- Barber TM, Mccarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(2):137–45.
- Barr S, Hart K, Reeves S, Sharp K, Jeanes YM. Habitual dietary intake, eating pattern and physical activity of women with polycystic ovary syndrome. Eur J Clin Nutr. 2011;65(10):1126–32. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2011.81
- Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, et al. Adherence to the Mediterranean diet, dietary patterns and body composition in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Nutrients. 2019;11(10):2278. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/nu11102278
- Blank SK, McCartney CR, Helm KD, Marshall JC. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. Semin Reprod Med. 2007;25(5):352–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-984741
- Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2006;12(4):351–61. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dml017
- Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2016;31(12):2841–55. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew218
- Caldwell ASL, Edwards MC, Desai R, Jimenez M, Gilchrist RB, Handelsman DJ, et al. Neuroendocrine androgen action is a key extraovarian mediator in the development of polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(16):E3334–43. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1616467114
- 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. Hum Reprod. 2008;23(1):153–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem356

- Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case–control EpiGEICAM study. Br J Cancer. 2014;111(7):1454–62. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.434
- Chaudhari N, Dawalbhakta M, Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0354-x
- Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. Obstet Gynecol. 2007a;110(5):1050–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000287293.25465.e1
- Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. Am J Clin Nutr. 2007b;85(1):231–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/85.1.231
- Cutler DA, Pride SM, Cheung AP. Low intakes of dietary fiber and magnesium are associated with insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: A cohort study. Food Sci Nutr. 2019;7(4):1426–37. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/fsn3.977
- Del Castillo-Tirado F, Martínez-Ortega A, Del Castillo-Tirado R. Guía de práctica clínica de síndrome de ovario poliquístico. Archivos de Medicina. 2014; 10 (2-3). doi: 10.3823/1216.

- Departamento de Agricultura de EEUU (US Department of Agriculture). Agricultural Research Service 2010 National Nutrient Database for Standard Reference. Release 23. Nutrient Data Laboratory.
- Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8:96351–8.
- Doi SA. Neuroendocrine dysfunction in PCOS: a critique of recent reviews. Clin Med Res. 2008;6:47–53.
- Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. J Endocrinol Invest. 2017;40:487–97.
- Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlstrom PO. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2017;32:1621–30.
- Eleftheriadou M, Stefanidis K, Lykeridou K, Iliadis I, Michala L. Dietary habits in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol. 2015;31(4):269–71. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2014.984677
- Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: a review study. Diabetes Metab Syndr. 2017;11:429–32.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab. 1961;21(11):1440–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440

- Galgani JE, Uauy RD, Aguirre CA, Díaz EO. Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. Br J Nutr. 2008;100(03):471–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1017/s0007114508894408
- García-Arenzana N, Navarrete-Muñoz EM, Peris M, Salas D, Ascunce N, Gonzalez I, et al. Diet quality and related factors among Spanish female participants in breast cancer screening programs. Menopause. 2012;19(10):1121–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e3182544925
- García-Arenzana N, Navarrete-Muñoz EM, Vázquez-Carrete JA, Moreno MP, Vidal C, Salas D, et al. Cumplimiento de las recomendaciones dietéticas vigentes y variabilidad geográfica de la dieta en mujeres participantes en 7 programas de cribado de cáncer de mama en España [Compliance with current dietary recommendations and geographical variability of diet in women participating in 7 screening programs for breast cancer in Spain. Nutr Hosp. 2011;26(4):863–73. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1590/S0212-16112011000400029
- Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. Cardiovasc Diabetol. 2018 Mar 8;17(1):37.
- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society. Disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 2. Endocr Pract. 2015a;21:1415–26.
- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society. Disease state clinical review: Guide to the best

practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 1. Endocr Pract. 2015b;21(11):1291–300. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26509855/

- Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, et al. Cohort profile: The INMA—INfancia y Medio ambiente—(environment and childhood) project. Int J Epidemiol. 2012;41(4):930–40. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyr054
- Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update. 2011;17:171–83.
- Hoeger KM. Obesity and lifestyle management in polycystic ovary syndrome. Clin Obstet Gynecol. 2007 Mar;50(1):277-94. doi: 10.1097/GRF.0b013e31802f54c8. PMID: 17304042.
- IPAQ Research Committee. Guidelines for the Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire-2005. Consulted December 2019. Available at: www.ipaq.ki.se.
- Jena D, Choudhury AK, Mangaraj S, Singh M, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Study of visceral and subcutaneous sbdominal fat thickness and its correlation with cardiometabolic risk factors and hormonal parameters in polycystic ovary syndrome. Indian J Endocrinol Metab. 2018;22(3):321. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ijem.ijem_646_17
- Kazemi M, Jarrett B, Brink HV, Lin A, Hoeger K, Spandorfer S, et al. Associations between diet quality and ovarian dysmorphology in premenopausal women are mediated by obesity and metabolic aberrations (OR36-03-19). Curr Dev Nutr. 2019;3(nzz035.OR36-03-19):nzz035.OR36-03-19. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/cdn/nzz035.or36-03-19

- Kazemi M, Kim JY, Wan C. Comparison of dietary and physical activity behaviors in women with and without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 39 471 women [published correction appears in Hum Reprod Update. Hum Reprod Update. 2022;28(6):910–55.
- Kazemi M, Mcbreairty LE, Chizen DR, Pierson RA, Chilibeck PD, Zello GA. A comparison of a pulse-based diet and the Therapeutic Lifestyle Changes diet in combination with exercise and health counselling on the cardio-metabolic risk profile in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Nutrients. 2018;10.
- Larsson I, Hulthén L, Landén M, Pålsson E, Janson P, Stener-Victorin E. Dietary intake, resting energy expenditure, and eating behavior in women with and without polycystic ovary syndrome. Clin Nutr. 2016;35(1):213–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.02.006
- Liepa GU, Sengupta A, Karsies D. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and other androgen excess–related conditions: Can changes in dietary intake make a difference? Nutr Clin Pract. 2008;23(1):63–71. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1177/011542650802300163
- Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Libr. 2019;2019(3). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd007506.pub4
- Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2013;14:95–109.
- Lin AW, Kazemi M, Jarrett BY, Vanden Brink H, Hoeger KM, Spandorfer SD, et al. Dietary and physical activity behaviors in women with polycystic ovary syndrome

per the new International Evidence-based guideline. Nutrients. 2019;11(11):2711. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/nu11112711

- Lin AW, Lujan ME. Comparison of dietary intake and physical activity between women with and without polycystic ovary syndrome: A review. Adv Nutr. 2014;5(5):486–96. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3945/an.113.005561
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2016 Jul;106(1):6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003. Epub 2016 May 24. PMID: 27233760.
- Lu L, Li X, Lv L, Xu Y, Wu B, Huang C. Associations between omega-3 fatty acids and insulin resistance and body composition in women with polycystic ovary syndrome. Front Nutr. 2022;9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2022.1016943
- Marsh K, Brand-Miller J. The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? British Journal of Nutrition. 2005;94:154–65.
- Mizgier M, Jarząbek-Bielecka G, Formanowicz D. Dietary and Physical Activity Habits in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-HAstudy. J Clin Med. 2021;10(16).
- Moore AM, Campbell RE. Polycystic ovary syndrome: understanding the role of the brain. Front Neuroendocrinol. 2017;46:1–14.
- O'Connor A, Gibney J, Roche HM. Metabolic and hormonal aspects of polycystic ovary syndrome: the impact of diet. Proc Nutr Soc. 2010;69(4):628–35. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1017/s0029665110002016
- Organización mundial de la salud (OMS). Regional Office for Europe. A healthy lifestyle: Body mass index – BMI. WHO; 2021. Disponible en:

https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi

- Palma I, Farran P, Cervera P. Tablas de composición de Alimentos por medidas caseras de consumo habitual en España: CESNID [in Spanish]. En: McGraw Hill. Madrid, Spain ; 2008
- Riccardi G, Rivellese A. Dietary treatment of the metabolic syndrome - the optimal diet. British Journal of Nutrition. 2000;83:S143–8.
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. Endocr Rev. 2016;37:467–520.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh098
- Szczuko M, Skowronek M, Zapałowska-Chwyć M, Starczewski A. Quantitative assessment of nutrition in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). Rocz Panstw Zakl Hig. 2016;67(4):419–26.
- Tripathy P, Sahu A, Sahu M, Nagy A. Ultrasonographic evaluation of intra-abdominal fat distribution and study of its influence on subclinical atherosclerosis in women with polycystic ovarian syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;217:18–22. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.011
- Vessby B. Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. Current Opinion in Lipidology. 2003;14:15–9.
- Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Giménez- Monzó D, García-De-La-Hera M, Granado F, Young IS, et al. INMA-Valencia Cohort Study. Reproducibility and

validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. Nutr J. 2013;12.

- Vioque J. Validez de la evaluación de la ingesta dietética. En: Spanish, Serra-Majem Aranceta J, Mataiz J, editores. Bases Científicas y Aplicaciones Masson. Barcelona, Spain; 1995. p. 132–6.
- Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. Am J Epidemiol. 1985;122(1):51–65. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114086
- Willett WC, Stampfer MJ. Current evidence on healthy eating. Annu Rev Public Health. 2013;34(1):77–95. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031811-124646
- Willett, W.C. Nutritional Epidemiology. 2nd ed. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: Oxford University Press; 1998.
- Zheng X, Chen Y, Ma D, Zhang M, Huang Y, Tong M, et al. Correlation between daily energy intake from fat with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021;14:295–303. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2147/dmso.s287936

7. CAPÍTULO 2: RELACIÓN ENTRE LA DISTANCIA ANOGENITAL, COMO BIOMARCADOR DE LA EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A ANDRÓGENOS, Y LOS NIVELES HORMONALES EN MUJERES JÓVENES.

7.1 INTRODUCCIÓN

El aparato reproductor femenino está regulado por la interacción hormonal entre el hipotálamo, la glándula hipofisaria anterior y los ovarios (Knudtson y Mclaughlin, 2019). La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), producida y secretada por el hipotálamo, juega un papel crucial en la regulación de la función reproductiva al estimular la liberación de la hormona folículoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) desde las células gonadotropas de la adenohipófisis (Tsutsumi y Webster, 2009). Ambas gonadotropinas presentan una secreción pulsátil, promueven la ovulación y estimulan la secreción de hormonas sexuales como el estradiol y la progesterona desde los ovarios (Knudtson y Mclaughlin, 2019).

La FSH estimula mensualmente el crecimiento folicular y la síntesis de estradiol. El estradiol, producido por las células de la granulosa del folículo en desarrollo, es fundamental para el crecimiento y la regulación del sistema reproductor femenino, así como para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Además, los estrógenos tienen efectos importantes para la salud ósea y cardiovascular en las mujeres premenopáusicas (Laven, 2019). Por otro lado, la LH desencadena la ovulación a mitad del ciclo menstrual y estimula la producción ovárica de progesterona. La progesterona, producida por las células de la teca y las células luteinizadas de la granulosa, prepara el endometrio para la implantación del óvulo fecundado y mantiene el embarazo en sus primeras etapas. Si el óvulo fertilizado se implanta, el cuerpo lúteo secreta progesterona hasta que la placenta se desarrolla y asume la producción de progesterona durante el resto del embarazo (Laven, 2019; Tsutsumi y Webster, 2009). Si la concepción no ocurre, los niveles de progesterona disminuyen y promueven el inicio de la menstruación (Nagy et al., 2021). Asimismo, las hormonas gonadales femeninas contribuyen a la diferenciación sexual del cerebro. Por lo que, el comportamiento en ambos sexos está regulado por las concentraciones circulantes de las hormonas esteroideas (Jennings y de Lecea, 2020).

A su vez, los andrógenos, desempeñan un papel directo e importante en la regulación de la función reproductiva femenina. Han demostrado ser relevantes en la salud y en el bienestar sexual femenino. Además de ser clave en el desarrollo óseo, muscular, vascular y en la regulación del estado de ánimo y la líbido. De esta forma, se han desarrollado terapias con andrógenos para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH) en la menopausia (Smith y Batur, 2021). Sin embargo, aún hay incertidumbre en relación con la seguridad y eficacia del tratamiento con andrógenos a largo plazo.

También, la prolactina por su parte promueve principalmente la lactancia en respuesta al estímulo de succión. Sus efectos no sólo se limitan a la reproducción, sino que juega un importante papel en la homeostasis general. Responde a estímulos como la luz, el olor, el sonido y el estrés (Freeman et al., 2000).

Otra hormona femenina importante es la hormona antimülleriana (HAM), encargada de la regulación del crecimiento folicular mediante un mecanismo de retroalimentación negativa. Inhibe el reclutamiento folicular, regulando el número de folículos en crecimiento y la FSH, siendo así, un marcador de la reserva ovárica (Capecce et al., 2016).

Distancia anogenital

La distancia anogenital (DAG) se considera un parámetro antropométrico eficaz y de fácil medición para la valoración del desarrollo y la función genital, tanto en modelos animales como en humanos. La DAG ha sido ampliamente utilizada por toxicólogos reproductivos en experimentos con roedores. En general, se acepta que es sexualmente dimórfica en una gran parte de los mamíferos, incluidos los humanos, y que los machos tienen una DAG más larga (aproximadamente el doble) que las hembras (Liu et al., 2014).

La DAG presenta una estrecha relación con el desarrollo embrionario y fetal, siendo además aceptada como un marcador sensible de exposición intrauterina a andrógenos y a antiandrógenos (Liu et al., 2014). En estudios experimentales con animales se ha demostrado que la DAG proporciona una medida fiable para determinar la exposición fetal a andrógenos durante el proceso de masculinización (Welsh et al., 2008). De hecho, la exposición prenatal a andrógenos en hembras preñadas cursa con una masculinización de los tejidos reproductivos en su descendencia femenina. Por otro lado, la exposición

intrauterina a antiandrógenos potencia el desarrollo de alteraciones en los tejidos dependientes de andrógenos (Wolf et al., 2004). Así, por ejemplo, investigaciones en modelos animales han establecido que la DAG al nacer está directamente influenciada por la exposición hormonal intrauterina (Dean et al., 2012; Wolf et al., 2002). Por consiguiente, niveles más elevados de andrógenos durante el período fetal resultan en una DAG más prolongada, mientras que una mayor exposición a estrógenos o a antiandrógenos se correlaciona con una DAG más corta (Dean y Sharpe, 2013; Hotchkiss et al., 2007; Schwartz et al., 2019).

Por otro lado, los cambios en la DAG también se asocian con una exposición prenatal a ciertas medicaciones y otros compuestos disruptores endocrinos que actúan como potentes sustancias antiandrogénicas. Por lo que, la DAG también se emplea para medir los potenciales efectos en salud reproductiva de dichos compuestos (Foster y McIntyre, 2002), y se considera un marcador relevante por la Agencia de Protección Medioambiental Estadounidense (Fischer et al., 2020).

Efectivamente, existe una sólida evidencia tanto en modelos animales como humanos que respalda la DAG como un parámetro sensible de la influencia a los andrógenos a nivel prenatal y como un indicador de la salud reproductiva (McIntyre et al., 2001; Thankamony et al., 2016; Wolf et al., 2004). Considerando la DAG como un biomarcador antropométrico de exposición prenatal a sustancias químicas disruptoras endocrinas (Bornehag et al., 2015; Swan et al., 2005, 2015) y a andrógenos durante el desarrollo del sistema reproductivo (Dean y Sharpe, 2013; Jain y Singal, 2013).

La DAG consta de dos medidas (Figura 1):

- DAG ano-clítoris (DAG_{AC}): desde la superficie anterior del clítoris hasta el borde superior del ano.

- DAG ano-horquilla vulvar (DAG_{AH}): desde la horquilla vulvar hasta el borde superior del ano.

