



TESIS DOCTORAL

Doctorado Europeo

**COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH ANDROGENETIC
ALOPECIA: CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA**

SALVADOR ARIAS SANTIAGO

**Universidad de Granada
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Área Dermatología
Granada
2011**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Salvador Arias Santiago
D.L.: Gr 1387-2011
ISBN: 978-84-694-0939-8

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Salvador Arias Santiago
D.L.: En trámite
ISBN: En trámite

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE MEDICINA

DOÑA MARIA TERESA GUTIÉRREZ SALMERÓN, Profesora Titular de Dermatología
Médico Quirúrgica y Venereología de la Universidad de Granada,

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el
aspirante al grado de Doctor, D. SALVADOR ARIAS SANTIAGO bajo el título
**“COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH ANDROGENETIC ALOPECIA:
CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA”** ha sido
realizada bajo mi dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado
para tal fin.

Granada, 3 Diciembre de 2010

Fdo. María Teresa Gutiérrez Salmerón

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE MEDICINA

DON AGUSTIN BUENDÍA EISMAN, Profesor Titular de Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología de la Universidad de Granada,

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al grado de Doctor, D. SALVADOR ARIAS SANTIAGO bajo el título **“COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH ANDROGENETIC ALOPECIA: CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA”** ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada, 3 Diciembre de 2010

Fdo. Agustín Buendía-Eisman

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE MEDICINA

DON RAMÓN NARANJO SINTES, Profesor Titular de Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología de la Universidad de Granada y Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada,

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al grado de Doctor, D. SALVADOR ARIAS SANTIAGO bajo el título **“COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH ANDROGENETIC ALOPECIA: CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA”** ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada, 3 Diciembre de 2010

Fdo. Ramón Naranjo Sintes

A mis Padres y mi hermano....

A María Sierra....

“La ignorancia afirma o niega rotundamente, la ciencia duda.”

Voltaire

Filósofo y escritor francés (1694-1778)

AGRADECIMIENTOS

A los directores de este trabajo, a Maite por su constante apoyo desde el principio de este proyecto, por su todo lo que me ha enseñado, por su excepcional calidad humana y por acompañarme en todos los momentos importantes. A Agustín por guiarme en el desarrollo metodológico de esta Tesis, por su colaboración constante, sus siempre certeros consejos y el entusiasmo y cariño que me ha mostrado. A Ramón por contar siempre conmigo, por facilitarme tanto el trabajo, por su generosidad y su constante apoyo.

A todos los compañeros adjuntos (Dr. Alamazán, Dr. Ruiz, Dr. Abad, Dra. Burkhardt, Dra. Dulanto, Dr. Macías, Dr. Armijo), residentes (Jacinto, María José, Marisa, Husein, Pedro, Alejandro y María) personal de enfermería y auxiliar del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, especialmente a Marian por su amistad, su estímulo constante y su gran ayuda en el trabajo de campo.

A todos los profesores del Departamento de Dermatología, Dr. Delgado, Dra. Ortega, Dra. Wilhelmi y Dr. Serrano, por sus consejos y su valiosa formación transmitida durante todos estos años.

A Miguel Ángel Arrabal, gran amigo y por su gran colaboración en todos los estudios urológicos incluidos en esta Tesis.

A la Dra. Luisa Castellote porque ha trabajado incansablemente en la realización de ecografía carotideas, por facilitarme tanto las cosas.

Al Dr. Andrés Cabrera y Dra. Miranda por sus consejos y enseñanzas sobre la estadística de esta Tesis.

A los Drs. Jaime Sancho y Mercedes Zubiaur porque con ellos me inicié en el mundo de la investigación y siempre están dispuestos a colaborar en todos los proyectos planteados.

A todos nuestros pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada que han colaborado en este estudio, por su tiempo su paciencia y su amabilidad.

A mis padres Salvador y Marita, mi hermano Borja, mi novia María Sierra porque sin ellos este trabajo no hubiese sido posible, porque su esfuerzo es mayor que el mío, por su comprensión y su apoyo en todo momento. Al resto de mi familia y amigos, en especial a mis abuelos Antonio, Salvador, Margarita y Joaquina que seguro que están muy orgullosos de mi en este momento.

Nota del Autor

Esta memoria para optar al Título de Doctor con Mención Europea es el resultado de cuatro años de trabajo intenso en equipo. La Dra. Maite Gutiérrez planteó la necesidad de estudiar la relación de la alopecia androgenética con la enfermedad cardiovascular puesto que los resultados publicados hasta entonces eran controvertidos y de esta forma iniciamos el trabajo para obtener el Diploma de Estudios Avanzados con resultados muy interesantes y gran aceptación por la Comunidad Científica. En ese momento pensamos que deberíamos de profundizar en el tema para realizar la Tesis Doctoral con la inestimable ayuda del Dr. Agustín Buendía en todos los aspectos metodológicos. Además el Dr. Naranjo Sintés nos facilitó mucho el trabajo de campo y recogida de datos de los pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario San Cecilio. Durante los tres meses de estancia en el St Johns' Institute of Dermatology (St Thomas' Hospital) en Londres hemos completado los estudios de esta Tesis y se han iniciado proyectos futuros de análisis de la expresión de receptores mineralcorticoideos en el folículo piloso.

Con mucha satisfacción afronto el momento de la presentación de esta Memoria para obtener el título de Doctor, en primer lugar por los momentos compartidos con compañeros de tanta valía humana y profesional y por todo lo que me han ensañado. En segundo lugar por todos los éxitos obtenidos, plasmados en publicaciones en revistas de mayor impacto de Dermatología, por las buenas críticas de los revisores y por la aceptación del trabajo y todos los premios recibidos en Congresos Nacionales e Internacionales.

APORTACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTA TESIS DOCTORAL

Publicaciones Científicas Internacionales:

1-AUTORES: Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R.

TÍTULO: Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study.

REFERENCIA: J Am Acad Dermatol. 2010;63:420-9. (Impact Factor **4,10**)

2-AUTORES: Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R.

TÍTULO: Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset androgenetic alopecia.

REFERENCIA: Br J Dermatol. 2010;162:786-9. (Impact Factor **4,26**)

3-AUTORES: Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Naranjo-Sintes R.

TÍTULO: Elevated aldosterone levels in patients with androgenetic alopecia.

REFERENCIA: Br J Dermatol. 2009;161:1196-8. (Impact Factor **4,26**)

4-AUTORES: Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R.

TÍTULO: Sex hormone-binding globulin and risk of hyperglycemia in patients with androgenetic alopecia.

REFERENCIA: J Am Acad Dermatol 2010. 10.1016/ j.jaad.2010.05.002 (Impact Factor **4,10**)

5-AUTORES: Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R.

TÍTULO: Lipid levels in women with androgenetic alopecia.

REFERENCIA: Int J Dermatol. 2010;49:1340-2 (Impact Factor **1,17**)

6-AUTORES: Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R.

TÍTULO: A comparative study of dyslipidaemia in men and women with androgenetic alopecia.

REFERENCIA: Acta Derm Venereol. 2010;90:485-7 (Impact Factor **3,01**)

7-AUTORES: Arias-Santiago S, Arrabal-Polo MA, Buendía-Eisman A, Arrabal-Martín M, Girón-Prieto MS, Gutiérrez-Salmerón MT, Jiménez-Pacheco, Calonje J, Naranjo-Sintes R, Zuluaga-Gómez A, Serrano-Ortega S.

TÍTULO: Androgenetic alopecia as early marker of benign prostatic hyperplasia.

REFERENCIA: J Am Acad Dermatol 2010 (aceptado) (Impact Factor **4,10**)

Publicaciones Científicas Nacionales:

8-AUTORES: Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R.

TÍTULO: Male androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors: A case-control study.

REFERENCIA: Actas Dermosifiliogr. 2010;101:248-56.

PREMIOS RECIBIDOS:

Internacionales:

1.DENOMINACIÓN: PRIMER PREMIO AL MEJOR TRABAJO PRESENTADO EN EL 68TH CONGRESO DE LA ACADEMIA AMERICANA DE DERMATOLOGÍA celebrado en Miami (FL) por el estudio “Urinary symptoms in patients with androgenetic alopecia”

CLASIFICACIÓN: Primer Premio Internacional

FECHA DE CONCESIÓN: Marzo 2010

ENTIDAD U ORGANISMO QUE LO CONCEDIÓ: American Academy of Dermatology.

2.DENOMINACIÓN: MEJORES TRABAJOS DEL CONGRESO ANUAL DE LA ACADEMIA AMERICANA DE UROLOGÍA celebrado en San Francisco por el trabajo “Benign Prostatic Hyperplasia in Patients with Androgenetic Alopecia”.

CLASIFICACIÓN: Selección entre los 10 mejores trabajos.

FECHA DE CONCESIÓN: Junio 2010.

ENTIDAD U ORGANISMO QUE LO CONCEDIÓ: American Academy of Urology.

Nacionales

3.DENOMINACIÓN: Premio JUAN DE AZÚA DE LA ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA. Por el trabajo: “ALOPECIA ANDROGENÉTICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES Y ANÁLISIS DE SU ASOCIACIÓN”.

CLASIFICACIÓN: Primer Premio Nacional.

FECHA DE CONCESIÓN: Junio 2009.

ENTIDAD U ORGANISMO QUE LO CONCEDIÓ: Academia Española de Dermatología y Venereología.

4.DENOMINACIÓN: PREMIO DE INVESTIGACIÓN DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA de Andalucía Oriental.

CLASIFICACIÓN: Primero (Premio Colegio de Médicos de Jaén)

FECHA DE CONCESIÓN: Enero de 2010.

ENTIDAD U ORGANISMO QUE LO CONCEDIÓ: Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental.

5.DENOMINACIÓN: ACADÉMICO CORRESPONDIENTE REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE ANDALUCÍA ORIENTAL.

CLASIFICACIÓN: Académico Correspondiente.

FECHA DE CONCESIÓN: Enero de 2009.

ENTIDAD U ORGANISMO QUE LO CONCEDIÓ: Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental.

6.DENOMINACIÓN: PREMIO DE INVESTIGACIÓN COLEGIO OFICIAL DE MÉDICOS DE LA PROVINCIA DE GRANADA.

CLASIFICACIÓN: Primero

FECHA DE CONCESIÓN: Mayo de 2009

ENTIDAD U ORGANISMO QUE LO CONCEDIÓ: Colegio Oficial de Médicos de la Provincia de Granada.

7.DENOMINACIÓN: PREMIO DE INVESTIGACIÓN DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA de Andalucía Oriental.

CLASIFICACIÓN: Primero (Premio Colegio de Médicos de Jaén)

FECHA DE CONCESIÓN: Enero de 2009

ENTIDAD U ORGANISMO QUE LO CONCEDIÓ: Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental.

8.DENOMINACIÓN: PREMIO MIGUEL ARMIJO al mejor trabajo publicado en revista internacional: “Elevated aldosterone levels in patients with androgenetic alopecia”.

CLASIFICACIÓN: Accésit.

FECHA DE CONCESIÓN: Mayo 2010.

