

ARTÍCULO ORIGINAL

ORIGINAL PAPER

1. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.
 - a Médica cirujana, Residente del Post-Grado de Ginecología y Obstetricia.
 - b Especialista en Ginecología y Obstetricia
 - c Docente

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Recibido: 28 marzo 2017

Aceptado: 18 abril 2017

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil.

Hospital Central "Dr. Urquinaona"

Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

584162605233

sippenbauch@gmail.com

Citar como: Marta Rondón-Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Andreina Fernández-Ramírez. Hormonas sexuales pre y posparto en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. Rev Peru Ginecol Obstet. 2017;63(2):155-161.

Hormonas sexuales pre y posparto en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas

Sexual hormones levels in pre and post-partum preeclamptic and healthy normotensive pregnant women

Marta Rondón-Tapia^{1,a}, Eduardo Reyna-Villasmil^{1,b}, Jorly Mejía-Montilla^{1,c}, Nadia Reyna-Villasmil^{1,c}, Duly Torres-Cepeda^{1,b}, Andreina Fernández-Ramírez^{1,c}

RESUMEN

Objetivo. Comparar las concentraciones de hormonas sexuales pre y posparto en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. **Diseño.** Estudios de casos y controles. **Institución.** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. **Participantes.** Gestantes normotensas y preeclámpticas. **Métodos.** Se seleccionó un total de 142 embarazadas. Se incluyeron 71 preeclámpticas como grupo de estudio (grupo A) y un grupo de control seleccionado por tener edad y peso similares al grupo de estudio y que consistió en 71 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo A para determinar las concentraciones de hormonas sexuales. Las muestras de seguimiento posparto se recolectaron a los 7 días y a las 6 semanas en ambos grupos. **Principales medidas de resultado.** Características generales, concentraciones de testosterona total, testosterona libre, sulfato de dehidroepiandrosterona, androstenediona y estradiol. **Resultados.** En el periodo preparto se observó diferencias significativas entre ambos grupos en las concentraciones de todas las hormonas sexuales ($p < 0,0001$), excepto en los valores de androstenediona ($p = 0,0917$). Todas las hormonas sexuales mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a los 7 días del posparto ($p < 0,0001$). A las 6 semanas, todas las hormonas sexuales mostraron diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,0001$), excepto la testosterona total ($p = 0,2479$). **Conclusión.** Existieron diferencias significativas en las concentraciones de hormonas sexuales pre y posparto entre las preeclámpticas y las embarazadas normotensas sanas.

Palabras claves. Preeclampsia; Hormonas Sexuales; Embarazo.

ABSTRACT

Objective: To compare pre and post-partum sexual hormones concentrations in preeclamptic patients and in healthy normotensive pregnant women. **Design:** Case-control study. **Setting:** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. **Participants:** Normotensive and preeclamptic pregnant women. **Methods:** A total of 142 patients were selected. Ninety preeclamptic patients were selected as the study group (group A) and 71 healthy normotensive pregnant women with similar age and weight were selected as controls (group B). Blood samples were extracted from all patients before labor and immediately after diagnosis in group A to determine sexual hormones concentrations. Post-partum follow-up samples were collected at 7 days and 6 weeks later in both groups. **Main outcome measures:** General characteristics, concentrations of total testosterone, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione and estradiol. **Results:** Significant differences in concentrations of all sexual hormones ($p < 0.0001$) were found in the pre-partum period between both groups, except in androstenedione values ($p = 0.0917$). All sexual hormones levels showed significant differences between both groups at 7 days after delivery post-partum ($p < 0.0001$). At 6 weeks postpartum, all sexual hormones presented significant differences between groups ($p < 0.0001$), with the exception of total testosterone ($p = 0.2479$). **Conclusion:** There were significant differences in pre and post-partum sexual hormone concentrations between preeclamptic patients and normotensive pregnant women.

Keywords: Preeclampsia; Sexual Hormones; Pregnancy.



INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es considerada como la 'enfermedad de las teorías'. A pesar de la gran cantidad de investigaciones, los mecanismos subyacentes aun están por ser bien definidos y hasta que la patogénesis sea bien determinada, es poco probable que se desarrollen estrategias de prevención efectivas⁽¹⁾.