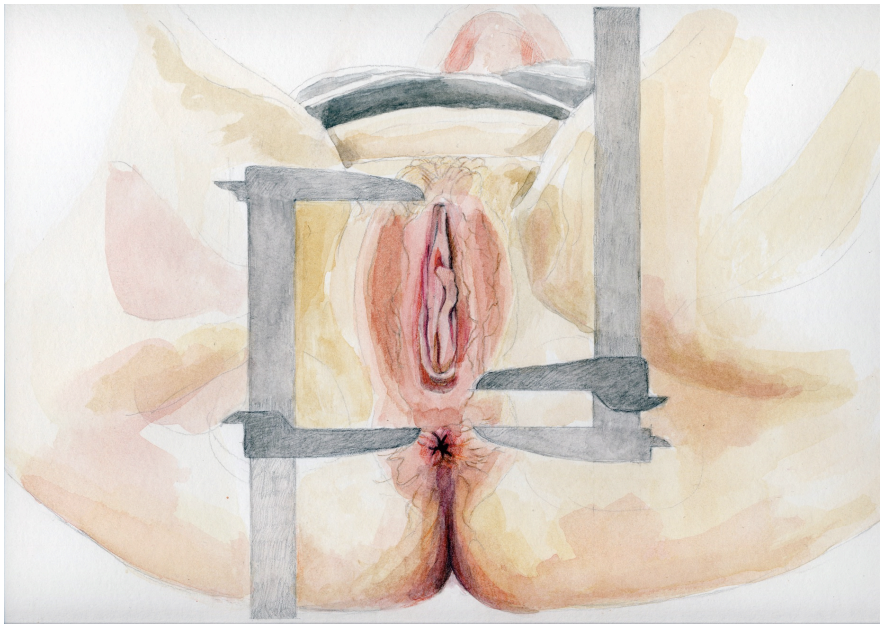

FIGURA 1. Técnica de realización de la medición de la distancia anogenital:
-La medición de la izquierda en la figura corresponde con la $DAG_{AC.}$
-La medición de la derecha corresponde con la $DAG_{AH.}$

(Fuente: Mendiola et al., 2016)

DAG y patología reproductiva femenina

Diversas investigaciones sugieren que hay una asociación entre la longitud de la DAG y distintos aspectos de la salud reproductiva en las mujeres. Por ejemplo, una DAG más alargada se ha relacionado con un mayor número de folículos ováricos (Mendiola et al., 2012) y con niveles más elevados de testosterona (Mira-Escolano et al., 2014a). Estos hallazgos indican que la DAG podría ser un marcador potencial de la salud reproductiva y hormonal en las mujeres. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender completamente la naturaleza de estas asociaciones y sus implicaciones clínicas.

En lo que respecta a la patología reproductiva femenina, la DAG, como marcador hormonal intrauterino, se ha comenzado a emplear como herramienta diagnóstica (Barrett et al., 2015). Esta idea se basa en la teoría de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad, también conocida como programación fetal (Gilman y Hornig, 2020; Swanson et al., 2009). El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía

más prevalente en mujeres en edad reproductiva. Cursa con hiperandrogenismo, oligo-anovulación y morfología poliquística de los ovarios (Goodarzi et al., 2011). Un estudio acerca de dicha patología en mujeres mediterráneas confirma la asociación entre la presencia de SOP y una DAG alargada (Sánchez-Ferrer et al., 2017a). Además, existe evidencia de que los fetos de madres con SOP se desarrollan en un ambiente hiperandrogénico (Homburg et al., 2017). De hecho, se ha demostrado una asociación positiva entre la exposición intrauterina a andrógenos en madres con SOP y una DAG alargada en su descendencia femenina, lo que aumentaría la susceptibilidad de las hijas a desarrollar este síndrome en la edad adulta. Esto permite destacar de nuevo la utilidad de la DAG en la práctica clínica para el futuro diagnóstico y prevención de posibles patologías como el SOP (Barrett et al., 2018). En este ámbito, otro marcador hormonal que ha mostrado ser útil es la hormona antimülleriana (HAM). La HAM refleja el número de folículos preantrales y antrales en el ovario, por lo que se comenzó a hipotetizar sobre su posible utilidad en el SOP (Homburg et al., 2013). Dado que se ha observado un aumento en sus niveles en mujeres con SOP, la HAM se categoriza como un potencial biomarcador de este síndrome, lo que podría reducir la necesidad de realizar estudios con ecografía (Sahmay et al., 2013). Ambos marcadores, DAG y HAM, utilizados de forma conjunta han demostrado una mayor precisión diagnóstica en el SOP que empleados individualmente (Prieto-Sánchez et al., 2022)

Por otra parte, existe evidencia que sugiere que el ambiente intrauterino hormonal durante la vida prenatal desempeña un papel importante en el desarrollo de otra patología reproductiva muy prevalente en la mujer, como es la endometriosis. La endometriosis es un trastorno hormonodependiente, de forma que, la exposición prenatal a estrógenos y/o disruptores endocrinos antiandrogénicos podrían relacionarse con una mayor incidencia de dicha patología. Asimismo, una DAG acortada es un factor predisponente para dicho desorden (Pan et al., 2021). Esta relación se ha reforzado con estudios que muestran una estrecha asociación entre una DAG acortada y la presencia de endometriomas y endometriosis profunda (Mendiola et al., 2016). Además, la DAG ha demostrado un alto valor predictivo en el diagnóstico de la endometriosis profunda (Sánchez-Ferrer et al., 2017b). También, niveles reducidos de HAM podrían servir como un marcador hormonal para identificar la depleción ovárica en esta patología, la cual está asociada al daño temprano causado por la endometriosis (Romanski et al., 2019). Al igual que en el SOP, ambos marcadores, DAG y HAM, en combinación presentan una mayor precisión en el

diagnóstico clínico de la endometriosis que cada uno de ellos por separado (Sánchez-Ferrer et al., 2019). Adicionalmente, un estudio reciente ha revelado una DAG significativamente acortada en mujeres con adenomiosis (Liu et al., 2023).

En cuanto a la relación entre la DAG y otras patologías femeninas, también se ha evaluado su posible relación con el prolapso de órganos pélvicos. Un estudio concluyó que las mujeres con esta patología presentaban una DAG_{AH} acortada, mientras que la DAG_{AC} aparecía alargada (Sánchez-Ferrer et al., 2016). Y, por otro lado, Peters y colaboradores describieron en mujeres con síndrome de Rokitansky la presencia de una DAG_{AH} significativamente mayor (Peters et al.,2020).

Finalmente, al igual que se ha observado una relación con distintas patologías femeninas, también se ha encontrado una asociación con las características ginecológicas maternas antes y durante el embarazo. Así, una DAG_{AH} alargada en la descendencia femenina se ha asociado con la presencia de irregularidades en el ciclo menstrual de las madres antes del embarazo, y esto último sería indicativo de potenciales niveles elevados de andrógenos intrauterinos (Mira-Escolano et al., 2014b).

DAG y hormonas séricas femeninas

La DAG es un biomarcador que se mantiene estable durante el ciclo menstrual (Barret et al., 2015), sin embargo, se ha informado que el uso de anticonceptivos hormonales podría estar asociado con mediciones más cortas de la DAG con respecto a las que no los toman. No obstante, en muchas especies de mamíferos se ha demostrado que las hembras con una DAG acortada son más fértiles. Por lo tanto, es posible que esa DAG acortada en mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales refleje una mayor fertilidad, en lugar de un efecto directo del uso de hormonas sobre la DAG (Bánszegi et al., 2012; Mendiola et al., 2012; Monclús y Blumstein, 2012).

Algunos estudios han evaluado la variación de la DAG en correlación con los niveles de diferentes hormonas reproductivas femeninas en mujeres adultas (Fabregues et al., 2018; Mira-Escolano et al., 2014a). En una investigación de 2014, a pesar de no evidenciar una relación entre la DAG y hormonas como el estradiol, FSH, LH o prolactina, se identificó

una asociación significativa entre una DAG_{AH} alargada y niveles elevados de testosterona en mujeres adultas. Por cada centímetro de aumento en la DAG_{AH}, la concentración sérica de testosterona aumentaba 0.06 ng/ml (Mira-Escolano et al., 2014a).

Asimismo, compuestos disruptores endocrinos con una potente acción antiandrogénica, como los parabenos y antifúngicos, han resultado en una DAG disminuida en varones cuyas madres habían estado sobreexpuestas a dichos compuestos (Jensen et al., 2021; Mogensen et al., 2017). Estos hallazgos son consistentes con los encontrados en modelos animales y humanos, donde una exposición prenatal a compuestos androgénicos en el sexo femenino, resulta en una masculinización de la DAG (más alargada) (Wolf et al., 2002, 2004). Y, por el contrario, la exposición intrauterina a agentes que interfieren con la acción androgénica (antiandrógenos), cursa con una DAG acortada en la población masculina y con alteraciones del desarrollo genital y la función reproductiva (Dean y Sharpe, 2013; Gray et al., 1999; Thankamony et al., 2016).

Y con respecto a la patología ginecológica en la mujer, en las condiciones que presentan hiperandrogenismo a nivel prenatal como el SOP, la DAG estaría alargada (Barrett et al., 2018; Sánchez-Ferrer et al., 2017a). Mientras que, en la endometriosis, al cursar con un ambiente estrogénico o antiandrogénico, la DAG se presentaría acortada (Pan et al., 2021; Prieto-Sánchez et al., 2022; Sahmay et al., 2013).

Por otra parte, existe un estudio que muestra la relación entre la DAG y la respuesta a la estimulación ovárica en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida. Esta respuesta depende, entre otras características, de los marcadores de reserva ovárica como los niveles de HAM y FSH. Se trata del primer estudio en mostrar la asociación entre una DAG acortada y una pobre respuesta a la estimulación ovárica, y, por tanto, con niveles disminuidos de HAM (Fabregues et al., 2018).

Por último, también se ha estudiado la posible variación en la DAG durante el embarazo objetivando que las mediciones de la DAG se mantienen estables durante los tres trimestres del embarazo tras ajustar por IMC. Este hallazgo sugiere que la DAG se mantiene estable durante el embarazo, a pesar de las fluctuaciones hormonales significativas que experimentan las mujeres durante este período (Sánchez-Ferrer et al., 2020).

Justificación

La DAG se ha empleado como un biomarcador antropométrico de exposición prenatal a andrógenos, así como a sustancias químicas disruptoras endocrinas, durante el desarrollo del sistema reproductivo. Además, la DAG se considera un parámetro útil para evaluar el desarrollo y la función de los genitales en mamíferos, y sirve como indicador de la salud reproductiva.

Muchos de los estudios sobre la DAG están realizados en modelos animales, sobre todo aquellos que valoran la exposición a compuestos disruptores endocrinos. Sin embargo, en la actualidad, la DAG se ha comenzado a emplear como herramienta diagnóstica en diferentes patologías reproductivas femeninas como el SOP (Gilman y Hornig, 2020; Goodarzi et al., 2011), la endometriosis (Mendiola et al., 2016; Sánchez-Ferrer et al., 2017b), el prolapso de órganos pélvicos (Sánchez-Ferrer et al., 2016), síndrome de Rokitansky (Peters et al.,2020), etc. Aunque es cierto que, la etiología de estas patologías en general se mantiene incierta, existen hipótesis que establecen una relación directa con el ambiente hormonal intrauterino y las exposiciones a nivel prenatal. De esta forma, la DAG no solo constituye una herramienta diagnóstica, sino también podría utilizarse potencialmente para la prevención de dichas patologías.

Con respecto al estudio de la relación de la DAG con los niveles hormonales, únicamente existe un estudio previo que explora la variación de la DAG en correlación con los niveles de diferentes hormonas (Mira-Escolano et al., 2014a), y otro estudio que lo aborda de forma más indirecta, mediante la respuesta a la estimulación ovárica y ciertas hormonas reproductivas (Fabregues et al., 2018). Por lo tanto, se considera adecuado y pertinente realizar un nuevo estudio con un tamaño muestral mayor para evaluar la relación entre la DAG, como biomarcador de la exposición intrauterina hormonal, y los niveles de hormonas reproductivas femeninas.

7.2 HIPÓTESIS

Existe una asociación significativa entre la DAG y los niveles de hormonas reproductivas femeninas en mujeres jóvenes en edad fértil.

7.3 OBJETIVOS

- Analizar la relación entre la DAG_{AC} y los niveles de diferentes hormonas reproductivas en mujeres jóvenes.

- Analizar la relación entre la DAG_{AH} y los niveles de diferentes hormonas reproductivas en mujeres jóvenes.

7.4 MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y población de estudio

Se trata de un estudio observacional transversal, realizado a partir de los datos aportados por un proyecto de investigación denominado "Factores preventivos y de riesgo de la salud reproductiva en las jóvenes de la Región de Murcia". Este estudio fue financiado por la Fundación Seneca de la Región de Murcia (19443/PI/14).

La población de estudio está conformada por 300 mujeres jóvenes reclutadas entre enero y agosto de 2017 en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), Murcia (España). Todas ellas residentes en la Región de Murcia, que estaban realizando sus estudios universitarios en la Universidad de Murcia.

Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión considerados fueron:

- Ser mujer entre 18 y 23 años.

- Estar matriculada en la Universidad de Murcia.

- Cumplimentar el consentimiento informado.

En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron del estudio participantes embarazadas o en período de lactancia, así como aquellas con antecedentes oncológicos. De las 300 mujeres inicialmente reclutadas, 293 cumplieron con todas las variables requeridas para el presente trabajo y fueron finalmente incluidas en el estudio.

Historia ginecológica y exploración física

Todas las mujeres fueron entrevistadas para obtener una historia ginecológica completa. Esta incluyó el registro del uso de anticonceptivos, antecedentes de enfermedades ginecológicas (SOP, endometriosis, salpingitis, etc.), irregularidades menstruales y la duración del ciclo menstrual reportada por cada paciente. Además, se les realizaron cuestionarios sociodemográficos y de calidad de vida.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó en kg/m^2 mediante una báscula digital Tanita SC 300-S. La talla se midió con un tallímetro telescópico, con un cursor abatible con una precisión en milímetros. También, se registró la medida de la circunferencia abdominal y se evaluó el grado de hirsutismo mediante la escala de Ferriman y Gallwey (Ferriman y Gallwey, 1961), así como la presencia o ausencia de acné.

Estudio de la DAG

La DAG fue evaluada con un pie de rey digital (Stainless Steel Digital Caliper, VWR® International, LLC, West Chester, PA, USA), incluyéndose dos medidas: la DAG_{AC} (ano-

clítoris) y la DAG_{AH} (ano-horquilla vulvar). Las medidas fueron tomadas por dos facultativos experimentados. Cada uno de ellos realizó tres mediciones para cada una de las distancias anogenitales, con una variabilidad intra e interexaminador menor del 5 y el 10% respectivamente. De esta forma, se obtuvieron un total de seis mediciones, utilizando la media de cada distancia con el fin de aumentar la precisión. Dichas mediciones fueron realizadas en posición de litotomía con un ángulo de 45° entre el torso y las piernas. Para verificar que las pacientes se encontraban en la posición adecuada se utilizó una regla de escuadra metálica. Durante la exploración física, tanto los examinadores como el equipo de soporte desconocían los niveles hormonales de las mujeres en cuestión.