ENTIDAD U ORGANISMO QUE LO CONCEDIÓ: Academia Española de Dermatología y Venereología.

COMUNICACIONES ORALES Y PÓSTER PRESENTADOS:

Internacionales:

1. CONGRESO: 68TH Meeting of the American Academy of Dermatology

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: American Academy of Dermatology

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Miami (FL)

FECHA DE CELEBRACIÓN: Marzo 2010

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral

TÍTULO DEL TRABAJO: *“Urinary symptoms in patients with androgenetic alopecia”*

AUTORES: Arias Santiago S.A. (primer autor)

2. CONGRESO: 68TH Meeting of the American Academy of Dermatology

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: American Academy of Dermatology

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Miami (FL)

FECHA DE CELEBRACIÓN: Marzo 2010

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Poster

TÍTULO DEL TRABAJO: *“Blood pressure levels in women with androgenetic alopecia”*

AUTORES: Arias Santiago S.A. (primer autor)

3. CONGRESO: Summer Meeting of the American Academy of Dermatology

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: American Academy of Dermatology

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Chicago

FECHA DE CELEBRACIÓN: August 2010

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Poster

TÍTULO DEL TRABAJO: *“Hyperglycemia and diabetes in patient with androgenetic alopecia: The role of SHBG”*

AUTORES: Arias Santiago S.A. (primer autor)

4. CONGRESO: Meeting of the American Academy of Urology

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: American Academy of Urology

LUGAR DE CELEBRACIÓN: San Francisco

FECHA DE CELEBRACIÓN: June 2010

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral

TÍTULO DEL TRABAJO: *“Androgenetic alopecia and benign prostatic hyperplasia”*

AUTORES: Arias Santiago S.A. (primer autor)

5. CONGRESO: 67TH Meeting of the American Academy of Dermatology

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: American Academy of Dermatology

LUGAR DE CELEBRACIÓN: San Francisco

FECHA DE CELEBRACIÓN: March 2009

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Poster

TÍTULO DEL TRABAJO: *“Study of cardiovascular factors in patient with androgenetic alopecia: metabolic syndrome and carotid athermatosis”*

AUTORES: Arias Santiago S.A. (primer autor)

Nacionales:

1. CONGRESO: 38 Congreso Nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: Academia Española de Dermatología y Venereología

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Málaga

FECHA DE CELEBRACIÓN: 26-29 Mayo 2010

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster

TÍTULO DEL TRABAJO: *“Alopecia androgenética como marcador precoz de síntomas próstáticos: estudio de casos y controles”*

AUTORES: Arias Santiago S.A. (primer autor)

2. CONGRESO: 37 Congreso Nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: Academia Española de Dermatología y Venereología

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Madrid

FECHA DE CELEBRACIÓN: 17-20 Junio 2009

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Poster

TÍTULO DEL TRABAJO: "Prevalencia de síndrome metabólico y ateromatosis carotídea en hombres y mujeres con alopecia androgénica: Estudio comparativo"

AUTORES: Arias Santiago S.A. (primer autor)

3. CONGRESO: X Reunión del Grupo Español de Tricología

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: Academia Española de Dermatología y Venereología

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Cádiz

FECHA DE CELEBRACIÓN: 21-11-2008

TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación oral

TÍTULO DEL TRABAJO: "Prevalencia de síndrome metabólico y ateromatosis carotídea en hombres y mujeres con alopecia androgénica: Estudio comparativo"

AUTORES: Arias Santiago S.A. (primer autor)

OTRAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN RELACIONADAS CON ESTA TESIS DOCTORAL:

La realización de esta Tesis Doctoral ha favorecido el desarrollo de otras líneas de investigación en las que se estudia la enfermedad cardiovascular en diversas enfermedades Dermatológicas. Dichos trabajos han sido publicados en revistas nacionales e internacionales y han sido premiados en reuniones científicas internacionales.

1- Estudio de **dislipemia en pacientes con liquen plano** (Arias-Santiago y cols., Journal of the European Academy of Dermatology. 2011. Seleccionado como uno de los diez mejores trabajos presentados en el 19th Congress of The European Academy of Dermatology and Venereology in Gothenburg (Sweeden) in October 2010).

2- Estudio de factores de **riesgo cardiovascular**, perfil de citoquinas y expresión genética en pacientes con **psoriasis grave** (Arias-Santiago y cols., Actualidad Médica. 2010. Arias-Santiago y cols., Piel. 2010. Premio a la comunicación más innovadora del 37 Congreso Nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid Junio 2009; Premio a la Mejor Comunicación del Congreso de la Sección Andaluza de la Academia Española de Dermatología y Venereología, Almería Marzo 2010; Segundo Premio a la Mejor Comunicación oral del 38 Congreso Nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología, Málaga Mayo 2010)

ESTANCIAS EN EL EXTRANJERO RELACIONADAS CON ESTA TESIS DOCTORAL:

-International Clinical Fellow durante tres meses en **St Johns'Institute of Dermatology** (St Thomas' Hospital, London UK). Este centro es referencia para el estudio de la Alopecia. Se iniciaron los trabajos de expresión de receptores mineralcorticoideos en cuero cabelludo de pacientes con alopecia androgenética.

-Fostering Courses ESDR/EADV Summer Research Workshop: Research and Imaging Techniques in Vienna (Austria) del 26 al 30 de Julio de 2010. Estudio de las principales técnicas de inmunohistoquímica aplicadas a la piel.

BECAS RECIBIDAS RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE ESTA TESIS DOCTORAL:

1- Beca de la **Academia Española de Dermatología y Venereología** para realizar una estancia de tres meses en el extranjero.

2- Beca **Mutual Médica** para realizar una estancia en el extranjero de tres meses de duración.