Se han investigado varios mecanismos que están implicados en el desarrollo de la preeclampsia, como alteraciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona, disfunción plaquetaria y endotelial, junto a alteraciones de las concentraciones de óxido nítrico, prostaciclina y andrógenos⁽²⁻⁶⁾. Existe evidencia que las altas concentraciones de andrógenos están asociadas con hipertensión arterial⁽⁷⁾. Se ha reportado que las concentraciones de testosterona total son significativamente más elevadas en las preeclámpticas que en las embarazadas normotensas en el tercer trimestre del embarazo, sugiriendo un posible papel de los andrógenos en la patogénesis de la preeclampsia⁽⁶⁾. También debe considerarse que existe evidencia que demuestra que las concentraciones de testosterona libre son mayores en las pacientes con antecedentes de preeclampsia comparadas con aquellas embarazadas normotensas 17 años después del parto⁽⁸⁾.

Los efectos reportados de los andrógenos, especialmente la testosterona, sobre el sistema renina-angiotensina y los ecosanoides son similares a los cambios observados en la preeclampsia⁽⁹⁾, por lo que se ha propuesto que podría ser de beneficio la determinación de andrógenos después del parto en estas pacientes.

El objetivo del estudio fue comparar las concentraciones de hormonas sexuales pre y posparto de preeclámpticas con embarazadas normotensas sanas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles entre enero de 2014 y diciembre de 2016, que incluyó mujeres con embarazos simples nulíparas que fueron atendidas en el Hospital Central "Dr. Urbina", Maracaibo, Venezuela. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Se seleccionó un total de 142 embarazadas, de las cuales 71 preeclámpticas fueron denominadas como casos (grupo A) y un grupo control que fue seleccionado por tener edad materna y peso similar al grupo de estudio, y consistió en 71 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Basado en la diferencia supuesta de 50% en las concentraciones de hormonas sexuales entre los grupos, se calculó que esta cantidad de sujetos era suficiente para satisfacer los cálculos de poder ($\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,20$). Esto permitió rechazar la hipótesis nula que las concentraciones de hormonas sexuales no son diferentes entre los casos y los controles.

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardíaca, hematológicas, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional, hábito tabáquico, aquellas embarazadas en las cuales no se pudo obtener muestras de sangre y en las que hubiera utilizado medicamentos que alteraran la concentración de las hormonas sexuales (por ejemplo, anticonceptivos orales). También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia se definió como presión arterial sistólica de 140 mmHg o más, o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia. La proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1 a 2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso usando un esfigmógrafo de mercurio estándar con un manguito de 14 centímetros. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Korotkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mmHg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial



sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo de casos de la vena antecubital en todas las pacientes antes del parto y en el grupo de estudio inmediatamente después del diagnóstico, antes de la administración de cualquier medicamento. Las muestras de seguimiento posparto se recolectaron a los 7 días y a las 6 semanas en ambos grupos.

Todas las muestras de sangre fueron tomadas de la vena antecubital con la paciente en posición sentada en tubos secos y con EDTA y posteriormente centrifugados a temperatura ambiente con una fuerza relativa de 3 000 g por 10 minutos. La testosterona total y testosterona libre fueron medidas por extracción y radioinmunoensayo y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) por radioinmunoensayo. Se midió las concentraciones de estradiol y androstenediona utilizando radioinmunoensayo posterior a la extracción con un solvente inorgánico y purificación por cromatografía. Los coeficientes de variación fueron de 8,6% para el sulfato de DHEA, 10,2% para la androstenediona, 6,2% para la testosterona libre, 9,6% para la testosterona total y 13,7% para el estradiol.

Los datos se presentan como valores promedios $\pm$ desviación estándar. El análisis estadístico entre los dos grupos se realizó con la prueba t de Student para datos no relacionados para comparar las características demográficas y las concentraciones de testosterona, testosterona libre,

androstenediona, sulfato de DHEA y estradiol. Se aceptó un nivel de significancia de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características de los grupos A y B se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias en la edad materna, edad gestacional al momento del parto y peso materno entre las preeclámpticas y las embarazadas normotensas sanas ($p = ns$). Se halló diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica, peso del recién nacido y presencia de proteinuria ($p < 0,0001$).