Estudio de los niveles hormonales séricos

El análisis de los niveles hormonales séricos fue llevado a cabo durante la fase folicular temprana (días 1-6 del ciclo) en todas las pacientes. El mismo día de la visita clínica se extrajo una muestra de sangre sin periodo de ayuno previo entre las 12 y las 17 horas de la tarde. El suero sanguíneo se separó por centrifugación, se codificó y se congeló a -80°C hasta su análisis. Las muestras fueron analizadas en el mismo laboratorio del HCUVA. Todas las evaluaciones hormonales se llevaron a cabo simultáneamente para reducir la variación intralaboratorio. Los niveles séricos de hormona folículoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E2), prolactina (PRL), testosterona (T), testosterona libre (TL), y hormona antimülleriana (HAM) se determinaron utilizando un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia de resolución temporal (Roche Diagnostic Corporation, Indianapolis, IN, EE.UU). En este estudio, las sensibilidades del ensayo fueron de 0,10 mUI/ml para FSH y LH, 1,0 mUI/ml para PRL, 0,025 ng/ml para T, 1 ng/ml para HAM y 5,0 pg/ml para E2. Para la determinación de los niveles séricos de la mayoría de hormonas (FSH, LH, E2, T, TL) se excluyeron las pacientes que tomaban anticonceptivos, ya que podría influir en los resultados. Solo se incluyó a la totalidad de la muestra en la determinación de prolactina y hormona antimülleriana, donde se tuvo en cuenta si consumían anticonceptivos o no.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS Statistics v24. Para el estudio de las características cuantitativas de las mujeres jóvenes se utilizó la media aritmética y la desviación estándar (DE), junto con la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). Las características cualitativas, por su parte, se informaron mediante porcentaje (%). Para el análisis de la distribución de las variables cuantitativas empleamos la prueba de Kolmogorov- Smirnov.

Para identificar predictores de las medidas de la DAG se utilizaron análisis de regresión lineal. Las covariables examinadas inicialmente fueron: edad, IMC (kg/m2), anticoncepción hormonal (sí/no), y tabaquismo (fumadora actual versus no fumadora actual). Estas son variables que se han visto previamente relacionadas en estudios similares. Se emplearon modelos de regresión lineal múltiple para evaluar las asociaciones entre las distancias anogenitales (DAG_{AC} y DAG_{AH}) y los niveles séricos de hormonas reproductivas. Los modelos ajustados finales incluyeron como covariables el IMC, tabaquismo y anticoncepción hormonal. Además, se valoraron relaciones no lineales mediante análisis de ANCOVA. El nivel de significación estadística se estableció en p-valor <0,05.

Aprobación del estudio

Todas las participantes dieron su consentimiento para participar en este estudio. La Comisión de Ética de Investigación (CEI) de la Universidad de Murcia aprobó este estudio el día 18 de enero de 2016.

7.5 RESULTADOS

La Tabla 1, muestra las principales características de las mujeres jóvenes participantes en el estudio (n=293). La edad media (DE) de las pacientes es de 21,3 (1,8) años. En relación con los datos antropométricos, el peso medio (DE) fue de 59,9 (9,6) kg, la altura 1,7 (0.06) metros y el IMC 21,9 (3,3) kg/m2. La duración media de la menstruación fue de 4,6 (1,1) días y el tiempo medio transcurrido entre menstruaciones 28,4 (3,6) días.

Las medidas de la DAG (DAG_{AC} y DAG_{AH}) presentaron una media (DE) de 76,3 (10,7) mm y 23,5 (4,7) mm, respectivamente. En cuanto a los niveles hormonales séricos, con respecto a la totalidad de las participantes se obtuvieron los siguientes resultados: PRL de 433 (238) mUl/ml; y HAM de 3,8 (2,2) ng/ml. Posteriormente, al excluir a las pacientes que tomaban anticonceptivos (un 44,3% del total) la muestra fue de 165 mujeres (especificado en la Tabla 1), obteniéndose los siguientes resultados: FSH una media (DE) de 6,0 (1,7) mUI/ml; LH de 6,9 (3,4) mUl/ml; E2 de 41,8 (31,7) pg/ml; T de 0,29 (0,12) ng/ml; TL de 1,2 (0,47) pg/ml.

Además, la etnia de nuestra población fue en su mayoría caucásica (96,3%), con un consumo de tabaco del 30,9%, y alcohol con un porcentaje de 84,1% al menos una vez al mes. De igual forma, se preguntó acerca de otras patologías adyacentes como la enfermedad tiroidea presente en un 6,1% y el síndrome de ovario poliquístico (SOP) en un 12,7%. Por otro lado, el 44,3% de las mujeres había tomado anticonceptivos hormonales. Por último, y en global, un 96,6% de las mujeres informaron de una buena salud general.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO (n=293).

	Media (DE)	Mediana (RIQ)
Edad (años)	21,3 (1,8)	21,0 (20,0-23,0)
Peso (kg)	59,9 (9,6)	58,8 (53,5-64,8)
Altura (m)	1,7 (0,06)	1,7 (1,6-1,7)
IMC (kg/m^2)	21,9 (3,3)	21,1 (19,6-23,5)
Duración de la menstruación (días)	4,6 (1,1)	4,0 (4,0-5,0)
Tiempo medio entre menstruaciones (días)	28,4 (3,6)	28,0 (28,0-28,0)
DAG_{AC} (mm)	76,3 (10,7)	77,3 (69,6-83,6)
DAG_{AH} (mm)	23,5 (4,7)	23,2 (20,2-26,2)
Hormona folículo-estimulante (FSH) (mUI/ml)[1]	6,0 (1,7)	6,2 (4,9-7,1)
Hormona luteinizante (LH) (mUI/ml)[1]	6,9 (3,4)	6,3 (4,7-8,4)
Estradiol (E2) (pg/ml)[1]	41,8 (31,7)	33,9 (24,7-48,7)
Testosterona (T) (ng/ml)[1]	0,29 (0,12)	0,27 (0,21-0,35)
Testosterona libre (TL) (pg/ml)[1]	1,2 (0,47)	1,1 (0,80-1,5)
Prolactina (mUI/ml)	433 (238)	387 (295-493)
Hormona antimülleriana (AMH) (ng/ml)	3,8 (2,2)	3,4 (2,1-4,8)
	Porcentaje de mujeres (%)	
Caucásicas	96,3	
Tabaquismo[2]	30,9	
Alcohol[3]	84,1	
Percepción de buena salud general	96,6	
Enfermedad tiroidea	6,1	
Síndrome de ovario poliquístico	12,7	
Anticonceptivos hormonales	44,3	

DE. Desviación estándar. RIQ. Rango intercuartílico (P_{75} - P_{25}).

DAG_{AC}. Distancia anogenital desde el borde superior del ano hasta la superficie anterior del clítoris.

DAG_{AH}. Distancia anogenital desde el borde superior del ano hasta la horquilla vulvar.

[1] n=165

[2] ¿Fuma o ha fumado a lo largo de su vida?

[3] ¿Durante algún periodo de su vida ha consumido bebidas alcohólicas con una frecuencia de al menos 1 vez al mes?

En la Tabla 2, se muestran los resultados de las relaciones -sin ajustar y ajustadas- entre ambas DAGs y los niveles de hormonas reproductivas femeninas. No se observa ninguna asociación estadísticamente significativa entre ambas DAGs y las diferentes hormonas séricas para ninguno de los dos modelos, ajustado y sin ajustar. Tampoco se observaron relaciones no lineales (datos no mostrados). Únicamente podemos vislumbrar una cierta tendencia positiva entre la DAG_{AH} y los niveles séricos de la HAM. La HAM aumentaría 0,033 ng/ml por cada incremento de 1 mm de la DAG_{AH}, con un p-valor de 0,19. No obstante, como se ha señalado, este hallazgo no es estadísticamente significativo y por tanto de interpretación extremadamente limitada.

TABLA 2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE Y MÚLTIPLE ENTRE LAS DISTANCIAS ANOGENITALES Y LOS NIVELES SÉRICOS DE HORMONAS REPRODUCTIVAS.

Hormonas reproductivas séricas	DAG_{AC}						DAG_{AH}					
	Modelo sin ajustar			Modelo ajustado[a]			Modelo sin ajustar			Modelo ajustado[a]		
	β	IC 95%	p-valor	β	IC 95%	p-valor	β	IC 95%	p-valor	β	IC 95%	p-valor
FSH	0.002	(-0.021,0.026)	0.85	-0.001	(-0.025,0.022)	0.91	-0.006	(-0.063,0.051)	0.84	-0.016	(-0.074,0.041)	0.58
LH	0.018	(-0.028,0.064)	0.45	0.024	(-0.023,0.071)	0.32	0.021	(-0.091,0.133)	0.71	0.017	(-0.098,0.132)	0.77
Estradiol	0.226	(-0.196,0.649)	0.29	0.303	(-0.143,0.748)	0.22	-0.308	(-1.325,0.708)	0.55	-0.19	(-1.266,0.886)	0.73
Testosterona	0.001	(-0.0001,0.003)	0.23	0.001	(-0.001,0.002)	0.46	0.002	(-0.002,0.006)	0.39	0.001	(-0.003,0.005)	0.65
Testost. Libre	0.001	(-0.006,0.006)	0.70	-0.002	(-0.008,0.005)	0.62	0.010	(-0.006,0.026)	0.22	0.009	(-0.008,0.025)	0.30
Prolactina	-1.478	(-4.054,1.098)	0.26	-0.743	(-3.463,1.976)	0.59	-3.245	(-9.156,2.666)	0.28	-3.307	(-9.590,2.977)	0.30
Hormona antimülleriana	-0.003	(-0.026,0.021)	0.82	0.002	(-0.022,0.026)	0.87	0.036	(-0.018,0.090)	0.20	0.033	(-0.021,0.088)	0.19

[a]Ajustado por IMC, tabaco y toma de anticonceptivos.
DAG_{AC}. Distancia anogenital desde el borde superior del ano hasta la superficie anterior del clítoris.
DAG_{AH}. Distancia anogenital desde el borde superior del ano hasta la horquilla vulvar.

La Figura 2, muestra la relación entre los niveles séricos de HAM en función de la DAG_{AH}. En este caso se aprecia la tendencia previamente comentada.

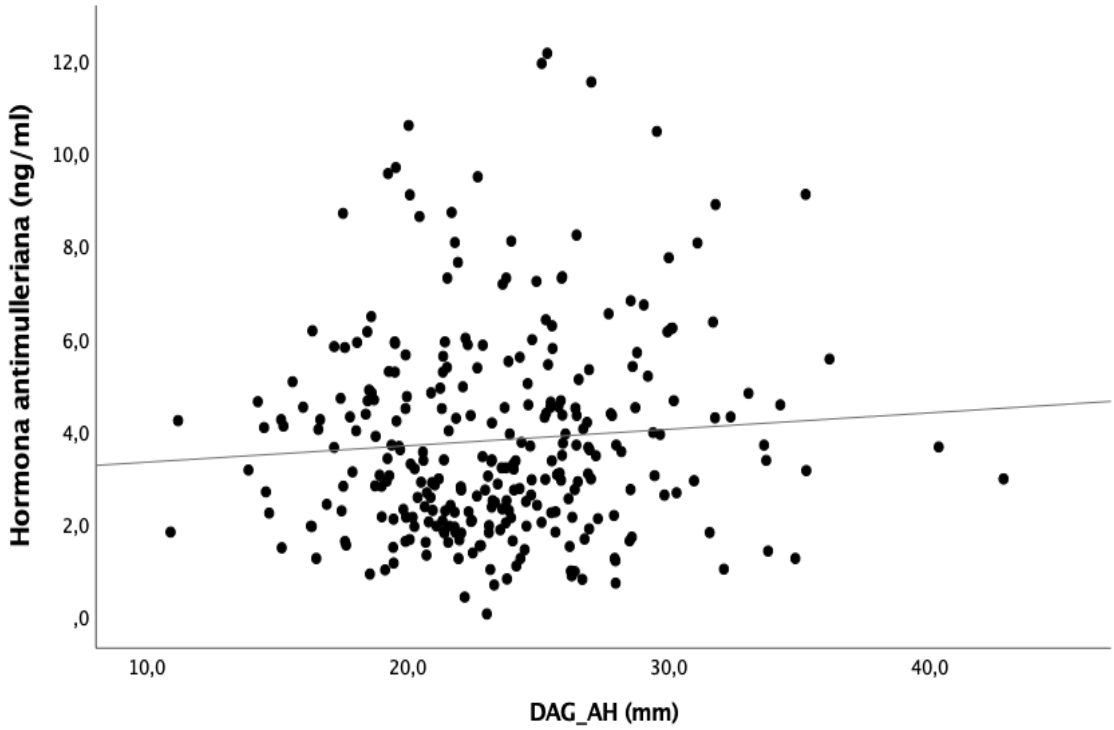

FIGURA 2. Gráfico de regresión lineal de los niveles séricos de hormona antimülleriana (HAM) en función de la distancia anogenital desde el borde superior del ano hasta la horquilla vulvar (DAG_{AH}).

7.6 DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos no observaron una relación estadísticamente significativa entre la DAG y los niveles séricos de las diferentes hormonas reproductivas femeninas. Únicamente se observó una tendencia positiva, no significativa, entre la DAG_{AH} y los niveles séricos de HAM.

En general, la literatura científica que investiga la DAG en relación con los niveles hormonales o la exposición a compuestos disruptores endocrinos en mujeres es muy escasa. Por ejemplo, en 2021, Jensen y colaboradores mostraron una asociación entre la exposición materna a parabenos y la DAG a los 3 meses de edad en la descendencia. De un total de 536 mujeres embarazadas danesas, únicamente un 10,4% de las mujeres presentaron niveles de parabenos elevados en orina, sin embargo, las consecuencias en la descendencia fueron relevantes y nos orientan hacia la influencia de estas sustancias en el desarrollo intrauterino. Una mayor exposición materna a los parabenos se asoció con una DAG más corta en los niños y una DAG más larga en las niñas. Además, las concentraciones de hormonas sexuales fueron más bajas en las niñas con una alta exposición prenatal a los parabenos. En general, los parabenos actúan como compuestos estrogénicos débiles y también inhiben el metabolismo de los estrógenos endógenos, lo que justifica que alteren los niveles hormonales en la descendencia femenina. Asimismo, son inhibidores de la enzima aromatasa, lo que explica un aumento de los andrógenos en las niñas y por tanto de la DAG (Jensen et al., 2021). Esto nos sugiere la interferencia de estas sustancias en la programación del eje hipofisario-gonadal.

Con respecto a los estudios relacionados con nuestro trabajo actual, contamos con diferentes investigaciones que analizaron aspectos similares. El estudio de Mira-Escolano y colaboradores, informó de una relación positiva entre la DAG_{AH} y los niveles séricos de testosterona, sin resultados relevantes para el resto de las hormonas estudiadas. La testosterona sérica aumentó 0,06 ng/ml por cada centímetro de aumento en la DAG_{AH}, sugiriendo su relación con el ambiente hormonal prenatal. La muestra del estudio fue de 100 mujeres jóvenes y únicamente se analizaron los niveles de FSH, LH, testosterona, prolactina y estradiol (Mira-Escolano et al., 2014a). Nuestro estudio presenta mayor potencia dado que el tamaño muestral es relativamente mayor (n=293) y, además, se incorporaron al análisis la testosterona libre y la HAM. Sin embargo, no encontramos una

relación estadísticamente significativa para ninguna de las hormonas. Esta ausencia de significación estadística tal vez pueda deberse a una excesiva homogeneidad de nuestra muestra de estudio. Dado que la cohorte analizada está compuesta por mujeres jóvenes dentro de un rango de edad específico, todas ellas estudiantes de la Universidad de Murcia y con características sociodemográficas homogéneas.

También, encontramos otro estudio que ha intentado relacionar la DAG con los niveles de testosterona sérica. En él, se incluyeron 600 pacientes y observaron que existía una relación significativa entre la DAG y la vida sexual femenina, aumentando las puntuaciones de la Escala de Función Sexual Femenina (FSFI) y la Calidad de Vida Sexual Femenina (SQOL-F) con el aumento de la DAG. Sin embargo, no se observó una relación significativa entre la distancia anogenital y los niveles de testosterona sérica, a pesar de que la DAG parece estar relacionada con la exposición a la testosterona durante la vida intrauterina (Kulaksiz y Toprak, 2023).