3-Beca de la **European Academy of Dermatology and Venereology** para asistir al *18th Congress of The European Academy of Dermatology and Venereology in Berlín October 2009* para exponer trabajos relacionados con la Tesis Doctoral.

4-Beca de la **American Academy of Dermatology** para asistir al *69th Annual Meeting of The American Academy of Dermatology in New Orleans (LA)* en Febrero de 2011 para exponer trabajos relacionados con la Tesis Doctoral.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Androgenetic alopecia (AGA) is a very common hair problem in men and women. Some studies have shown a relationship between AGA and cardiovascular disease with controversy. Most studies considered the risk of myocardial infarction or mortality as a result of heart disease, without analyzing cardiovascular risk factors and only three studies examined this relationship in female patients. No data have been published on the prevalence of metabolic syndrome (MS) according to Adult Treatment Panel III (ATP-III) criteria or about carotid atheroma plaque in patients with AGA.

One of the objectives of this Thesis was to analyze the presence of the cardiovascular risk factors included in the ATP-III MS criteria and the prevalence of carotid atheromatosis in male and female patients with AGA in comparison with control subjects. The other end point was to analyze the relationship between AGA in men and urinary symptoms associated with prostate growth as AGA and benign prostatic hyperplasia (BPH) are both androgen-dependent entities that respond adequately to the blocking of 5-alfa-reductase.

PATIENTS AND METHODS

This study included 300 participants, 150 with early-onset AGA (77 male and 73 female) and 150 healthy control subjects (77 male and 73 female) from the Dermatology Department at San Cecilio University hospital in Granada, Spain. Metabolic syndrome parameters, carotid plaque and intima-media thickness, hormonal analyses and acute phase reactants were some of the most important

studies performed. The BPH study in patients with AGA included 87 males. End-point variables were prostatic volume, measured by transrectal ultrasound, and urinary flow, measured by urinary flowmetry. A hormone study was performed in all subjects, and the International Prostate Symptom Score (IPSS) and International Index of Erectile Function (IIEF) score were determined.

RESULTS

Metabolic syndrome and atheroma plaque were significantly more prevalent among men and women with androgenetic alopecia. Patients with AGA presented higher significant intima-media thickness and higher prevalence of hypertension, abdominal obesity, dyslipidemia and diabetes. Higher levels of serum aldosterone, insulin and acute phase reactants and lower levels of SHBG were found in AGA patients. Binary logistic regression showed that AGA was an independent risk factor of metabolic syndrome and atheroma plaque after controlling for multiple variables.

Male AGA patients had significantly higher mean prostate volume, IPSS and PSA value versus controls and significantly lower maximum urinary flow. Binary logistic regression analysis showed a strong association between the presence of AGA and prostate volume >30cc after adjusting for age, maximum urinary flow, urination time and IPSS score.

DISCUSSION

The relationship between androgenetic alopecia and cardiovascular disease may be explained by different mechanism: 1-Increase in sensitivity to androgens (5 α reductase and DHT) at both scalp and vascular level, promoting alopecia and

atheroma development. 2-The association between arterial hypertension and AGA may be a result of the high aldosterone levels found in our patients, which would explain the high blood pressure levels and were recently demonstrated to favor alopecia by stimulating mineralocorticoid receptors. 3- The hyperinsulinemia found in the patients with AGA in this study may explain the relationship between AGA and metabolic syndrome. 4- Low circulating levels of SHBG are a strong predictor of the risk of type 2 diabetes and are associated with AGA. 5- Chronic inflammation parameters in patients with AGA, as found in this study, have been cited to explain the relationship with cardiovascular disease. 6- Important role of family history in the development of alopecia and the major hereditary component of cardiovascular disease.

The relationship between AGA and prostate growth-associated urinary symptoms is attributable to their pathophysiological similarity, also abdominal obesity diabetes and insulin levels have been associated with benign prostatic hyperplasia. This study suggests that early-onset AGA may be an early marker of urinary/prostatic symptomatology.

CONCLUSION

The determination of metabolic syndrome, ultrasound study of the carotid arteries and urinary prostatic symptoms in patients with AGA may be useful screening methods to detect risk of developing cardiovascular disease or benign prostatic hyperplasia in patients with early-onset AGA and signal a potential opportunity for early preventive treatment.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	31
I.1.	Alopecia androgenética.....	32
	1.1.Epidemiología	
	1.2.Clínica	
	1.3.Diagnóstico	
	1.4.Clasificaciones	
	1.5.Etiopatogenia	
	1.6.Tratamiento	
I.2.	Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico.....	50
	2.1.Introducción	
	2.2.Factores de riesgo cardiovascular	
	2.3.Síndrome metabólico	
	2.4.Obesidad	
	2.5.Hipertensión	
	2.6.Dislipemia	
	2.7.Diabetes	
	2.8.Ateromatosis carotidea	
I.3.	Hiperplasia benigna de próstata.....	65
	3.1.Epidemiología	

3.2.	Etiopatogenia	
3.2.	Clínica	
3.3.	Diagnóstico	
3.4.	Tratamiento	
I.4.	Alopecia androgenética y afectación cardiovascular.....	71
I.5.	Alopecia androgenética e hiperplasia benigna de próstata.....	78
II.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	82
II.1.	Justificación e hipótesis de trabajo	
II.2.	Objetivos generales	
II.3.	Objetivos concretos	
II.4.	Objetivos secundarios	
II.5.	Sujetos de estudio	
II.6.	Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados del estudio propuesto	
II.7.	Problemas éticos	
III.	PUBLICACIONES.....	89
III.1.	Actas Dermosifiliogr. 2010;101(3):248-56.	
III.2.	J Am Acad Dermatol. 2010;63(3):420-9.	
III.3.	Br J Dermatol. 2009;161(5):1196-8.	
III.4.	Br J Dermatol. 2010;162(4):786-9.	
III.5.	J Am Acad Dermatol. 2011. (Aceptado)	