Los valores de las hormonas sexuales se muestran en la tabla 2. Las concentraciones de testosterona total fueron más altas antes del parto y a los 7 días del posparto en las pacientes del grupo A comparado con las embarazadas del grupo B ($p < 0,0001$). No se observaron diferencias significativas a las 6 semanas del posparto ($p < 0,0001$).

Las concentraciones de testosterona libre y sulfato de DHEA fueron significativamente menores en las pacientes del grupo B al compararlas con las pacientes del grupo A en todos los periodos de evaluación ($p < 0,0001$; tabla 2). Las concentraciones de androstenediona no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el periodo preparto ($p = 0,0917$). Sin embargo, en ambos periodos posparto se observó que las pacientes del grupo A presentaban valores significativamente más elevados ($p < 0,0001$). Las concentraciones de estradiol fueron más bajas en el grupo A en el periodo preparto y posparto comparado con el grupo B ($p < 0,0001$).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

	Grupo A Preeclámpticas (n = 71)	Grupo B Controles (n = 71)	p
Edad, años	20,9 $\pm$ 2,6	21,5 $\pm$ 2,7	0,1709
Edad gestacional, semanas	38,2 $\pm$ 1,2	38,5 $\pm$ 1,2	0,1695
Presión arterial			
Sistólica	159,3 $\pm$ 5,2	111,9 $\pm$ 2,9	$< 0,0001$
Diastólica	96,5 $\pm$ 2,9	73,1 $\pm$ 5,2	$< 0,0001$
Peso materno, kilogramos	92,4 $\pm$ 15,4	88,9 $\pm$ 10,4	0,1200
Peso del recién nacido, gramos	2 946 $\pm$ 425	3 603 $\pm$ 498	$< 0,0001$
Proteinuria, n	35/35	0/35	$< 0,05$



TABLA 2. CONCENTRACIONES DE HORMONAS SEXUALES EN EL PRE Y POSPARTO.

	Grupo A Preeclámpticas (n = 71)	Grupo B Controles (n = 71)	p
Testosterona total			
Preparto	44,85 +/- 8,06	25,16 +/- 6,45	< 0,0001
Posparto (7 días)	49,01 +/- 7,29	24,03 +/- 3,59	< 0,0001
Posparto (6 semanas)	26,17 +/- 6,20	24,95 +/- 6,33	0,2479
Testosterona libre			
Preparto	4,55 +/- 0,76	2,21 +/- 0,78	< 0,0001
Posparto (7 días)	4,28 +/- 0,60	2,02 +/- 0,66	< 0,0001
Posparto (6 semanas)	1,53 +/- 0,61	1,97 +/- 0,71	< 0,0001
Androstenodiona			
Preparto	2,24 +/- 0,38	2,09 +/- 0,64	0,0917
Posparto (7 días)	2,13 +/- 0,41	1,79 +/- 0,66	0,0003
Posparto (6 semanas)	1,73 +/- 0,25	1,42 +/- 0,19	< 0,0001
Sulfato de dehidroepiandrosterona			
Preparto	168,83 +/- 29,12	92,97 +/- 22,72	< 0,0001
Posparto (7 días)	126,29 +/- 20,16	72,86 +/- 16,17	< 0,0001
Posparto (6 semanas)	134,49 +/- 20,96	41,51 +/- 5,06	< 0,0001
Estradiol			
Preparto	71,65 +/- 17,23	98,39 +/- 19,59	< 0,0001
Posparto (7 días)	69,58 +/- 10,82	87,90 +/- 15,44	< 0,0001
Posparto (6 semanas)	24,91 +/- 3,87	40,84 +/- 11,04	< 0,0001

DISCUSIÓN

La preeclampsia está caracterizada por alteración de la placentación y falta de transformación de las arterias espirales a vasos de alta capacidad y baja resistencia, uno de los cambios cruciales para el desarrollo de una placenta normal. Todo el proceso es dependiente de las transformaciones que se producen en el trofoblasto. Se considera que la isquemia placentaria secundaria a estos trastornos conlleva a una amplia activación / disfunción del endotelio vascular materno produciendo aumento en la producción de endotelina y tromboxano y disminución de la producción de óxido nítrico y la prostaciclina, lo cual permite que el lecho vascular continúe siendo sensible a los efectos de la angiotensina II. Todas estas anomalías endoteliales producen hipertensión arterial, como resultado de alteración de la natriuresis y de la presión renal, con aumento de la resistencia periférica total⁽¹⁰⁾.