Por otro lado, Fabregues y colaboradores establecieron que una DAG acortada se asocia con una baja respuesta a la estimulación ovárica. En general, el éxito de las técnicas de reproducción asistida depende de la reserva de folículos ováricos y, en consecuencia, está relacionado también con los niveles de FSH y HAM. El objetivo de este estudio fue comparar la DAG como biomarcador del entorno hormonal intrauterino con otros marcadores de reserva ovárica convencionales y evaluar la relación entre la DAG y la respuesta ovárica a la estimulación ovárica controlada (Fabregues et al., 2018). Por lo tanto, se plantea la posibilidad de que el "pool" folicular ovárico podría verse influido por el ambiente androgénico prenatal. De hecho, previamente a la realización de este estudio se encontró una asociación positiva entre ambas DAGs y el recuento folicular ovárico, hipotetizando un origen fetal común entre una DAG más larga y un mayor reclutamiento folicular (Mendiola et al., 2012). Los resultados del estudio de Fabregues y colaboradores establecen una relación positiva, estadísticamente significativa, entre ambas DAGs (DAG_{AC} y DAG_{AH}) y la HAM (Fabregues et al., 2018). Este resultado es parcialmente consistente con el nuestro, por tratarse nuestro hallazgo de una mera tendencia positiva no significativa, pero podría ayudar a arrojar luz sobre esta línea de investigación y sus limitaciones.

En relación con la implicación de la DAG como herramienta diagnóstica en mujeres adultas, se trata de un biomarcador que se mantiene estable durante la vida adulta y el ciclo menstrual, lo que apoya su uso (Barrett et al., 2015). En el SOP, se ha mostrado una asociación positiva entre la DAG y la presencia de la patología, lo que sugiere la influencia de una exposición prenatal a andrógenos. Utilizando medidas de calidad diagnóstica, el área bajo la curva ROC fue mayor para la DAG_{AC}, por lo que esta DAG presenta un mejor valor predictivo en el diagnóstico del SOP (Sánchez-Ferrer et al., 2017a). Además, encontramos otro estudio relacionado con el SOP cuyos hallazgos están estrechamente relacionados con los expuestos por Mira-Escolano y colaboradores (Mira-Escolano et al., 2014a). Se trata de un estudio que examinó la asociación entre el desarrollo de SOP y la DAG como marcador prenatal de los niveles séricos de diferentes hormonas (T, FSH, LH). En el grupo con SOP, los niveles séricos de testosterona se asociaron de forma significativa con una DAG más prolongada. Además, los niveles de LH y la presencia de ovarios de morfología poliquística se asociaron significativamente con una DAG_{AH} alargada. Con todo ello, se podría indicar que una DAG alargada y unos niveles más elevados de testosterona pueden compartir un entorno hiperandrógenico fetal común en el SOP (Wu et., 2017). Estos resultados no son consistentes con los nuestros, dado que nuestro actual estudio no encontró una significación estadística para la testosterona y la LH, pero podrían considerarse relevantes para futuras investigaciones.

También, la HAM ha mostrado un aumento en sus cifras en mujeres con SOP, considerándose un potencial marcador biológico (Homburg et al., 2013; Sahmay et al., 2013). Dado que nuestro estudio señala una tendencia entre la DAG y la HAM, merece la pena destacar que ambos biomarcadores han sido empleados conjuntamente para el diagnóstico del SOP (Prieto-Sánchez et al., 2022). En este estudio en cuestión, se concluyó que las mujeres con SOP presentaban de forma significativa una DAG_{AC} y una DAG_{AH} más largas (80.5 ± 11.3 y 27.8 ± 5.7 frente a 76.0 ± 10.4 mm y 26.5 ± 5.1 mm; $p< 0,001$), y unos mayores niveles de HAM en comparación a los obtenidos en los controles (7.2 ± 4.7 frente a 3.1 ± 2.2ng/mL; $p< 0.001$) (Prieto-Sánchez et al., 2022).

Por otra parte, en la endometriosis, una DAG acortada parece ser un factor predisponente, mostrando un mejor valor predictivo para el diagnóstico de la endometriosis profunda la DAG_{AH} (Mendiola et al., 2016; Pan et al., 2021; Sánchez-Ferrer et al., 2017b). De forma similar, la endometriosis se ha relacionado con una DAG acortada y niveles de HAM

disminuidos debido a la depleción ovárica propia de esta patología (Romanski et al., 2019; Sánchez-Ferrer et al., 2019). Con todo ello, podrían plantearse investigaciones posteriores dada la potencial asociación entre la DAG y la HAM señalada por los estudios previos descritos.

Por último, estudios observacionales realizados en humanos durante los últimos años muestran una asociación significativa entre la DAG y el varón, informando que los hombres con una DAG acortada presentaban una peor concentración seminal y eran más propensos a la infertilidad (Mendiola et al., 2011). Esas alteraciones están recogidas y relacionadas con lo que se conoce bajo el nombre de "Síndrome de disgenesia testicular" (Fisher, 2004). Además, en 2011, Buck Louis y colaboradores sugirieron un paradigma análogo en mujeres, el "Síndrome de disgenesia ovárica'' para referirse a alteraciones en la estructura o función ovárica prenatal que podrían manifestarse como problemas de fertilidad, trastornos ginecológicos, complicaciones durante el embarazo o la aparición tardía de enfermedades en la edad adulta (Buck Louis et al., 2011).

Con respecto a las limitaciones de nuestro estudio, por un lado, al tratarse de un estudio transversal, su causalidad es limitada, pese a que nos permite conocer las asociaciones estudiadas en la población. Si bien es cierto que, comparado con el estudio previamente realizado, se incluyeron hormonas como la HAM o la testosterona libre, no fue posible incluir otras potencialmente importantes como la Inhibina B o las hormonas tiroideas. Por otro lado, la muestra, compuesta por 293 mujeres jóvenes estudiantes de la Universidad de Murcia, en su mayoría de origen caucásico y con características sociodemográficas similares, podría considerarse muy homogénea y limitar su posible validez. Además, la validez externa también estaría limitada, dado que esta muestra no representa adecuadamente a la población general de mujeres en esa franja de edad. No obstante, es importante destacar que el tamaño muestral es mayor en comparación con estudios previos.

7.7 CONCLUSIONES

- Nuestro estudio no muestra ninguna asociación significativa entre la DAG y los niveles de hormonas reproductivas femeninas. Sólo se observó una tendencia positiva, no significativa, entre la DAG_{AH} y los niveles séricos de HAM.

- Dados los resultados de nuestro estudio, sus limitaciones y la falta de concordancia con trabajos previos, sería necesario realizar más estudios para confirmar y replicar nuestros resultados, y así aportar más luz sobre esta cuestión.

7.8 BIBLIOGRAFÍA

- Bánszegi O, Szenczi P, Dombay K, Bilkó A, Altbäcker V. Anogenital distance as a predictor of attractiveness, litter size and sex ratio of rabbit does. Physiol Behav. 2012;105(5):1226–30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.01.002
- Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S, Abbott DH, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. J Dev Orig Health Dis. 2018;9(3):307–14. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1017/S2040174417001118
- Barrett ES, Parlett LE, Swan SH. Stability of proposed biomarkers of prenatal androgen exposure over the menstrual cycle. J Dev Orig Health Dis. 2015;6(2):149–57. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1017/S2040174414000646
- Bornehag CG, Carlstedt F, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, et al. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. Environ Health Perspect . 2015;123(1):101–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408163
- Buck Louis GM, Cooneya MA, Peterson CM. The ovarian dysgenesis syndrome. J Dev Orig Health Dis. 2011;2:25–35.
- Capecce E, Pelanda M, Dicugno M, González de Sampaio E, Buongiorno G, Corazza N, et al. La hormona antimülleriana como marcador de función ovárica. Rev Argent Endocrinol Metab. 2016;53(3):106–13. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.06.003
- Dean A, Sharpe RM. Clinical review: Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: relationship to male reproductive development

and its disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):2230–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-4057

- Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats: Effect of foetal dihydrotestosterone exposure. Int J Androl. 2012;35(3):330–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01236.x
- Fabregues F, González-Foruria I, Peñarrubia J, Carmona F. Ovarian response is associated with anogenital distance in patients undergoing controlled ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod. 2018;33(9):1696–704. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey244
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab. 1961;21(11):1440–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440
- Fischer MB, Ljubicic ML, Hagen CP, Thankamony A, Ong K, Hughes I, et al. Anogenital Distance in Healthy Infants: Method-, Age- and Sex- related Reference Ranges. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(9):2996–3004.
- Fisher JS. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. J Reprod Fertil. 2004;127(3):305–15. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1530/rep.1.00025
- Foster PM, McIntyre BS. Endocrine active agents: implications of adverse and non-adverse changes. Toxicol Pathol. 2002;30(1):59–65. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/01926230252824716

- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev. 2000;80(4):1523–631. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1523
- Gilman SE, Hornig M. Invited commentary: The disillusionment of developmental origins of health and disease (DOHaD) epidemiology. Am J Epidemiol. 2020;189(1):1–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwz214
- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(4):219–31. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.217
- Gray LE Jr, Ostby J, Monosson E, Kelce WR. Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. Toxicol Ind Health. 1999;15(1):48–64. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1191/074823399678846646
- Homburg R, Gudi A, Shah A, M. Layton A. A novel method to demonstrate that pregnant women with polycystic ovary syndrome hyper-expose their fetus to androgens as a possible stepping stone for the developmental theory of PCOS. A pilot study. Reprod Biol Endocrinol. 2017;15(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12958-017-0282-1
- Homburg R, Ray A, Bhide P, Gudi A, Shah A, Timms P, et al. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. Hum Reprod. 2013;28(4):1077–83. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det015
- Hotchkiss AK, Lambright CS, Ostby JS, Parks-Saldutti L, Vandenbergh JG, Gray LE Jr. Prenatal testosterone exposure permanently masculinizes anogenital distance, nipple development, and reproductive tract morphology in female Sprague-Dawley

rats. Toxicol Sci. 2007;96(2):335–45. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfm002

- Jain VG, Singal AK. Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: a detailed genital anthropometric analysis in human newborns. Hum Reprod. 2013;28(9):2343–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det286
- Jennings KJ, de Lecea L. Neural and hormonal control of sexual behavior. Endocrinology. 2020;161(10). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/endocr/bqaa150
- Jensen TK, Andersson AM, Main KM, Johannsen TH, Andersen MS, Kyhl HB, et al. Prenatal paraben exposure and anogenital distance and reproductive hormones during mini-puberty: A study from the Odense Child Cohort. Sci Total Environ. 2021;769(145119):145119. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145119
- Knudtson J, Mclaughlin JE. Endocrinología reproductiva femenina – Ginecología y obstetricia. Manual MSD versión profesionales. 2019. Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/endocrinolog%C3%ADa-reproductiva-femenina/endocrinolog%C3%ADa-reproductiva-femenina
- Kulaksiz D, Toprak T. The relationship between anogenital distance and female sexual life. Minerva Obstet Gynecol. 2023;75(4):311–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05023-0
- Laven JSE. Follicle stimulating hormone receptor (FSHR) polymorphisms and polycystic ovary syndrome (PCOS). Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00023

- Liu C, Xu X, Huo X. Anogenital distance and its application in environmental health research. Environ Sci Pollut Res Int. 2014;21(8):5457–64. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s11356-014-2570-z
- Liu X, Ding D, Shen M, Yan D, Guo S-W. Shorter anogenital distance in women with ovarian endometriomas and adenomyosis, but not uterine leiomyomas. Biomedicines. 2023;11(10). Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11102618
- McIntyre BS, Barlow NJ, Foster PM. Androgen-mediated development in male rat offspring exposed to flutamide in utero: permanence and correlation of early postnatal changes in anogenital distance and nipple retention with malformations in androgen-dependent tissues. Toxicol Sci. 2001;62(2):236–49. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/62.2.236
- Mendiola J, Roca M, Mínguez-Alarcón L, Mira-Escolano M-P, López-Espín JJ, Barrett ES, et al. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women: a cross-sectional study. Environ Health. 2012;11(1):90. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-11-90
- Mendiola J, Sánchez-Ferrer ML, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, et al. Endometriomas and deep infiltrating endometriosis in adulthood are strongly associated with anogenital distance, a biomarker for prenatal hormonal environment. Hum Reprod. 2016;31(10):2377–83. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew163
- Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F, Swan SH. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. Environ Health Perspect. 2011;119(7):958–63. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1103421

- Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Melgarejo M, Cutillas-Tolín A, Roca M, et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study. BJOG. 2014a;121(11):1359–64. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12627
- Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Roca M, Cutillas-Tolín A, López-Espín JJ, et al. Anogenital distance of women in relation to their mother's gynaecological characteristics before or during pregnancy. Reprod Biomed Online. 2014b;28(2):209–15. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.09.026
- Mogensen DM, Pihl MB, Skakkebæk NE, Andersen HR, Juul A, Kyhl HB, et al. Prenatal exposure to antifungal medication may change anogenital distance in male offspring: a preliminary study. Environ Health. 2017;16(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12940-017-0263-z
- Monclús R, Blumstein DT. Litter sex composition affects life-history traits in yellow-bellied marmots: Litter sex composition in marmots. J Anim Ecol. 2012;81(1):80–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2656.2011.01888.x
- Nagy B, Szekeres-Barthó J, Kovács GL, Sulyok E, Farkas B, Várnagy Á, et al. Key to life: Physiological role and clinical implications of progesterone. Int J Mol Sci. 2021;22(20). Disponible en: http://dx.doi.org/10.3390/ijms222011039
- Pan Z, Zhu F, Zhou K. A systematic review of anogenital distance and gynecological disorders: Endometriosis and polycystic ovary syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:696879. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.696879
- Peters HE, Laeven CHC, Trimbos CJMA, van de Ven PM, Verhoeven MO, Schats R, et al. Anthropometric biomarkers for abnormal prenatal reproductive hormone exposure in women with Mayer-Rokitanksy-Küster-Hauser syndrome, polycystic

ovary syndrome, and endometriosis. Fertil Steril . 2020;114(6):1297–305. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.029

- Prieto-Sánchez MT, Hernández-Peñalver AI, Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Anogenital distance and anti-Müllerian hormone combined improves the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Hum Fertil (Camb). 2022;25(2):274–82. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/14647273.2020.1795574
- Romanski PA, Brady PC, Farland LV, Thomas AM, Hornstein MD. The effect of endometriosis on the antimüllerian hormone level in the infertile population. J Assist Reprod Genet. 2019;36(6):1179–84. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01450-9
- Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydin Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(12):1369–74. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12247
- Sánchez-Ferrer ML, Arense-Gonzalo JJ, Prieto-Sánchez MT, Alfosea-Marhuenda E, Gómez-Carrascosa I, Iniesta MA, et al. Does the anogenital distance change across pregnancy? Reprod Biomed Online. 2020;41(3):527–33. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.009
- Sánchez-Ferrer ML, Jiménez-Velázquez R, Mendiola J, Prieto-Sánchez MT, Cánovas-López L, Carmona-Barnosi A, et al. Accuracy of anogenital distance and anti-Müllerian hormone in the diagnosis of endometriosis without surgery. Int J Gynaecol Obstet. 2019;144(1):90–6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12691

- Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, Carmona-Barnosi A, Prieto-Sánchez MT, et al. Torres-Cantero AT. Presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult Mediterranean women. Hum Reprod. 2017a;32(11):2315–23.
- Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Corbalán-Biyang S, Hernández-Peñalver AI, et al. Torres- Cantero AM. Investigation of anogenital distance as a diagnostic tool in endometriosis. Reprod Biomed Online. 2017b;34(4):375–82.
- Sánchez-Ferrer ML, Moya-Jiménez LC, Mendiola J. Comparison of the anogenital distance and anthropometry of the perineum in patients with and without pelvic organ prolapse. Actas Urol Esp (Engl Ed). 2016;40(10):628–34. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.acuroe.2016.04.003
- Schwartz CL, Christiansen S, Vinggaard AM, Axelstad M, Hass U, Svingen T. Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders. Arch Toxicol. 2019;93(2):253–72. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s00204-018-2350-5
- Smith T, Batur P. Prescribing testosterone and DHEA: The role of androgens in women. Cleve Clin J Med. 2021;88(1):35–43. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.88a.20030
- Swan SH, Main KM, Liu F. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure [published correction appears in Environ Health Perspect. Environ Health Perspect. 2005;113(9):1056–61.
- Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. Hum Reprod. 2015;30(4):963–72. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu363

- Swanson JM, Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Developmental origins of health and disease: environmental exposures. Semin Reprod Med. 2009;27(5):391–402. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1237427
- Thankamony A, Pasterski V, Ong KK, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. Andrology. 2016;4(4):616–25. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/andr.12156
- Tsutsumi R, Webster NJG. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. Endocr J. 2009;56(6):729–37. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.k09e-185
- Welsh M, Saunders PTK, Fisken M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. J Clin Invest. 2008;118(4):1479–90. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1172/JCI34241
- Wolf CJ, Hotchkiss A, Ostby JS, LeBlanc GA, Gray LE Jr. Effects of prenatal testosterone propionate on the sexual development of male and female rats: a dose-response study. Toxicol Sci. 2002;65(1):71–86. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/65.1.71
- Wolf CJ, LeBlanc GA, Gray LE Jr. Interactive effects of vinclozolin and testosterone propionate on pregnancy and sexual differentiation of the male and female SD rat. Toxicol Sci. 2004;78(1):135–43. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfh018
- Wu XY, Li ZL, Wu CY, Liu YM, Lin H, Wang SH, et al. Endocrine traits of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female Sprague-Dawley rats. Endocr J. 2010;57(3):201–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.k09e-205

- Wu Y, Zhong G, Chen S, Zheng C, Liao D, Xie M. Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure, Hum Reprod. Apri. 2017;32(4):937–43.