- III.6. Acta Derm Venereol. 2010;90(5):485-7.
- III.7. Int J Dermatol. 2010;49(11):1340-2.
- III.8. J Am Acad Dermatol. 2011 (Aceptado)

IV. DISCUSIÓN.....	155
IV.1. Alopecia androgenética y enfermedad cardiovascular.....	156
1.1.Datos generales	
1.2.Síndrome metabólico	
1.3.Obesidad	
1.4.Hipertensión arterial	
1.5.Dislipemia	
1.6.Hiperglucemia y diabetes	
1.7.Ateromatosis carotidea: placa de ateroma y grosor íntima media	
1.8.Parámetros de inflamación crónica	
1.9.Estudio hormonal	
1.10.Teorías que explican el incremento del riesgo cardiovascular en sujetos con alopecia androgenética	
IV.II. Alopecia Androgenética e Hiperplasia Benigna de Próstata.....	201
V. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	210
VI. REFERENCIAS.....	214
VII. ANEXOS.....	252

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1 ALOPECIA ANDROGENÉTICA

1.1. Epidemiología:

La alopecia androgenética (AAG) o calvicie común se considera el tipo más prevalente de pérdida de cabello en ambos sexos (Paus R y cols., 2009). Aunque afecta a todas las razas es cuatro veces más frecuente en la blanca (Paik JH y cols., 2001), con una menor prevalencia en las razas negra y asiática (Setty LR, 1970; Pathomvanich D y cols., 2002; Wang TL y cols., 2010). Tiene una evolución progresiva a lo largo de años o decenios y su frecuencia y gravedad en la población aumenta con el paso de la edad (Norwood OT, 1975). Algunos autores la consideran como una progresión normal del estado fisiológico del cuero cabelludo (Paus R y cols., 2009) sin embargo, según la intensidad de ésta en el varón o su sola presencia en la mujer, no es considerada como tal al incidir en la imagen global del individuo y alterar en algunos casos su autoestima (Camacho FM, García-Hernández M, 2002).

Es un problema frecuente que afecta a un 30% de los varones a los treinta años, a un 50% a los 50 y alrededor del 80% de los hombres presentan algún grado de calvicie a los 70 años (Paus R y cols., 2009). Diversos autores establecen que el 40% de las mujeres a los 50 años padecen AAG con patrón femenino (Tosti A y cols., 1999; Birch MP y cols., 2001; Norwood OT, 2001). En España el 36% de las mujeres presentan AAG, porcentaje similar a las mujeres en Estados Unidos y Reino Unido (Camacho-Martínez FM, 2009; Birch MP y cols., 2002; Norwood OT, 2001), sin embargo las diferencias en su aspecto clínico y las herramientas cosméticas a su disposición, permiten una menor apariencia del problema.

En varones la AAG puede comenzar en cualquier momento después de la pubertad, incluso en el segundo decenio de la vida (González ME y cols., 2010), expresándose por completo la mayoría de las veces, a partir de la quinta década. En mujeres suele comenzar más tardíamente, de forma que hasta el 40% la presentan tras los 40 años y no en todos los casos se asocia con cambios posmenopáusicos (Olsen EA y cols., 2005).

Pocos estudios analizan la incidencia real de la alopecia, Norwood en 1975 estudió a 1000 varones de raza blanca, clasificándolos en siete grupos según el patrón de alopecia. La incidencia total para el grupo I fue del 33%, para el grupo II del 22%, del 16,5 % para el III, 9,5% para el IV, 8,5% para el V, 6,5 % para el VI y del 5,2% para el VII. La incidencia disminuye conforme aumenta la severidad de la alopecia, no obstante si se analiza por grupos de edad, se observa que al aumentar ésta también lo hace la frecuencia y severidad (Norwood OT, 1975). España participó en el estudio epidemiológico HaIR (Hair Intervencion Research) aportando más de 1300 pacientes con resultados equiparables al estudio Norwood, en los que se observó que el 49% de los casos pertenecían al tipo III de Ebling y el 47% al tipo I y II de Ebling. (Ferrando J, 2007).

1.2. Clínica:

La mayoría de los pacientes refieren pelo ralo o calvicie progresiva, en la que los cabellos son cada vez más cortos y finos (cabellos miniaturizados) hasta su desaparición.

En los varones se produce un retroceso de la línea de implantación pilosa frontal, con afectación de la región parietal y posteriormente se afecta el vértex. El resultado final, tras la coalescencia de la pérdida del cabello, suele ser un ribete de pelo residual en las partes laterales y posteriores del cuero cabelludo. Estas

regiones no se afectan en la AAG. No es frecuente observar una alopecia difusa de patrón femenino en los varones. El *hair pull test* es generalmente negativo en zonas de alopecia establecida aunque puede ser positivo en áreas de progresión activa o si hay un efluvio telogénico concomitante (Olsen EA y cols., 2005).

Paradójicamente algunos varones con afectación extensa del cuero cabelludo, presentan exceso de crecimiento de vello en las axilas, pubis, tronco y barba.