La exposición a los andrógenos está asociada con aumento de la adhesión de los monocitos a las células endoteliales. Este efecto proaterogénico mediado, al menos en parte, por aumento de la expresión de la molécula 1 de adhesión en la superficie de la célula endotelial vascular⁽¹¹⁾. Se ha demostrado que existe relación entre el daño - disfunción del endotelio vascular y el aumento de la concentración de las moléculas de adhesión en la preeclampsia⁽¹²⁾. Las pacientes con antecedentes de preeclampsia presentan hiperinsulinemia y un riesgo dos a tres veces mayor de hipertensión y enfermedad isquémica coronaria⁽⁸⁾.

Investigaciones previas han demostrado que las concentraciones elevadas de andrógenos, producto del funcionamiento placentario, son un factor en la aparición y desarrollo de la preeclampsia. Esto se puede deber a que los andrógenos están fuertemente asociados con daño endotelial vascular⁽¹³⁾. La asociación entre pree-



clampsia y el síndrome de ovarios poliquísticos apoya esta relación, ya que el riesgo para desarrollar preeclampsia está aumentado en pacientes con esta patología endocrina, la cual cursa en la mayoría de las ocasiones con hiperandrogenismo⁽¹⁴⁾.

Al igual que los resultados de esta investigación, Acromite y col.⁽⁶⁾ encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de testosterona total y libre entre las preeclámpticas y las embarazadas normotensas sanas. Ellos concluyeron que la testosterona tiene papel importante en la aparición de la preeclampsia. Sin embargo, ellos solamente determinaron las concentraciones de testosterona en el tercer trimestre. Se ha demostrado que la meseta endocrina que ocurre en el embarazo humano depende principalmente de la función placentaria y que la mayoría de los cambios endocrinos durante el embarazo desaparecen a las seis semanas luego del parto⁽¹⁾. Por otra parte, se han encontrado concentraciones más altas de testosterona libre en mujeres con antecedentes de preeclampsia comparado con pacientes con embarazos que no presentaron el síndrome 17 años después del parto⁽⁸⁾.

Se ha comprobado que los andrógenos interfieren en el metabolismo de las prostaglandinas, lo cual favorece el incremento del tromboxano A_2 sobre la prostaciclina, induciendo cambios en la coagulación, vasoconstricción y agregación plaquetaria⁽¹⁵⁾. Estos cambios son factores que contribuyen en la aparición de la preeclampsia. Se ha propuesto que los diferentes andrógenos pueden afectar el sistema renina-angiotensina, lo cual promovería el desarrollo de hipertensión arterial^(16,17).

La elevación de las concentraciones séricas de androstenodiona, testosterona total y testosterona libre en las preeclámpticas en esta investigación son similares a los reportados previamente⁽¹⁸⁾. El hallazgo de concentraciones elevadas de sulfato de DHEA, sustrato para la síntesis de andrógenos, junto con las concentraciones también elevadas de androstenodiona y testosterona, son similares a las evidencias de estudios previos que demuestran disminución en la conversión de andrógenos a estrógenos en el tejido placentario de las preeclámpticas⁽⁶⁾. Se ha propuesto que factores como la baja expresión del gen de la aromatasa, una placenta rela-

tivamente pequeña o con alteraciones funcionales secundarias a los efectos de la preeclampsia alteraría la conversión de andrógenos durante el embarazo, momento en el cual la glándula suprarrenal fetal, principal fuente del sulfato de DHEA, crece rápidamente⁽¹⁷⁾.