8. CAPÍTULO 3: CÁNCER DE MAMA Y SU RELACIÓN CON LA DISTANCIA ANOGENITAL COMO MARCADOR DEL AMBIENTE HORMONAL INTRAUTERINO.

8.1 INTRODUCCIÓN

A nivel global, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres (SEOM, 2023). En el mundo una de cada ocho mujeres desarrollará un cáncer de mama a lo largo de la vida siendo la mayoría diagnosticados entre los 45 y 65 años (SEGO, 2017). La incidencia del cáncer de mama ha ido en aumento y se espera que esa tendencia continúe (Winters et al., 2017).

En España, el cáncer de mama es un importante problema de salud pública dada su elevada incidencia, prevalencia y mortalidad, provocando unos 35000 nuevos casos al año por lo que será el cáncer más diagnosticado y más mortal en mujeres en España en 2023 (SEOM, 2023). A pesar de este enorme aumento en las cifras, se han logrado avances significativos en los últimos años para mejorar y aumentar las tasas de supervivencia (SEGO, 2017). Entre las mujeres españolas, la supervivencia neta a los 5 años para el cáncer de mama fue del 86%, cifra comparable a la de los países de nuestro entorno. Se estima que esta se ha duplicado en los últimos 40 años y es probable que, aunque lentamente, continúe aumentando en los próximos años (SEOM, 2023).

La incidencia del cáncer de mama es más común en los países desarrollados con respecto a los países en vías de desarrollo, lo que refleja una fuerte asociación con la globalización (Kashyap et al., 2022). Hay muchas pruebas que demuestran la influencia del estilo de vida y de los factores ambientales en el desarrollo del cáncer de mama. Se estima que casi el 70% de los tumores malignos son causados por factores ambientales, mientras que en el cáncer de mama este porcentaje asciende hasta el 90-95%. Por lo que sólo entre el 5 y el 10% de todos los casos de este cáncer son causados por trastornos genéticos (Kolak et al., 2017). El envejecimiento de la población mundial, el notable aumento de la esperanza de vida, la marcada tendencia a adoptar un estilo de vida occidentalizado que incluye menor fertilidad y sedentarismo, la creciente prevalencia de sujetos obesos y diabéticos y la disminución de la duración de la lactancia materna, representan una acumulación de

factores conocidos asociados con el cáncer de mama, lo que contribuye al aumento continuo de la carga mundial de este cáncer (Pizot et al., 2016). Por el contrario, en los países en vías de desarrollo, las principales razones de la alta incidencia y mortalidad del cáncer de mama incluyen, la falta de un adecuando conocimiento sobre la enfermedad, la ineficacia de los programas de detección precoz que resultan en diagnósticos tardíos y las instalaciones médicas deficientes (Kashyap et al., 2022).

Los principales factores de riesgo del cáncer de mama podemos clasificarlos en (Santaballa, 2023; Winters et al., 2017):

Factores de riesgo no genéticos y no modificables

- La edad: Es el principal factor de riesgo para padecer un cáncer de mama. La incidencia y la mortalidad del cáncer de mama aumentan proporcionalmente con la edad alcanzando su punto máximo alrededor de los 60 años.

-Historia personal de cáncer de mama: Las mujeres con antecedentes de cáncer de mama tienen un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad, especialmente si fueron diagnosticadas antes de los 40 años de edad.

-Antecedentes familiares (AF): AF de cáncer de mama y otros tumores para despistaje de carcinoma hereditario: grado de parentesco, edad al diagnóstico, tipo de cáncer.

-Etnia: Las mujeres de etnia caucásica tienen más probabilidades de desarrollar cáncer de mama que las de etnia negra; sin embargo, en menores de 45 años, la enfermedad es más frecuente en las de etnia negra. Además, las mujeres de etnia negra tienen más probabilidades de morir a causa de la enfermedad, debido a diferencias biológicas, la presencia de otras afecciones de la salud y factores socioeconómicos que afectan al acceso a la atención médica y su uso.

-Menarquia temprana/menopausia tardía: Aumenta el tiempo de exposición a los estrógenos endógenos.

-Características de la mama: La densidad mamaria elevada aumenta el riesgo de cáncer de mama además de presentar una menor detección mamográfica del cáncer, lo que combina un mayor riesgo con un diagnóstico más difícil de alcanzar.

Factores de riesgo no genéticos modificables

-Nivel socioeconómico: Un nivel socioeconómico bajo se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama y juega un papel importante con respecto al estadio del cáncer de mama en el momento del diagnóstico y la supervivencia. El acceso reducido a la atención sanitaria también se ha relacionado con malos resultados (Coughlin, 2019).

-Patrón reproductivo: El retraso en la maternidad, el menor tamaño de la familia, la menor duración de la lactancia materna y los anticonceptivos hormonales se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer de mama. Por el contrario, el embarazo temprano, un mayor número de hijos y la lactancia materna prolongada se asocia con un menor riesgo de este cáncer (Kashyap et al., 2022).

-Uso de terapia hormonal sustitutiva (THS): Aumenta los niveles de hormonas sexuales circulantes y el riesgo de cáncer de mama. Ese aumento del riesgo se correlaciona principalmente con el uso prolongado y el inicio de la terapia a una edad más temprana. No obstante, este incremento del riesgo inducido por THS es temporal y desaparece tras 5-7 años de su interrupción (Pizot et al., 2016).

-Tabaco: La evidencia muestra que fumar aumenta el riesgo de cáncer de mama, principalmente antes de la menopausia. No se han realizado estudios concluyentes sobre la asociación entre el fumador pasivo y el riesgo de cáncer de mama.

-Alcohol: El cáncer de mama es el principal y más frecuente tumor maligno relacionado con el consumo de alcohol. Existe una relación dependiente de la dosis (Kolak et al., 2017).

-Obesidad: Se relaciona con un mayor riesgo de cáncer de mama sobre todo en mujeres postmenopáusicas. Además, un IMC elevado también está altamente correlacionado con

la diabetes tipo II, que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo del cáncer de mama.

-Radiaciones ionizantes: La exposición a radiaciones ionizantes, sobre todo durante la pubertad, aumentan el riesgo.

Factores de riesgo genéticos

-Mutaciones BRCA: Se estima que el 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios, siendo el 20-25% de ellos causados por mutaciones genéticas en uno de los dos genes de susceptibilidad al cáncer de mama, BRCA1 y BRCA2. Se ha estimado un riesgo de cáncer de mama de hasta en un 70% en mujeres portadoras de la mutación, además se caracterizan por tumores con un fenotipo más agresivo (Baretta et al., 2016; Santaballa, 2023).

-Existen otros genes como PALB2, p53, CDH1, ATM, CHEK2 o BRIP1 que también aumentan la probabilidad de padecer un cáncer de mama a lo largo de la vida (Santaballa, 2023).

Debido a la influencia directa de los factores ambientales y el estilo de vida en el desarrollo del cáncer de mama, es primordial mejorar los programas de promoción de la salud. Esto implica centrarse en la prevención primaria mediante la modificación de los factores de riesgo, así como en la detección temprana de la enfermedad (prevención secundaria) y el inicio precoz del tratamiento. El objetivo principal es reducir la morbilidad, la mortalidad y los costos económicos en continuo aumento relacionados con esta patología.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que muestra características morfológicas y biológicas variables, lo que se traduce en diferentes comportamientos clínicos y respuestas al tratamiento. La clasificación del cáncer tiene como objetivo, proporcionar un diagnóstico preciso de la enfermedad y predecir el comportamiento del tumor, para así facilitar la toma de decisiones oncológicas (Ayala de la Peña et al., 2022). En la actualidad, existen varios métodos de clasificación de los cánceres de mama, que

incluyen clasificaciones histopatológicas, inmunohistoquímicas y moleculares (Subramani et al., 2017).

Con respecto al tipo histológico, los dos subtipos más frecuentes son el carcinoma ductal infiltrante, que representa aproximadamente el 70-80% de todos los cánceres invasivos, y el carcinoma lobulillar que representa alrededor del 10-15%. El otro $\leq 5\%$ son histologías raras, cada una con sus características patológicas y pronósticos distintos. El grado histológico del tumor, la presencia de invasión linfovascular y la presencia de carcinoma in situ asociado también son características relevantes a determinar. Actualmente, durante la evaluación de rutina del cáncer de mama también se incluye la expresión del receptor de estrógenos (RE), del receptor de progesterona (RP) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2) mediante inmunohistoquímica. El patólogo analiza si las células del tumor presentan receptores para dos tipos de hormonas, los estrógenos y la progesterona. Estos receptores hormonales están presentes en el 60% de los cánceres de mama y su expresión confiere un mejor pronóstico, además de indicarnos que pacientes van a responder a la terapia hormonal. Aproximadamente el 20% de los cánceres de mama sobreexpresan HER 2 y esto confiere al tumor una mayor agresividad y un peor pronóstico, pero también predice la respuesta a los tratamientos dirigidos anti-HER 2. El 10-20% restante de los cánceres de mama que no expresan ninguno de estos 3 marcadores se denominan cánceres triple negativo o basal like (Tabla 1). Este último grupo son en general tumoraciones de alto grado que se asocian con un mal pronóstico, y además no se benefician de las terapias dirigidas actuales (Tsang y Tse, 2020).

TABLA 1. SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA. INMUNOHISTOQUÍMICA.

Subtipos de cáncer de mama			
Subtipo	**Tipo de receptor**	**Prevalencia**	**Subcategorías**
Hormonodependientes	RE + o RP +	60%	Luminal A y B
HER 2 positivo	HER 2 +	20%	-
Triple negativo	RE -, RP -, HER 2-	10-20%	Basal-like 1(BL-1), basal-like 2 (BL-2), inmunomodelador (IM), mesenquimal (M), mesenquimal stem-like (MSL) y luminal receptor de andrógenos (LAR)

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona; HER 2: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

(Fuente: Barzaman et al., 2020)

Otro factor de estudio importante es el marcador de proliferación Ki 67. La proliferación celular siempre ha tenido un papel en la clasificación tumoral y por lo tanto es parte de los factores pronósticos y predictivos. El Ki 67 es una proteína que determina el índice de proliferación. Los tumores con índices de proliferación altos tienen peor pronóstico. El límite para Ki 67 sigue siendo un tema de debate, el consenso más reciente de St Gallen adoptó el 20%; sin embargo, existe variación entre laboratorios en la medición y el límite (Goldhirsch et al., 2013).

Recientemente, con el desarrollo de estas técnicas más sofisticadas se puede analizar los genes de cada cáncer de mama. Y esto ha dado lugar a una clasificación más precisa del cáncer de mama que se correlaciona mejor con el riesgo de recaída de la enfermedad (Santaballa, 2023). Esta es la clasificación molecular, y establece cuatro tipos de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B (puede ser HER 2 negativo o positivo), HER 2 y basal like (triple negativo) (SEGO, 2017) (Tabla 2).

TABLA 2. CLASIFICACIÓN MOLECULAR CÁNCER DE MAMA.

Luminal A-like	Luminal B-like		Basal-like	Her 2 neu sobreexpresado
RE positivo	RE positivo	RE positivo	RE negativo	RE negativo
RP ≥ 20%	RP < 20%	RP +/-	RP negativo	RP negativo
Her 2 neu negativo	Her 2 neu negativo	Her 2 neu positivo	Her 2 neu negativo	Her 2 neu positivo
Ki 67 bajo	Ki 67 alto*			

RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona; Her 2: receptor del factor de crecimiento epidérmico; Ki 67: proteína celular indicadora de replicación tumoral.*Ki 67 alto: > 20 – 30 % (según laboratorio).

(Fuente: Oncoguía de la SEGO, 2017)

Los tumores luminales tienen receptores hormonales positivos, los HER 2 expresión de HER 2 y los basal like o triple negativo no expresan ni receptores hormonales ni HER2 (Ayala de la Peña et al., 2023; Barzaman et al., 2020; Harbeck y Gnant, 2017). Estos distintos subtipos intrínsecos presentan diferencias en cuanto a incidencia, características clínicas y patológicas y, además se emplean como complemento con las clasificaciones clínicas e histopatológicas establecidas.

-El luminal A, es el subtipo molecular más común y representa el 40-50% de los cánceres de mama invasivos. Normalmente son de bajo grado y tienen el mejor pronóstico.

-Los cánceres luminales B, suponen el 15-20% del total, tienden a ser de mayor grado y tienen un peor pronóstico que los luminal A. Muestran una menor expresión de genes relacionados con RE, pero una mayor expresión de genes relacionados con la proliferación celular y una expresión variable de genes relacionados con HER 2.

-El subtipo que sobreexpresa HER 2 comprende aproximadamente el 15 % de todos los cánceres de mama invasivos, y responden muy bien a la terapia dirigida contra HER 2, pero presenta un mayor riesgo de recaída temprana y de mortalidad.

-Los basal like / triple negativo representan el 10-20% del total y carecen de expresión de genes relacionados con RE, RP y HER 2. Histológicamente, suelen ser de alto grado, con alto índice de proliferación, por lo que tienen mal pronóstico (Sorlie et al., 2001; Trop et al., 2014; Tsang y Tse, 2020).

Como en el resto de tumores, todos los subtipos de cáncer de mama se clasifican en estadios según la extensión de la enfermedad. El sistema de clasificación TNM se basa en el tamaño del tumor (T), su extensión a los ganglios linfáticos regionales (N) o metástasis a distancia (M). El estadio, por lo general, no se conoce hasta después de la cirugía en la que se extirpa el tumor y se analiza el estado de los ganglios axilares y estratifica la enfermedad en una de estas cinco etapas (0, I, II, III y IV) (Tabla 3). En el caso del cáncer de mama, el biomarcador pronóstico más importante fue la presencia y número de metástasis ganglionares axilares (Santaballa, 2023).