En las mujeres, esta recesión de la línea de implantación frontal no es característica, produciéndose una pérdida difusa del cabello en todo el cuero cabelludo más acentuada en áreas parietales, manteniendo una fina banda de cabello frontal. También se ha descrito un patrón de alopecia en la mujer en “árbol de navidad” con una mayor acentuación frontal (Olsen EA, 2001). A diferencia de los varones puede haber compromiso de las regiones temporales. La pérdida de pelo comienza con un desprendimiento piloso progresivo y la reducción del grosor de los cabellos ocurre antes de que se produzca una evidente disminución de la densidad pilosa (Paus R y cols., 2009). Al igual que en los varones el *hair pull test* suele ser negativo salvo que la paciente asocie un efluvio telogénico crónico. La miniaturización es el elemento central en la alopecia androgenética femenina aunque no es tan uniforme y profunda como ocurre en el varón y es difícil de observar áreas de alopecia absoluta.

En un porcentaje bajo de varones la AAG adopta un patrón que remeda a la pérdida de pelo femenino, este fenómeno es más común en pacientes de raza asiática (Paik JH y cols., 2001). De la misma forma las mujeres pueden presentar un patrón de alopecia similar al de los varones. Por tanto, el patrón de recesión frontoparietal y afectación del vértex (patrón masculino) en el varón recibe el nombre de MAGA (alopecia androgenética masculina) y en la mujer de FAGA-M (alopecia androgenética femenina con patrón masculino). Cuando la afectación es difusa en la zona parietal sin recesión frontotemporal, localización característica

en la mujer, recibe el nombre de FAGA (alopecia androgenética femenina) y en el varón se habla de MAGA-F (alopecia androgenética masculina con patrón femenino).

La piel que cubre el cuero cabelludo de los pacientes con alopecia androgenética es normal, sin embargo cuando el proceso avanza, el pelo se vuelve liso, brillante, de textura fina y menor diámetro y los orificios de los folículos pilosebáceos se hacen imperceptibles a simple vista. En los márgenes de las zonas alopécicas se aprecian unos finos cabellos (“cabellos del falso optimismo”) que no constituyen pelo nuevo, sino justamente lo contrario, vellos por miniaturización progresiva. La presencia de eritema o hiperqueratosis folicular deberá hacer pensar en una alopecia cicatricial (Zinkernagel MS y cols., 2000). La AAG suele acompañarse de seborrea, sin que ésta constituya la causa, sino una consecuencia simultánea de la acción androgénica sobre las glándulas sebáceas. Con el tiempo el pelo se convierte en vello y termina por atrofiarse y desaparecer por completo (Ferrando J, 2007).

En las mujeres jóvenes con AAG que presentan un patrón de alopecia masculino (FAGA-M), se deben buscar otros signos de virilización como hipertrofia de clítoris, acné, menstruaciones irregulares, infertilidad, hirsutismo facial... y descartar una disfunción endocrina, solicitando testosterona libre, 5- α -DHT, 17- β -hidroxiprogesterona, dehidroepiandrosterona sulfato, prolactina, androstenediona SHBG y glucurónido de androstenediol (Camacho-Martínez FM, 2009).

1.3. Diagnóstico:

El diagnóstico de la AAG suele ser clínico basado en la historia clínica y la exploración física. En ocasiones será necesario un estudio más exhaustivo con pruebas de laboratorio. La historia clínica es muy importante para descartar

factores que puedan precipitar o acelerar la alopecia como enfermedades crónicas, alteraciones nutricionales o endocrino-metabólicas. El consumo de fármacos, especialmente aquellos con actividad hormonal deberá ser analizado. Además se recogerán datos acerca de la historia menstrual en la mujer y de productos utilizados para el cuidado del cabello. Los antecedentes familiares de alopecia androgenética son muy importantes e indican la presencia de una predisposición genética al desarrollo de la misma.

La exploración física debe ser exhaustiva incluyendo las características clínicas que se han comentado previamente sobre folículo piloso y cuero cabelludo. La realización de fotografías puede ser muy útil para analizar la evolución de la alopecia y como control del tratamiento (Moreno-Giménez JC y cols., 2003; Serrano-Ortega S, Mendoza-Güil F, 2004). El test de tracción o del lavado son métodos no invasivos y apropiados para diferenciar la alopecia androgenética del efluvio telogénico crónico. El tricograma es una técnica muy útil pero requiere de un entrenamiento previo; permite obtener información sobre la capacidad de crecimiento del pelo y sus alteraciones (Camacho-Martínez FM, 2009). Se deben observar entre 50 y 100 cabellos de las zonas temporo-parietal, occipital y del vértex, midiendo el diámetro del tallo piloso y analizando el coeficiente de variabilidad que suele estar elevado (Serrano Ortega S y cols., 1994). El tricoscan es una técnica de *screening* que permite evaluar el cabello utilizando un microscopio de epiluminiscencia. Se puede estudiar el número de cabellos de un área, la densidad, los cabellos en anagen, telogen, densidad de vellos y cabellos terminales (Hoffmann R, 2003).

La biopsia de cuero cabelludo no suele ser necesaria en los varones con alopecia androgenética aunque puede ser útil en mujeres para excluir un efluvio telogénico crónico o alopecia areata difusa. Se debe realizar una biopsia en sacabocados de al menos 4 mm de diámetro siguiendo la dirección del tallo en una zona

representativa, evitando las áreas temporales en las que puede haber miniaturización independientemente de la alopecia androgenética. La clave diagnóstica es la presencia de cabellos miniaturizados y un leve incremento de los cabellos en telogen (del 5-10% normal al 15-20%) debido a que se produce una disminución progresiva de la duración del anagen con aumento del telogen (Paus R y cols., 2009). La relación pelo terminal/vello estará disminuida, así si en condiciones normales es de 7:1, en varones será de 1,5:1 y en mujeres de 2,2:1 (Whiting DA y cols., 1999). Es característica la ausencia de signos de alopecia cicatricial, la presencia de folículos pilosos pequeños y vacíos y la falta de pigmento en las raíces afectas (Whiting DA, 1993). En algunos casos se halla un infiltrado inflamatorio linfocitario perifolicular que juega un papel importante en las etapas iniciales de la alopecia, posteriormente se produce un depósito de colágeno y una fibrosis del área perifolicular con una completa destrucción del folículo (El-Domyati M. y cols., 2009).