Las concentraciones de estriol urinario están marcadamente disminuidas en preeclámpticas⁽¹⁹⁻²¹⁾. Durante el embarazo normal, los andrógenos tienden a disminuir y los estrógenos aumentan como resultado directo del aumento de la actividad de la aromatasa placentaria⁽²²⁾. La actividad de la aromatasa placentaria humana es crítica para el mantenimiento del embarazo durante las primeras 10 a 12 semanas. Además, es fundamental para el desarrollo de las gónadas fetales y la diferenciación sexual del cerebro fetal, especialmente del eje hipotalámico-gonadal⁽²³⁾. Se ha demostrado que en los embarazos complicados con hipertensión arterial existe un déficit de la enzima aromatasa placentaria⁽²⁴⁾. Aunque no se determinó la actividad de la aromatasa placentaria en los sujetos de ese estudio, una posible explicación para los hallazgos de esta investigación (concentraciones elevadas de testosterona total y libre y bajas concentraciones de estradiol) puede deberse a un déficit cualitativo o cuantitativo de esta enzima.

En esta investigación se observó disminución significativa de las concentraciones séricas de estradiol antes del parto, la cual se prolongó hasta 6 semanas después del parto. Las diferencias descritas en la capacidad de conjugar los estrógenos en las preeclámpticas puede explicar por qué se observa este fenómeno tanto en la orina como en la circulación general⁽²⁴⁾. En el embarazo normal se convierten cantidades similares de sulfato de DHEA provenientes de las glándulas suprarrenales maternas y fetales en la placenta, para convertirlas en androstenodiona y testosterona, las cuales posteriormente son aromatizadas a estrona y estradiol, respectivamente⁽²⁵⁾. También se produce una mayor cantidad de estriol (200 a 300 mg/día al término del embarazo) derivado del sulfato de DHEA producido por la glándula suprarrenal fetal, el cual es metabolizado a 16 alfa-hidroxisulfato de DHEA en el hígado y posteriormente transformado en estriol por la placenta⁽²⁵⁾. Todos los estrógenos son secretados por la placenta a la circulación materna, principalmente en la forma no conjugada, para luego ser conjugados en el hígado materno.



Rosing y col.⁽²⁶⁾ postularon que las bajas concentraciones de estrógenos circulantes en las preeclámpticas eran consistentes con una disminución en el flujo sanguíneo hepático materno, como consecuencia de la hipertensión, disminuyendo la cantidad de estrógenos conjugados que llegan al hígado. Los datos sobre las concentraciones de estradiol (más activo que el estriol) en las preeclámpticas son pocos. Al igual que los resultados de esta investigación, un estudio previo demostró disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de estradiol en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia⁽²⁷⁾. Otros dos estudios no encontraron diferencias en las concentraciones de estrógenos no conjugados^(6,26).