TABLA 3. ESTADIAJE CÁNCER DE MAMA.

Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II A	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Estadio II B	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio III A	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Estadio III B	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Estadio III C	Cualquier T, N3, M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

T: Tamaño . N: Metástasis ganglionares. M: Metástasis a distancia

Reiteramos que el cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, con una prevalencia en aumento cada año y se proyecta que supere a las enfermedades cardiovasculares en los próximos años (Ferlay et al., 2015). La mayoría de los cánceres de mama se consideran tumores dependientes de estrógenos. Los estrógenos juegan un papel clave en el desarrollo y función del tracto reproductivo femenino. La exposición prolongada a estrógenos o sustancias con propiedades estrogénicas es un factor de riesgo reconocido para este tipo de tumor. Se encontró una correlación positiva entre niveles elevados de estrógenos circulantes y el cáncer de mama, actuando estos como promotores de la enfermedad (Rutkowska et al., 2016).

El cáncer de mama está claramente favorecido por un ambiente hiperestrogénico, por lo que el propósito de esta investigación fue evaluar su relación con la distancia anogenital

(DAG) como marcador del ambiente hormonal prenatal (Hill y Hodsdon, 2014; Soto et al., 2013; Troisi et al., 2013).

La DAG es una característica anatómica dimórfica sexual, definida como la longitud desde el ano hasta los genitales. En muchas especies de mamíferos, incluidos los humanos, la DAG es casi el doble de larga en los machos que en las hembras tanto en la infancia (Thankamony et al., 2009) como a lo largo de la vida (Barrett et al., 2014; Kim et al., 2014; Priskorn et al., 2018; Salazar-Martinez et al., 2004; Schwartz et al., 2019; Thankamony et al., 2016). Estudios en modelos animales han demostrado que la DAG al nacer está directamente relacionada con la exposición hormonal intrauterina (Dean et al., 2012; Wolf et al., 2002). Por lo tanto, un mayor contenido de andrógenos da como resultado una DAG más alargada, mientras que una mayor exposición a estrógenos o a antiandrógenos se asocia con una DAG acortada (Dean y Sharpe., 2013; Hotchkiss et al., 2007; Schwartz et al., 2019).

Los estudios transversales en humanos han informado de una asociación entre las medidas de DAG y la función reproductiva (Eisenberg et al., 2011; Fabregues et., al 2018; Hsieh et al., 2012; Mendiola et al., 2011). En las mujeres, los estudios sobre una DAG más alargada en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) han contribuido a la idea de que el SOP tiene un origen intrauterino y está influenciado por la exposición prenatal a los andrógenos (Sánchez-Ferrer et al., 2017a; Wu et al., 2017;). Por el contrario, la alta exposición a los estrógenos durante el período intrauterino provocaría una DAG acortada (Mendiola et al., 2016). Además, se ha demostrado que la exposición materna a xenoestrógenos (compuestos disruptores endocrinos como bisfenol A, fitoestrógenos y ftalatos) reduce la DAG en mujeres recién nacidas (Huang et al., 2009). Asimismo, el hallazgo de una DAG acortada en mujeres con endometriosis comparada con controles (Crestani et al., 2020; Mendiola et al., 2016; Peters et., al 2020) se interpretó como indicativo de un entorno prenatal excesivamente estrogénico. Por lo cual, un ambiente intrauterino hiperestrogénico, disminuiría la DAG (Stewart et., al 2018) y aumentaría el riesgo de endometriosis (Missmer et al., 2004). En cuanto a los varones, los estudios que investigaron la criptorquidia, la hipospadia y el micropene mostraron una DAG acortada en estos niños (Thankamony et al., 2014). También, varios estudios han investigado la relación entre la DAG y el cáncer de próstata (Castaño-Vinyals et al., 2012; Eisenberg, 2012; Maldonado-Cárceles et al., 2017; Marín-Martínez et al., 2023; Sahin et al., 2019;

Sánchez-Rodríguez et al., 2018). El cáncer de próstata, al igual que el de mama, es un tumor hormonodependiente que se basa en la testosterona para su desarrollo y crecimiento (Huggins y Bergenstal, 1952). Un estudio previo realizado por Castaño y colaboradores, mostró una relación entre la DAG y el cáncer de próstata (Castaño-Vinyals et al., 2012). Además, Maldonado y colaboradores, observaron que los pacientes con una DAG alargada tenían una mayor gravedad del cáncer (Maldonado-Cárceles et al., 2017). Hay evidencia de asociación entre la incidencia de cáncer de próstata y los niveles de testosterona en la edad adulta (Hyde et al., 2012; Michaud et al., 2015). No obstante, los estudios sobre la asociación entre los niveles séricos de testosterona y cáncer de próstata tienen como limitación importante, la dificultad de estimar niveles de testosterona reales en un individuo en la práctica clínica. Por lo tanto, tener una DAG alargada implicaría una mayor probabilidad de tener niveles más altos de testosterona en la edad adulta (Eisenberg et al., 2012; Mira-Escolano et al., 2014a) y, en consecuencia, un mayor riesgo de sufrir una forma más grave de cáncer de próstata (Boyle et al., 2016). Asimismo, la DAG se ha descrito como una herramienta válida para mejorar la precisión diagnóstica inicial en el cáncer de próstata. Por todo lo anterior, la DAG estaría asociada con la incidencia, la gravedad y el pronóstico del cáncer de próstata (Oñate-Celdrán et al., 2019).

Así pues, la hipótesis de que la longitud de la DAG está modulada por el ambiente hormonal intrauterino (andrógenos/estrógenos), sugiere que podría ser un biomarcador confiable de ese ambiente hormonal prenatal. Considerando la relación documentada entre los entornos prenatales con altos niveles de estrógenos y la disminución de la DAG, planteamos la hipótesis de que el cáncer de mama, una patología dependiente principalmente de los estrógenos, también podría estar asociado con una DAG acortada. Confirmar la asociación entre la DAG y el cáncer de mama podría mejorar el diagnóstico precoz y, por tanto, el pronóstico de esta enfermedad, así como la supervivencia de las pacientes que la padecen, pudiendo utilizar la medición de la DAG en los programas de cribado del cáncer de mama y como medida preventiva al establecerse como un factor de riesgo de padecerla.

8.2 HIPÓTESIS

La hipótesis del presente trabajo es que las pacientes con cáncer de mama tienen una menor DAG en comparación con mujeres que no lo padecen. Posiblemente también encontraremos asociación de la longitud de la DAG con los diferentes subtipos de cáncer de mama, el grado histológico o una mayor agresividad.

8.3 OBJETIVOS

- Evaluar las asociaciones entre la DAG y la presencia o no de cáncer de mama.

- Examinar la DAG en relación con las diferentes características del tumor, como el subtipo, grado histológico o agresividad.

8.4 MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño, población y entorno del estudio

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles entre los meses de noviembre del año 2017 y mayo del año 2018. Los casos fueron aquellas mujeres con cáncer de mama diagnosticadas o de nuevo diagnóstico en la unidad de mama del servicio de ginecología y los controles fueron pacientes sanas que se realizaron revisiones de rutina en la consulta de ginecología general. El estudio fue llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de la Región de Murcia, España.

Los criterios de inclusión y exclusión del estudio fueron los siguientes:

-Criterios de inclusión de los casos: Mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama mediante estudio anatomopatológico.

-Criterios de inclusión de los controles: Mujeres valoradas en revisión rutinaria ginecológica.

-Criterios de exclusión de los casos y controles: Mujeres incapaces de comprender el consentimiento informado o que no deseaban participar en el estudio.

Se obtuvo una muestra de 70 mujeres. Se formaron dos grupos, casos (n=40) y controles (n=30). El diagnóstico de cáncer de mama y, por tanto, la clasificación como caso se estableció empleando la historia clínica, exploración física, pruebas de imagen y estudio anatomopatológico mediante biopsia, el cual otorgó el diagnóstico definitivo.

Aprobación del estudio

Este estudio fue aprobado por la Comisión de Evaluación de Trabajos de Investigación del Área I de Salud, siendo aprobado por el presidente de la comisión y el director gerente del área I de salud.

Intervención y obtención de datos

Los casos y los controles fueron atendidos por ginecólogos y médicos internos residentes en ginecología y obstetricia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Se explicó a todas las participantes tanto los objetivos del estudio como las exploraciones que se iban a llevar a cabo, otorgándoles el consentimiento informado de participación en el estudio el cual fue firmado por todas ellas. Posteriormente se hizo entrega a las mujeres de un cuestionario sobre sus hábitos de vida, antecedentes familiares, historia obstétrica, enfermedades diagnosticadas y medicación crónica. Tras

la realización de dicho cuestionario, se realizó la medición del peso y la talla corporal utilizando un dispositivo digital (Tanita SC 330-S, London, UK), así como la medición de la circunferencia abdominal. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado como el peso medido en kilogramos entre la altura de las pacientes en metros cuadrados (kg/m^2).

Medición de la distancia anogenital (DAG)

La exploración fue realizada en posición de litotomía dorsal, con las piernas colocadas de modo que exista un ángulo de 45 grados entre los muslos y la camilla de exploración permitiendo una posición relajada de la pelvis. Durante el examen se obtuvieron mediciones de dos variantes de la distancia anogenital (DAG): DAG ano-clítoris (DAG_{AC}) desde la superficie anterior del clítoris hasta el rafe superior del ano, y DAG ano-horquilla vulvar (DAG_{AH}) desde el inicio de horquilla vulvar posterior hasta el rafe superior del ano (Figura 1). Para mejorar la precisión, se realizó cada medida 3 veces, utilizándose como estimación la media de las 3 mediciones.

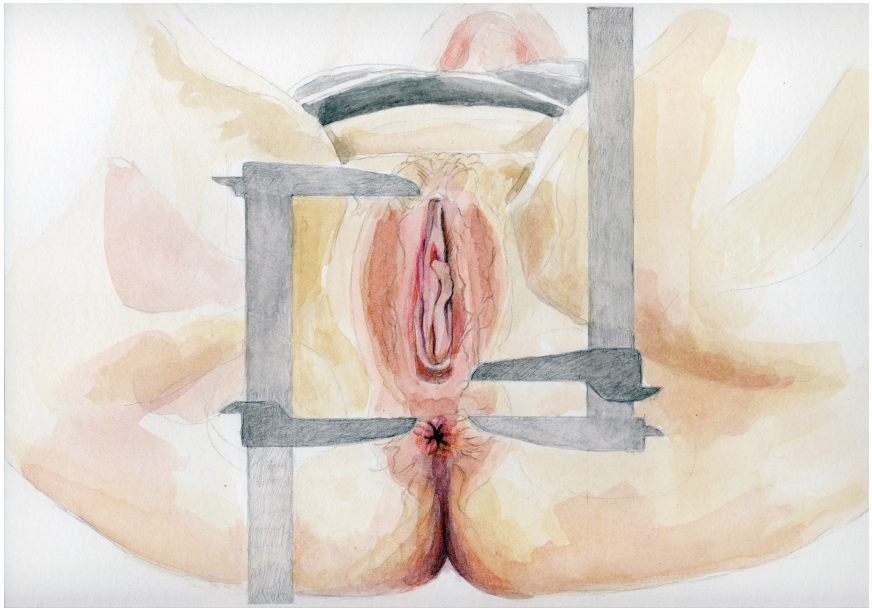

FIGURA 1. Técnica de realización de la medición de la distancia anogenital:
-La medición de la izquierda en la figura corresponde con la DAG_{AC}.
-La medición de la derecha corresponde con la DAG_{AH}.

(Fuente: Mendiola et al., 2016)

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de las principales características de las participantes incluidas en el estudio. Los estadísticos descriptivos en los casos y controles se exponen como media, mediana y número de casos [porcentaje (%)] según la variable.

Las variables analizadas en el estudio fueron las siguientes: edad, peso, talla e IMC (kg/m2). Asimismo, se recogieron datos sobre tabaquismo tanto en los casos como en los controles. Respecto a las características del cáncer de mama, se consideraron la clasificación histológica (ductal o lobulillar), la agresividad (in situ o infiltrante), los subtipos inmunohistoquímicos (Luminal A, Luminal B, triple negativo o Her 2+) y el estadio de la enfermedad (I-IV). Además, se evaluaron ambas distancias anogenitales, la DAG_{AC} (mm) y la DAG_{AH} (mm).

Las medidas de las frecuencias de las distintas variables, en casos y controles, fueron comparadas a través de métodos no paramétricos (Test de la U de Mann-Whitney o test de Kruskal-Wallis), y en el caso de variables cualitativas se utilizó la prueba chi-cuadrado. También se utilizaron modelos de análisis de la covarianza (ANCOVA) para tener en cuenta posibles covariables o factores confusores. El nivel de significación estadística se fijó en $p< 0,05$ para todas las pruebas, y el análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 19.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

8.5 RESULTADOS

En la tabla 4 se muestran las características principales de la muestra del estudio.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LA MUESTRA.

VARIABLE	Controles (n=30) Media (mediana) ± desviación típica	Casos (n=40) Media (mediana) ± desviación típica	p valor
Peso (kg)	70,55 (72,00) ± 11,011	67,88 (67,00) ± 9,653	p= 0,354
Talla (m)	1,605 (1,615) ± 0,0643	1,583 (1,575) ± 0,057	p= 0,169
IMC (kg/m^2)	27,481 (27,43) ± 4,577	27,147 (26,165) ± 4,299	p= 0,652
Edad (años)	50,28 (51,00) ± 11,354	55,59 (53,00) ± 10,394	p= 0,067
DAG_{AH} (mm)	28,255 (28,101) ± 6,451	27,284 (24,037) ± 9,736	p= 0,097
DAG_{AC} (mm)	79,959 (77,31) ±12,934	73,097 (72,716) ± 12,342	**p= 0,046**

IMC= Índice de masa corporal; DAG_{AH} = Distancia anogenital ano-horquilla vulvar; DAG_{AC} = Distancia anogenital ano-clítoris.

Las variables peso, talla, IMC, edad y DAG_{AH} son similares en casos y controles, no encontrando diferencias entre ambos grupos, con un nivel de significación estadístico de p> 0,05. En cuanto al tabaquismo, el 22,5% de los casos eran fumadores, comparado con el 20% de los controles, sin diferencias significativas (p= 0,8). Sin embargo, sí que se hallaron diferencias de la variable DAG_{AC} entre ambos grupos, siendo esta menor en el grupo de los casos (media de 73,09 mm) que en los controles (media de 79,96 mm), con un nivel de significación estadístico de p= 0,046 (p< 0,05). Los resultados se mantuvieron significativos teniendo en cuenta el IMC de las participantes. Posteriormente, se evaluó si existía relación entre la DAG y las siguientes características del cáncer de mama, para lo cual solamente se trabajó con la base de datos de los casos (n=40).

Clasificación histológica

Se agruparon las variedades histológicas del cáncer de mama en carcinoma ductal (carcinoma ductal infiltrante + carcinoma ductal in situ) y en carcinoma lobulillar (carcinoma lobulillar infiltrante + carcinoma lobulillar in situ). Del total de 40 pacientes con cáncer de mama estudiadas, 35 pacientes presentaron carcinoma ductal y 5 carcinoma lobulillar (Tabla 5). Tras realizar los análisis pertinentes, se observó que las medidas fueron similares en ambos grupos histológicos, tanto la medida de la DAG_{AC} (p-valor: 0,94) como para DAG_{AH} (p-valor: 0,23).

TABLA 5. TIPO HISTOLÓGICO.