Recientemente se ha descrito la utilidad de la dermatoscopia en el estudio de las alopecias, la presencia de cabellos miniaturizados, con calibres de diferente tamaño, puntos amarillos, marcado retículo pigmentado, halo marrón alrededor del ostium folicular o la presencia de áreas con folículos pilosos vacíos son algunos signos característicos que pueden ayudar al diagnóstico de la AAG de una forma rápida y no invasiva (Ross EK y cols., 2006).

En general en los casos de AAG con patrón típico no es necesario la realización de otras pruebas complementarias, aunque puede ser útil el estudio en los varones de la función tiroidea y del metabolismo del hierro sobre todo en caso de sospecha de deficiencia nutricional y cuando el patrón de alopecia no es el típico. En mujeres sanas con alopecia androgenética se recomienda el estudio de la función tiroidea y de la ferritina sérica, puesto que el hipotiroidismo es una causa de efluvio telogénico crónico y la deficiencia de hierro interfiere con la eficacia del

tratamiento de la AAG. Se ha demostrado que las mujeres con AAG y niveles ferritina sérica inferiores a 40 µg/L responden mal al tratamiento antiandrogénico (Rushton DH, Ramsay ID, 1992).

La mayoría de las mujeres con AAG no presentan signos clínicos o bioquímicos de exceso de andrógenos (Futterweit W y cols., 1998) pero la presencia de alteraciones concomitantes como acné, hirsutismo, trastornos menstruales, acantosis nigricans o galactorrea requiere un estudio hormonal completo como se ha comentado previamente. Si la testosterona está 2,5 veces por encima de su valor normal o la DHEAS está 2 veces por encima de los valores normales o mayor a 700 µg/dl en mujeres premenopáusicas o mayor a 400 µg/dl en posmenopáusicas se deberá realizar un estudio de imagen completo para descartar la presencia de un tumor productor de andrógenos (Pittaway DE y cols., 1991). La prolactina será útil en casos de galactorrea o elevación de la testosterona total y la 17 hidroxiprogesterona permitirá descartar la presencia de hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa. La determinación del PSA es útil en mujeres como marcador de hiperandrogenismo periférico y se han detectado cifras de PSA superior a 0,02 ng/ml en mujeres premenopáusicas y superiores a 0,04 ng/ml en posmenopáusicas con AAG (Camacho F y cols., 2009). Se deberá de estudiar el cortisol urinario en caso de sospecha de enfermedad de Cushing y la ratio LH/FSH en la evaluación de una paciente con sospecha de síndrome de ovario poliquístico.

En el diagnóstico diferencial debemos de considerar las causas de pérdida de pelo en patrón difuso: alopecia areata difusa (Camacho F, García-Hernández M, 2000; Muñoz MA, Camacho FM, 1997), efluvio telogénico crónico, sífilis secundaria, lupus eritematoso sistémico, ferropenia, hipotiroidismo, hipertiroidismo, tricotilomanía o dermatitis seborreica.

1.4. Clasificaciones:

Hay varias clasificaciones para determinar el grado de alopecia de los pacientes, unas para las de patrón masculino y otras para las femeninas. Además de ser útiles en la estadificación del proceso en el momento del diagnóstico permiten controlar la evolución del cuadro clínico y cuantificar la respuesta al tratamiento.

-Clasificación de Hamilton (Hamilton JB, 1951): Estableció ocho grados. En los tipos I y II apenas hay calvicie. En los tipos III y IV la recesión frontotemporal se extiende más allá de la zona que iría 3 cm. por delante de la línea imaginaria que une ambos conductos auditivos externos con inicio de afectación del vértex. En los tipos V y VI la calvicie ocupa ya la zona de implantación mediofrontal, temporoparietal y vértex. En los tipos VII y VIII se observa alopecia en herradura o hipocrática

-Clasificación de Norwood (Norwood OT, 1975): Es una variante de la anterior y considera siete tipos. Ambas clasificaciones incluyen una variante α en los tipos II, III y IV que indica una recesión confluyente frontal en patrón semita.

-Clasificación de Ebling (Ebling FJ, 1976): Establece cinco tipos y es más fácil de aplicar en la práctica clínica. Se ha demostrado que existe una mejor agrupación de los pacientes con la utilización de esta escala (Ferrando J, 2007). Se detalla a continuación la equivalencia con la escala de Hamilton/ Norwood (H/N): tipo I de Ebling: tipos I y II de H/N, tipo II de Ebling: tipos II y III de H/N, tipo III de Ebling: tipos IV y V de H/N, tipo IV de Ebling: tipos V y VI de H/N y tipo V de Ebling: tipos VII y VIII de H/N.

-Clasificación de Ludwig (Ludwig E, 1997): Valora la FAGA, distinguiendo tres estadios: I alopecia discreta, II alopecia moderada y III alopecia severa. El grado I se

considera el inicio de la FAGA con una disminución del grosor del cabello en la zona anterior que se disimula fácilmente con el peinado. En el grado II el adelgazamiento es más evidente y se observa un mayor número de cabellos cortos y finos, en este estadio es más difícil el camuflaje de la alopecia con el peinado. El grado III se observan con más frecuencia en mujeres perimenopáusicas y menopáusicas con una disminución muy importante de la densidad folicular de toda la zona central del cuero cabelludo aunque se mantiene la línea de implantación. En estos casos, a pesar de un peinado cuidadoso del cabello es fácil apreciar la alopecia.