Sobre la base de los resultados de la investigación se puede concluir que existieron diferencias significativas en las concentraciones de hormonas sexuales pre y posparto entre las preeclámpticas y las embarazadas normotensas sanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Karumanchi SA, Granger JP. Preeclampsia and pregnancy-related hypertensive disorders. *Hypertension*. 2016;67(2):238-42. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05024.
- Freeman BM, Univers J, Fisher RK, Kirkpatrick SS, Klein FA, Freeman MB, et al. Testosterone replacement attenuates intimal hyperplasia development in an androgen deficient model of vascular injury. *J Surg Res*. 2017;207:53-62. doi: 10.1016/j.jss.2016.08.016.
- Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol*. 2017;232(1):R27-R44.
- Reyna E, Prieto M, Torres M, Reyna N, Mejía J. Metabolitos del óxido nítrico plasmático y niveles de peróxidos lipídicos en pacientes preeclámpticas antes y después del parto. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2002;62(1):89-92.
- Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S115-22. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.042. R
- Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, Hurwitz J, Dorey LG. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(1 Pt 1):60-3.
- Saranya K, Pal GK, Habeebullah S, Pal P. Assessment of cardiovascular autonomic function in patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):192-9. doi: 10.1111/jog.12154.
- Kuppusamy S, Pal GK, Habeebullah S, Ananthanarayanan PH, Pal P. Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr Res*. 2015;40(1):37-43. doi: 10.3109/07435800.2014.920350.
- Yanes LL, Romero DG, Iles JW, Iliescu R, Gomez-Sanchez C, Reckelhoff JF. Sexual dimorphism in the renin-angiotensin system in aging spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291(2):R383-90.
- Barnea ER, Vialard F, Moindjie H, Ornaghi S, Dieudonne MN, Paidas MJ. PreImplantation Factor (PIF*) endogenously prevents preeclampsia: Promotes trophoblast invasion and reduces oxidative stress. *J Reprod Immunol*. 2016;114:58-64. doi: 10.1016/j.jri.2015.06.002.
- Torres-Estay V, Carreño DV, Fuenzalida P, Watts A, San Francisco IF, Montecinos VP, et al. Androgens modulate male-derived endothelial cell homeostasis using androgen receptor-dependent and receptor-independent mechanisms. *Angiogenesis*. 2017;20(1):25-38. doi: 10.1007/s10456-016-9525-6.
- Bird IM, Boeldt DS, Krupp J, Grummer MA, Yi FX, Magness RR. Pregnancy, programming and preeclampsia: gap junctions at the nexus of pregnancy-induced adaptation of endothelial function and endothelial adaptive failure in PE. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11(5):712-29.
- Salamalekis E, Bakas P, Vitoratos N, Eleptheriadis M, Creatas G. Androgen levels in the third trimester of pregnancy in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;126(1):16-9.
- Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(51):e4863. doi: 10.1097/MD.0000000000004863.
- Orvieto R, Yulzari-Roll V, La Marca A, Ashkenazi J, Fisch B. Serum androgen levels in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(4):218-22.
- Song J, Kost CK Jr, Martin DS. Androgens augment renal vascular responses to ANG II in New Zealand genetically hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(6):R1608-15.
- Liao Y, Huang R, Sun Y, Yue J, Zheng J, Wang L, et al. An inverse association between serum soluble receptor of advanced glycation end products and hyperandrogenism and potential implication in polycystic ovary syndrome patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):9. doi: 10.1186/s12958-017-0227-8.
- Gerulewicz-Vannini D, Camero Y, Salas J, Hernández-Andrade E. High plasmatic androgen levels in women affected with pregnancy-induced hypertension. *Rev Invest Clin*. 2006;58(3):228-33.
- Cerhan JR, Sellers TA, Janney CA, Pankratz VS, Brandt KR, Vachon CM. Prenatal and perinatal correlates of adult mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(6):1502-8.
- Kellner LH, Canick JA, Palomaki GE, Neveux LM, Saller DN Jr, Walker RP, et al. Levels of urinary beta-core fragment, total oestriol, and the ratio of the two in second-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 1997;17(12):1135-41.
- Ellwood D, Beischer N, Brown J, Parkinson P, Wals-



- tab J. Is this the last word on 'an unfortunate experiment'? Urinary oestriol assay for monitoring fetoplacental function. 1991. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(4):309-17. doi: 10.1111/j.1479-828X.2010.01203.x.
22. Labrie F, Martel C, Bélanger A, Pelletier G. Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;168:9-18. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.007.
 23. Simpson ER, Brown KA. Obesity and breast cancer: role of inflammation and aromatase. *J Mol Endocrinol.* 2013;51(3):T51-9. doi: 10.1530/JME-13-0217.
 24. Numazawa M, Watari Y, Komatsu S, Yamashita K, Nagaoka M. Aromatization of androstenedione and 16-alpha-hydroxyandrostenedione in human placental microsomes. Kinetic analysis of inhibition by the 19-oxygenated and 3-deoxy analogs. *Steroids.* 2008;73(12):1262-9. doi: 10.1016/j.steroids.2008.06.001.
 25. Numazawa M, Yoshimura A, Watari Y, Matsuzaki H. Aromatase inhibition by 4 beta,5 beta-epoxides of 16 alpha-hydroxyandrostenedione and its 19-oxygenated analogs, potential precursors of estriol production in the feto-placental unit. *Biol Pharm Bull.* 2002;25(12):1566-9.
 26. Rosing U, Carlström K. Serum levels of unconjugated and total oestrogens and dehydroepiandrosterone, progesterone and urinary oestriol excretion in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1984;18(4):199-205.
 27. Mittal P, Espinoza J, Hassan S, Kusanovic JP, Edwin SS, Nien JK, et al. Placental growth hormone is increased in the maternal and fetal serum of patients with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(9):651-9.