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma ductal (CD)	35	87,5
Carcinoma lobulillar (CL)	5	12,5
Total	40	100,0

Agresividad del cáncer (infiltrante e in situ)

Para analizar la relación entre la DAG con la agresividad del cáncer de mama, se agruparon las variedades histológicas en dos grupos: infiltrante (carcinoma ductal infiltrante + carcinoma lobulillar infiltrante) e in situ (carcinoma ductal in situ + carcinoma lobulillar in situ). De los 40 casos de cáncer de mama, un total de 35 presentaron carcinoma infiltrante, lo que representa un 87,5% del total. Por otro lado, 5 pacientes presentaron carcinoma in situ, y hablamos en este caso del 12,5% del total (Tabla 6). Tras el análisis correspondiente para relacionar las medidas de la DAG con la agresividad, se observó como resultado una distribución similar de las medidas con ambos subtipos de cáncer de mama, tanto para DAG_{AC} (p-valor:0,094) como para DAG_{AH} (p-valor:0,197).

TABLA 6. AGRESIVIDAD DEL TUMOR.

Clasificación	Frecuencia	Porcentaje
Infiltrante	35	87,5
In Situ	5	12,5
Total	40	100,0

Inmunohistoquímica

En cuanto a la inmunohistoquímica, solamente es posible estudiar a las 35 pacientes con carcinoma infiltrante, puesto que los carcinomas in situ no expresan receptores. Debido al reducido número de la muestra, decidimos agrupar los subtipos luminal B Her 2+ y luminal B Her 2- en un solo grupo: Luminal B. Así pues, del total de 35 mujeres con carcinoma infiltrante, 9 presentaron la variedad inmunohistoquímica de Luminal A (25,7% del total), 19 Luminal B (54,3%), 3 Her 2 + (8,6%) y 4 triple negativo (11,4%) (Tabla 7). Tras los análisis pertinentes para relacionar las variables independientes DAG y clasificación inmunohistoquímica, obtuvimos como resultado la distribución similar de la DAG con las diferentes variedades inmunohistoquímicas, tanto para DAG_{AC} (p-valor: 0,229) como para DAG_{AH} (p-valor: 0,981).

TABLA 7. CLASIFICACIÓN MOLECULAR.

Clasificación	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	9	25,7
Luminal B	19	54,3
Her 2 +	3	8,6
Triple negativo	4	11,4
Total	35	100,0

Estadio tumoral

Para el estudio del estadiaje del cáncer de mama dispusimos de una muestra de 35 pacientes con cáncer de mama infiltrante (suponiendo que el estadio 0 se corresponde con carcinoma in situ). Se agruparon los diferentes estadios en 4 variables: Estadio I, estadio II (IIA y IIB), estadio III (IIIA, IIIB, IIIC) y estadio IV. De los 35 casos de cáncer de mama infiltrante, un total de 13 presentaron estadio I (37,1% del total), 21 un estadio II (60% del total) y solamente 1 se encontró en estadio III (2,9%), no viéndose ningún caso en estadio IV (Tabla 8). Tras los análisis para el estudio de la relación entre la longitud de la DAG y el estadiaje del cáncer de mama, tampoco se observaron diferencias significativas ni para la DAG_{AC} (p-valor:0,923) ni para la DAG_{AH} (p-valor: 0,28).

TABLA 8. ESTADIAJE CÁNCER DE MAMA.

Estadios	Frecuencia	Porcentaje
Estadio I	13	37,1
Estadio II	21	60,0
Estadio III	1	2,9
Estadio IV	0	0,0
Total	35	100,0

8.6 DISCUSIÓN

Nuestro estudio es el primero, en nuestro conocimiento, que compara la DAG entre mujeres con cáncer de mama (casos) y mujeres libres de esta enfermedad (controles), encontrando diferencias significativas entre ambos grupos. En base a nuestros resultados podemos establecer que las mujeres con cáncer de mama tienen una DAG_{AC} acortada en comparación con las mujeres sanas. Concretamente, al analizar los valores medios de las dos variantes de la DAG (DAG_{AC} y DAG_{AH}), obtenemos valores distintos para ambos grupos, siendo las diferencias estadísticamente significativas para DAG_{AC} (Tabla 4), por lo que podemos afirmar que nuestros resultados son consistentes con la hipótesis principal de este trabajo.

La DAG ha sido establecida en numerosos estudios como uno de los biomarcadores más sensibles de la exposición hormonal prenatal (MacLeod et al., 2010; Mendiola et al., 2011; Mira-Escolano et al., 2014a, 2014b; Sánchez-Ferrer et al., 2017a, 2017b; Thankamony et al., 2009, 2016; Van Anders y Watson, 2006). Revisando la literatura, encontramos que, en las mujeres adultas la longitud de la DAG se asocia con la función reproductiva femenina (Barrett et al., 2015; Mendiola et al., 2012; Mira-Escolano et al., 2014a, 2014b). Una DAG alargada se ha relacionado con un mayor número de folículos ováricos (Mendiola et al., 2012) e irregularidades en el ciclo menstrual (Mira-Escolano et al., 2014b), así como con niveles más altos de testosterona (Mira-Escolano et al., 2014a). Un ambiente hiperandrogénico durante la vida fetal podría ejercer una influencia fundamental duradera tanto en la DAG como en las características del sistema reproductivo femenino en humanos. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que la etiología del síndrome de ovario poliquístico en humanos podría incluir una exposición prenatal excesiva a andrógenos (Sloboda et al., 2011).

Por otra parte, la evidencia en modelos animales (Boberg et al., 2013, Christiansen et al., 2014) y estudios en humanos ha demostrado que la exposición materna a compuestos disruptores endocrinos que generan un ambiente rico en estrógenos, tales como, el bisfenol A, fitoestrógenos o ftalatos, reducirían la DAG en hembras recién nacidas (Barret et al 2017; Huang et al. , 2009). Además, se ha informado de una DAG acortada entre mujeres con endometriosis, lo que sugiere que estas mujeres podrían haber estado expuestas prenatalmente a un ambiente antiandrogénico o estrogénico, apoyando la idea de que esta enfermedad tendría un potencial origen intrauterino (Mendiola et al., 2016). Además, se ha mostrado que la DAG es una herramienta clínica diagnóstica adecuada en la endometriosis (Sánchez-Ferrer et al., 2017b).

Los resultados del presente estudio son consistentes con la literatura hasta ahora expuesta, al asociar la variación de la DAG con la exposición a determinados niveles hormonales. Es bien conocido que el cáncer de mama es una patología hormonodependiente y está favorecida por los estrógenos (Mahoney et al., 2008; Majeed et al., 2014; Singletary, 2003), encontrándose niveles más elevados de esta hormona en mujeres con historia de obesidad, menarquia precoz, menopausia tardía, toma de terapia hormonal sustitutiva con estrógenos de manera exógena, entre otros. El cáncer de mama es una enfermedad

estrógeno-dependiente de probable etiología intrauterina (Soto et al., 2013; Troisi et al., 2013) y la DAG se trata de un dimorfismo sexual, mayor en hombres que en mujeres, determinado durante la etapa prenatal y que persiste durante toda la vida, siendo un reflejo del ambiente hormonal intrauterino. Por ello que se haya planteado en este estudio la asociación entre la DAG en mujeres con cáncer de mama (con una probable mayor exposición a un ambiente rico en estrógenos durante la etapa prenatal) y la DAG en mujeres que no padecen cáncer de mama.

La literatura revisada contempla la relación de la DAG con la exposición hormonal intraútero y su asociación con diferentes patologías como hipospadias (Hsieh et al., 2012), endometriosis (Mendiola et al., 2016; Sánchez-Ferrer et al., 2017b), SOP (Sánchez-Ferrer et al 2017a; Wu et al., 2017) o cáncer de próstata (Maldonado-Cárceles et al., 2017). Sin embargo, aún no se han publicado estudios que relacionen la DAG y el cáncer de mama. Por ello, podemos establecer que este trabajo es el primero en determinar diferencias de la DAG en mujeres con cáncer de mama frente a mujeres sanas.

La importancia de nuestro descubrimiento radica en que la medición de la DAG podría plantear una nueva herramienta de cribado para el cáncer de mama, debido a que se trata de un marcador clínico no invasivo, barato y fácilmente reproducible para predecir casos de esta enfermedad. La DAG otorga una accesibilidad directa al clínico mediante la exploración física de la paciente, destacando en nuestro estudio que todas las mediciones de la DAG fueron bien toleradas, rápidas de realizar y con una aceptable fiabilidad intra e interobservador. Por ello, se podría considerar su introducción no solo en Atención Especializada, sino también en Atención Primaria, tanto por médicos como por otros grupos de personal sanitario.

Además, como objetivos secundarios del presente estudio, intentamos dilucidar si existía relación entre la DAG de mujeres con cáncer de mama y ciertas características del tumor, tales como, el subtipo, grado histológico o agresividad disponiendo para ello de una muestra de 40 pacientes (n=40). La bibliografía publicada hasta ahora sobre diferentes estudios epidemiológicos del cáncer de mama, objetiva que el subtipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (Bevers et al., 2023; Cipolla et al., 2015; Santaballa, 2023; Tavassoli et al., 2003), coincidiendo con nuestros resultados según la clasificación histológica y la agresividad. Sin embargo, al relacionar la DAG con los

diferentes subgrupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Por lo tanto, no podemos establecer, por ahora, que la DAG esté relacionada con el subtipo histológico, la clasificación inmunohistoquímica, ni la agresividad del cáncer de mama.

Una hipótesis que nos puede plantear este estudio es que una DAG acortada, al ser debida probablemente a una mayor exposición a un ambiente rico en estrógenos, se relacione mayormente con los subtipos Luminal A y/o Luminal B, pues estos son los subtipos de cáncer de mama que tienen receptores de hormonas (estrógenos, progesterona o ambos). No obstante, en nuestro estudio al realizar los análisis estadísticos y contraste de hipótesis no encontramos evidencia de la relación de la DAG con los subtipos inmunohistoquímicos del cáncer de mama, siendo la principal limitación de este estudio el bajo número de muestra, estando además descompensado el número de pacientes entre los diferentes grupos.

Creemos importante hacer hincapié en la importancia de la prevención primaria en el cáncer de mama, ya que el ejercicio físico regular y la nutrición son pilares fundamentales. Las intervenciones dietéticas pueden reducir significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama y la tasa de mortalidad de la enfermedad. Mantener un peso corporal normal reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama, mejora el pronóstico y disminuye la posibilidad de que se produzcan complicaciones secundarias al tratamiento oncológico. Asimismo, estas mujeres tienden a tener cánceres menos agresivos (Kolak et al., 2017). La actividad física regular moderada o intensa ha demostrado una reducción general del riesgo de cáncer de mama en comparación con mujeres inactivas. Por otro lado, el consumo de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de mama. Por lo que una combinación de reducción de peso, dieta saludable, actividad física y consumo limitado de alcohol redujo el riesgo de cáncer de mama (Winters et al., 2017). Otra estrategia importante de prevención sería la lactancia materna y sobre todo la lactancia materna prolongada ya que reduce el número de casos de cáncer de mama (Qiu et al., 2022). Por otra parte, se recomienda la identificación de mujeres en riesgo de ser portadoras de mutaciones como BRCA1 y BRCA2, ya que existen intervenciones preventivas, como opciones médicas, quirúrgicas como la mastectomía bilateral profiláctica y de estilo de vida (Trayes y Cokenakes, 2021; Winters et al., 2017).

Como ya hemos comentado, el cáncer de mama constituye un importante problema de salud, tanto por su elevada incidencia y mortalidad como por sus repercusiones físicas, psicológicas y económicas en la población. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, su pronóstico sigue dependiendo principalmente de la extensión de la enfermedad en el momento de la detección. De ahí que conseguir un diagnóstico precoz siga siendo la mejor vía para mejorar sus posibilidades de curación (Santaballa, 2023). En las etapas iniciales del cáncer de mama, hay pocos signos y síntomas, por lo que la detección en etapas tempranas es vital. Debido a esto, se recomienda que todas las mujeres sigan las pautas actuales de detección del cáncer de mama (Winters et al., 2017). Gracias a los programas de cribado existentes, casi el 90% de los casos de cáncer de mama se detectan en etapas tempranas y potencialmente curables.

Asimismo, aunque el cáncer de mama en mujeres menores de 40 años es poco común y afecta solo al 4-6%, sigue siendo la neoplasia maligna más común entre las pacientes más jóvenes. Se ha convertido en motivo de preocupación el hecho de que un número creciente de pacientes sean diagnosticados en estadios más avanzados, consecuencia directa de la falta de cribado y medidas preventivas en ese grupo de edad y de un curso más agresivo de la enfermedad en mujeres jóvenes. La literatura no ofrece datos concretos sobre los beneficios del cribado preventivo en mujeres < 40 años, ya que la estructura densa de las mamas en ese grupo de edad a menudo dificulta la interpretación adecuada de los resultados de la mamografía. Por otro lado, las pacientes menores de 40 años son en realidad mujeres en edad reproductiva, por lo que, la preservación de la fertilidad se ha convertido en un aspecto importante de la terapia del cáncer de mama (Radecka y Litwiniuk, 2016).

Por todo lo expuesto previamente, examinar la relación de la DAG con el cáncer de mama y los diferentes subtipos objetivando la incidencia y prevalencia de cada uno de ellos según la medición de la DAG puede ayudar a establecer medidas preventivas y un diagnóstico precoz, disminuyendo la incidencia del cáncer y mejorando el pronóstico de la enfermedad.

Un interrogante que podría plantear esta investigación es cuál sería el valor medio de la DAG que predispone a tener mayor riesgo de padecer cáncer de mama. Cabe destacar que, en nuestro estudio, la media de las mediciones de DAG_{AC} en los casos fue de 73,09

mm mientras que en los controles fue de 79,96 mm. No obstante, debido al reducido tamaño muestral, no podemos establecer un valor claro a partir del cual se considere un factor de riesgo para padecer cáncer de mama. Además, este estudio plantea nuevas preguntas que consideramos esenciales abordar en futuras investigaciones, tales como: ¿Existe relación entre una DAG más corta y algún subtipo histológico o inmunohistoquímico del cáncer de mama? ¿Existen diferencias en las mediciones de la DAG entre mujeres con cáncer de mama más agresivo y en estadio más avanzado en comparación con aquellas con tumores menos agresivos?

Con relación a las principales limitaciones de nuestro trabajo, destacamos el bajo número de la muestra, tanto de casos como de controles. Con una muestra mayor podrían tal vez obtenerse resultados estadísticamente significativos en cuanto a la relación de la DAG con los diferentes subtipos y agresividad del cáncer de mama, abordando así este biomarcador desde un campo más amplio y estableciendo una relación más fuerte con el cáncer de mama. Otra limitación de nuestro estudio es que podríamos haber incurrido en un sesgo de selección, ya que debíamos conocer el diagnóstico de las pacientes previamente a su inclusión en el estudio, por lo que fue imposible que los medidores fueran cegados al diagnóstico en toda la muestra. Por último, al ser un estudio observacional tenemos que ser cautelosos a la hora de sugerir causalidad en las asociaciones detectadas.

8.7 CONCLUSIONES

- Existen diferencias significativas en la medición de la DAG_{AC} entre los casos de cáncer de mama y los controles, siendo esta menor en las pacientes con cáncer de mama que en las pacientes sanas.

- No existen diferencias significativas en las mediciones de DAG_{AC} ni DAG_{AH} entre los diferentes subtipos o estadios del cáncer de mama.

- De confirmarse estos hallazgos en futuras investigaciones, la DAG podría representar un nuevo método fácil, accesible y no invasivo para el despistaje del cáncer de mama en la población general.

8.8 BIBLIOGRAFÍA

- Ayala de la Peña F, Antolín Novoa S, Gavilá Gregori J, González Cortijo L, Henao Carrasco F, Martínez Martínez MT, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). Clin Transl Oncol. 2023;25(9):2647–64. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s12094-023-03215-4
- Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(40):e4975. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004975
- Barrett ES, Parlett LE, Redmon JB, Swan SH. Evidence for sexually dimorphic associations between maternal characteristics and anogenital distance, a marker of reproductive development. Am J Epidemiol. 2014;179(1):57–66. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt220
- Barrett ES, Parlett LE, Swan SH. Stability of proposed biomarkers of prenatal androgen exposure over the menstrual cycle. J Dev Orig Health Dis. 2015;6(2):149–57. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1017/S2040174414000646
- Barrett ES, Sathyanarayana S, Mbowe O, Thurston SW, Redmon JB, Nguyen RHN, et al. First-trimester urinary bisphenol A concentration in relation to anogenital distance, an androgen-sensitive measure of reproductive development, in infant girls. Environ Health Perspect. 2017;125(7):077008. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1289/EHP875
- Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. Int Immunopharmacol. 2020;84(106535):106535. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535

- Bevers TB, Niell BL, Baker JL, Bennett DL, Bonaccio E, Camp MS, et al. NCCN guidelines® insights: Breast Cancer Screening and Diagnosis, version 1.2023. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(9):900–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2023.0046
- Boberg J, Mandrup KR, Jacobsen PR, Isling LK, Hadrup N, Berthelsen L, et al. Endocrine disrupting effects in rats perinatally exposed to a dietary relevant mixture of phytoestrogens. Reprod Toxicol. 2013;40:41–51. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.05.014
- Boyle P, Koechlin A, Bota M, Onofrio A, Zaridze DG, Perrin P, et al. Endogenous and exoge- nous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostatespecific antigen (PSA) level: A meta-analysis. BJU Int. 2016;118(5):731–41.
- Castaño-Vinyals G, Carrasco E, Lorente JA, Sabaté Y, Cirac-Claveras J, Pollán M, Kogevinas M. Anogenital distance and the risk of prostate cancer. BJU Int. 2012;110(11):E707–10. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11516
- Christiansen S, Axelstad M, Boberg J, Vinggaard AM, Pedersen GA, Hass U. Low-dose effects of bisphenol A on early sexual development in male and female rats. J Reprod Fertil. 2014;147(4):477–87. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1530/rep-13-0377
- Cipolla C, Graceffa G, La Mendola R, Fricano S, Fricano M, Vieni S. The prognostic value of sentinel lymph node micrometastases in patients with invasive breast carcinoma. Ann Ital Chir. 2015;86:497–502.
- Coughlin SS. Social determinants of breast cancer risk, stage, and survival. Breast Cancer Res Treat. 2019;177(3):537–48. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s10549-019-05340-7

- Crestani A, Arfi A, Ploteau S, Breban M, Boudy A-S, Bendifallah S, et al. Anogenital distance in adult women is a strong marker of endometriosis: results of a prospective study with laparoscopic and histological findings. Hum Reprod Open. 2020;2020(3):hoaa023. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa023
- Dean A, Sharpe RM. Clinical review: Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: relationship to male reproductive development and its disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):2230–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-4057
- Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats: Effect of foetal dihydrotestosterone exposure. Int J Androl. 2012;35(3):330–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01236.x
- Eisenberg ML, Hsieh MH, Walters RC, Krasnow R, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance, fatherhood, and fertility in adult men. PLoS One. 2011;6(5):e18973. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0018973
- Eisenberg ML, Jensen TK, Walters RC, Skakkebaek NE, Lipshultz LI. The relationship between anogenital distance and reproductive hormone levels in adult men. J Urol. 2012;187(2):594–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.041
- Eisenberg ML. Anogenital distance and the risk of prostate cancer: Editorial comment. BJU Int. 2012;110(11 Pt B):E711. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11524.x
- Fabregues F, González-Foruria I, Peñarrubia J, Carmona F. Ovarian response is associated with anogenital distance in patients undergoing controlled ovarian

stimulation for IVF. Hum Reprod. 2018;33(9):1696–704. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey244

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R. Cancer incidence and mortali- ty worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136:E359-386.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24(9):2206–23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt303
- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017;389(10074):1134–50. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31891-8
- Hill J, Hodsdon W. In utero exposure and breast cancer development: an epigenetic perspective. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2014;33(3):239–45. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.2014011005
- Hotchkiss AK, Lambright CS, Ostby JS, Parks-Saldutti L, Vandenbergh JG, Gray LE Jr. Prenatal testosterone exposure permanently masculinizes anogenital distance, nipple development, and reproductive tract morphology in female Sprague-Dawley rats. Toxicol Sci. 2007;96(2):335–45. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfm002
- Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE, Baskin LS. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. Hum Reprod. 2012;27(6):1577–80. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/des087

- Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. Environ Int. 2009;35(1):14–20. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2008.05.012
- Huggins C, Bergenstal DM. Inhibition of human mammary and prostatic cancers by adrenalectomy. Cancer Res. 1952;12(2):134–41.
- Hyde Z, Flicker L, McCaul KA, Almeida OP, Hankey GJ, Chubb SAP, et al. Associations between testosterone levels and incident prostate, lung, and colorectal cancer. A population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(8):1319–29. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0129
- Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global increase in breast cancer incidence: Risk factors and preventive measures. Biomed Res Int. 2022;2022:9605439. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1155/2022/9605439
- Kim TH, Lee HH, Kim JM, Yang YJ, Kim SY, Hong YP. The routine value of anogenital distance as an anthropometric measurement in newborns. Clin Exp Obstet Gynecol. 2014;41(3):283–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.12891/ceog15372014
- Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukiełka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. Ann Agric Environ Med. 2017;24(4):549–53. Disponible en: http://dx.doi.org/10.26444/aaem/75943
- Macleod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fisken M, Scott HM, Hutchison GR, et al. Androgen action in the masculinization programming window and development of male reproductive organs. Int J Androl. 2010;33(2):279–87. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01005.x

- Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. CA Cancer J Clin. 2008;58(6):347–71. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3322/CA.2008.0016
- Majeed W, Aslam B, Javed I, Khaliq T, Muhammad F, Ali A. Mini review Breast Cancer : Major Risk Factors and Recent Developments in Treatment. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:3353–8.
- Maldonado-Cárceles AB, Sánchez-Rodríguez C, Vera-Porras EM, Árense-Gonzalo JJ, Oñate-Celdrán J, Samper-Mateo P, et al. Anogenital distance, a biomarker of prenatal androgen exposure is associated with prostate cancer severity: Anogenital distance and prostate cancer. Prostate. 2017;77(4):406–11. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/pros.23279
- Marín-Martínez FM, Arense-Gonzalo JJ, Artes MA, Bobadilla Romero ER, García Porcel VJ, Alcon Cerro P, et al. Anogenital distance, a biomarker of fetal androgen exposure and the risk of prostate cancer: A case-control study. Urologia. 2023;90(4):715–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1177/03915603231192736
- Mendiola J, Roca M, Mínguez-Alarcón L, Mira-Escolano M-P, López-Espín JJ, Barrett ES, et al. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women: a cross-sectional study. Environ Health. 2012;11(1):90. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-11-90
- Mendiola J, Sánchez-Ferrer ML, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Hernández-Peñalver AI, Corbalán-Biyang S, et al. Endometriomas and deep infiltrating endometriosis in adulthood are strongly associated with anogenital distance, a biomarker for prenatal hormonal environment. Hum Reprod. 2016;31(10):2377–83. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew163

- Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F, Swan SH. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. Environ Health Perspect. 2011;119(7):958–63. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1103421
- Michaud JE, Billups KL, Partin AW. Testoste- rone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. TherAdv Urol. 2015;7(6):378–87.
- Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Melgarejo M, Cutillas-Tolín A, Roca M, et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study. BJOG. 2014a;121(11):1359–64. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12627
- Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Roca M, Cutillas-Tolín A, López-Espín JJ, et al. Anogenital distance of women in relation to their mother's gynaecological characteristics before or during pregnancy. Reprod Biomed Online. 2014b;28(2):209–15. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.09.026
- Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. In utero exposures and the incidence of endometriosis. Fertil Steril. 2004;82(6):1501–8.Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.04.065
- Oñate-Celdrán J, Arense-Gonzalo JJ, Mendiola J, Samper-Mateo P, Sánchez-Rodríguez C, García-Escudero D, Torres-Roca M, Torres-Roca M, Molina-Hernández O, Molina-Hernández O, Adoamnei E, Torres-Cantero AM. El cáncer de próstata está asociado con la distancia anogenital, un biomarcador del ambiente androgénico prenatal [Prostate cancer is associated with the anogenital distance, a biomarker of prenatal androgen milieu.]. Arch Esp Urol. 2019 Jan;72(1):9-15. Spanish. PMID: 30741648.

- Peters HE, Laeven CHC, Trimbos CJMA, van de Ven PM, Verhoeven MO, Schats R, et al. Anthropometric biomarkers for abnormal prenatal reproductive hormone exposure in women with Mayer-Rokitanksy-Küster-Hauser syndrome, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. Fertil Steril. 2020;114(6):1297–305. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.029
- Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer. 2016;52:138–54. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.063
- Priskorn L, Petersen JH, Jørgensen N, Kyhl HB, Andersen MS, Main KM, et al. Anogenital distance as a phenotypic signature through infancy. Pediatr Res. 2018;83(3):573–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.287
- Qiu R, Zhong Y, Hu M, Wu B. Breastfeeding and Reduced Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Comput Math Methods Med. 2022;2022.
- Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. Ginekol Pol. 2016;87(9):659–63.
- Rutkowska AZ, Szybiak A, Serkies K, Rachoń D. Endocrine disrupting chemicals as potential risk factor for estrogen-dependent cancers. Pol Arch Med Wewn. 2016;126(7–8):562–70.
- Sahin A, Kutluhan MA, Toprak T, Vural Y, Ürkmez A, Akan S, et al. Assesment of anogenital distance as a marker in diagnosis of prostate cancer. Arch Ital Urol Androl. 2019;91(3). Disponible en: http://dx.doi.org/10.4081/aiua.2019.3.163
- Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP, Hernandez-Avila M. Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. Environ Health. 2004;3(8).

- Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Hernandez-Penalver AI, Corbalan-Biyang S, Carmona-Barnosi A, Prieto-Sanchez MT, et al. Presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult Mediterranean women. Hum Reprod. 2017a;32:2315–23.
- Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, Jiménez-Velázquez R, Cánovas-López L, Corbalán-Biyang S, Hernández-Peñalver AI. Investigation of anogenital distance as a diagnostic tool in endometriosis. Reprod Biomed Online. 2017b;34(4):375–82.
- Sánchez-Rodríguez C, Oñate-Celdrán J, García-Escudero D. Relación entre distancia anogenital y pronóstico del cáncer de próstata [Relationship between anogenital distance and prognosis of prostate cancer]. Arch Esp Urol. 2018;71(7):575–82.
- Santaballa A. Protocolo cáncer de mama. Madrid: SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica); 2023. Disponible en: https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1&start=0
- Schwartz CL, Christiansen S, Vinggaard AM, Axelstad M, Hass U, Svingen T. Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders. Arch Toxicol. 2019;93:253–72.
- SEGO. Oncoguía: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Madrid: Publicaciones Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO); 2017. 5(12). ISBN: 978-84-612-7418-2.
- SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Las cifras del cáncer en España. Madrid: SEOM; 2023. 40 p. ISBN: 978-84-09-48173-6.
- Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. Ann Surg. 2003;237(4):474–82. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000059969.64262.87
- Sloboda DM, Hickey M, Hart R. Reproduction in females: the role of the early life environment. Hum Reprod Update. 2011;17:210–27.

- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(19):10869–74.
- Soto AM, Brisken C, Schaeberle C, Sonnenschein C. Does cancer start in the womb? altered mammary gland development and predisposition to breast cancer due to in utero exposure to endocrine disruptors. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2013;18(2):199–208.
- Stewart MK, Mattiske DM, Pask AJ. In utero exposure to both high- and low-dose diethylstilbestrol disrupts mouse genital tubercle development. Biol Reprod. 2018;99(6):1184–93.
- Subramani R, Nandy SB, Pedroza DA, Lakshmanaswamy R. Role of Growth Hormone in Breast Cancer. Endocrinology. 2017;158(6):1543–55.
- Tavassoli FA, Schnitt SJ, Hoefler H, Boecker W, Rosai J, Heywang-Kobrunner SH, et al. Intraductal proliferative lesions. World Heal Organ Classif Tumours Pathol Genet Tumours Breast Female Genit Organs. 2003;63–74.
- Thankamony A, Lek N, Carroll D. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: comparison with normative data. Environ Health Perspect. 2014;122:207–11.
- Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. Environ Health Perspect. 2009;117:1786–90.
- Thankamony A, Pasterski V, Ong KK, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. Andrology. 2016;4:616–25.
- Trayes KP, Cokenakes S. Breast Cancer Treatment. Am Fam Physician. 2021;104(2):171–8.

- Troisi R, Grotmol T, Jacobsen J. Perinatal characteristics and breast cancer risk in daughters: a Scandinavian population-based study. J Dev Orig Health Dis. 2013;4(1):35–41.
- Trop I, Leblanc SM, David J, Lalonde L, Tran-Thanh D, Labelle M. Molecular classification of infiltrating breast cancer: toward personalized therapy. Radiographics. 2014;34(5):1178–95.
- Tsang J, Tse G. Molecular Classification of Breast Cancer. Advances In Anatomic Pathology. 2020;27(1):27–35.
- Van Anders S, Watson N. Menstrual cycle irregularities are associated with testosterone levels in healthy premenopausal women. Am J Hum Biol. 2006;18:841–4.
- Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;151:1–32.
- Wolf CJ, Hotchkiss A, Ostby JS, Leblanc GA, Gray LE. Effects of prenatal testosterone propionate on the sexual development of male and female rats: a dose-response study. Toxicol Sci. 2002;65:71–86.
- Wu Y, Zhong G, Chen S, Zheng C, Liao D, Xie M. Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure. Hum Reprod. 2017;32:937–43.

9. CONCLUSIONES FINALES

1. Una mayor ingesta de ácidos grasos específicos está relacionada con algunos fenotipos del SOP; sin embargo, no se encontró ninguna asociación entre la ingesta total de grasas y el SOP a nivel global. El fenotipo de hiperandrogenismo + oligo/amenorrea + morfología poliquística ovárica se asoció con un consumo incrementado de grasas poliinsaturadas y de omega-6, mientras que un aumento en la ingesta de grasas saturadas se relacionó con el fenotipo de hiperandrogenismo + oligo/amenorrrea. Estos resultados sugieren que las intervenciones nutricionales podrían ser más efectivas para ciertos fenotipos del SOP.

2. La DAG se ha establecido como uno de los biomarcadores más sensibles de la exposición hormonal a nivel prenatal y como un indicador de la función reproductiva femenina. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró ninguna asociación significativa entre la longitud de la DAG y los niveles séricos de varias hormonas reproductivas femeninas. Sólo se observó una tendencia positiva no significativa entre la DAG_{AH} y los niveles séricos de HAM.

3. La DAG emerge como una potencial herramienta clínica de utilidad en el diagnóstico, manejo y pronóstico de diversas patologías ginecológicas hormonodependientes. Nuestro estudio observa que las pacientes con cáncer de mama presentan una DAG más corta en comparación con los controles, con diferencias estadísticamente significativas en los valores de DAG_{AC}, pero no en las mediciones de la DAG_{AH}. Este hallazgo sugiere que la DAG podría representar un novedoso método sencillo, práctico y no invasivo para la detección precoz del cáncer de mama en la población general.