Existen otras clasificaciones para la alopecia como la **Clasificación de Olsen** que mantiene tres estadios como la de Ludwig pero ajustándose a la forma triangular de la alopecia **y la Clasificación de Savin** que es útil para valoración de la alopecia en el varón y la mujer mediante el estudio de tres zonas: frontal, parietal y vértex (Olsen EA, 2001). Para la clasificación de la alopecia androgenética femenina de patrón masculino se han utilizado las escalas de Ebling o Hamilton.

1.5. Etiopatogenia:

En la etiopatogenia de la alopecia androgenética influyen dos factores fundamentalmente: la herencia y la acción de los andrógenos.

En relación a la herencia se ha observado un incremento de la AAG en familias, siendo más frecuente en los hijos de padres calvos que de padres no calvos con grado de concordancia en gemelos monocigotos del 85% (Nyholt DR y cols., 2003; Ellis JA y cols., 1998). Aunque inicialmente se consideró que la herencia debería de ser autosómica dominante (Osborn, 1916), estudios posteriores sugieren que su base es poligénica (Kuster W, Happle R, 1984). La penetrancia es variable y hasta

un 95% de los individuos pueden estar afectados, aunque no se conocen con exactitud los genes responsables (Hoffmann R y cols., 2000).

Recientemente se ha comprobado una asociación entre la AAG masculina y regiones variables del receptor de los andrógenos (Ellis JA y cols., 2000; Hayes VM y cols., 2005; Hillmer AM y cols., 2005; Prodi DA y cols., 2008; Hilmer y cols., 2009;) que no ha podido ser demostrada en la AAG femenina (El-Samahy MH y cols., 2009). Explicaría por qué las mujeres tienen un espectro continuo de alopecia y los hombres suelen presentarla con más severidad. Sin embargo esto no aclararía la influencia paterna en la AAG masculina, porque el locus de este gen se encuentra en el cromosoma X y se heredaría por vía materna.

Otros trabajos recientes sugieren que las variaciones del receptor androgénico no contribuyen al desarrollo de AAG (Cobb JE y cols., 2009). Se están estudiando nuevos genes fuera del cromosoma X y se ha encontrado una asociación entre el locus 3q26 (Hillmer AM y cols., 2008) y el papel de los microRNAs, regiones no codificantes del RNA con importantes funciones de regulación, que pueden participar en la patogenia de la AAG y podrían ser susceptibles de terapia génica (Goodarzi HR y cols., 2010). CYP17 es un gen implicado en el metabolismo de los esteroides que codifica una aromatasa que ayuda a la liberación de estradiol, este gen se ha encontrado alterado en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y en sus hermanos con alopecia androgenética de inicio precoz (Carey AH y cols., 1993; Hoffmann R, 2002).

Se hereda la capacidad de los folículos pilosos, en ciertas áreas del cuero cabelludo, de captar los andrógenos circulantes, sin necesidad de que éstos se presenten en exceso. Las áreas más comprometidas son la región fronto-parietal y el vértex en el hombre y la región parieto-occipito-temporal en la mujer.

La influencia de los andrógenos sobre el crecimiento del pelo es clara, participan en la estimulación de los folículos tras la madurez sexual y son necesarios para el desarrollo de alopecia androgenética, aunque sus niveles en sangre sean normales. Está demostrado que los eunucos castrados antes de la pubertad no presentan AAG, aunque ésta se puede inducir si se les administra testosterona (Hamilton JB, 1942). Tampoco la presentan los individuos con síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos a pesar de tener niveles normales de testosterona (Patterson MN, 1994), sin embargo, recientemente se ha publicado el caso de una mujer con síndrome de insensibilidad a los andrógenos con alopecia de tipo androgenética (Cousen P y cols., 2010).

Si que parece claro que la virilización por exceso de andrógenos en las mujeres produce AAG rápidamente progresiva y otros trastornos como hirsutismo, amenorrea o acné; además en estos casos el tratamiento antiandrógenos disminuye la progresión de la alopecia.

Es evidente que la respuesta folicular al estímulo androgénico es específica de cada región anatómica: mientras que en áreas del cuero cabelludo, dicho estímulo produce recesión progresiva del cabello por reducción del anagen y una prolongación del período latente del ciclo folicular, dando lugar a la miniaturización folicular, en otras regiones, el mismo estímulo hormonal produce aumento de la pilosidad como en la barba, axila, pubis o tórax. Asimismo la región occipital, apenas sufre acción androgénica, siendo una zona útil como donante para trasplante de cabello. Estas diferencias paradójicas pueden explicarse porque la inducción de segundas moléculas por parte de los andrógenos que median el crecimiento folicular (Insulin grow factor I) o la inhibición folicular (Factor de crecimiento transformante- β) es diferente según la región anatómica y es el resultado de una compleja interacción epitelio-mesénquima (Itami S y cols., 1995; Inui S y cols., 2002).

La testosterona interviene en el desarrollo de órganos sexuales internos masculinos en el período prenatal, participa en el aumento de la masa muscular, el crecimiento del pene y del escroto, espermiogénesis, cambio de voz, comportamiento sexual masculino y presencia de fibras pilosas terminales axilares y púbicas. La dihidrotestosterona (DHT) se asocia con el desarrollo de los órganos genitales externos masculinos, el crecimiento de la glándula prostática, la aparición de acné y el crecimiento de fibras pilosas terminales en zonas de la barba, extremidades, pabellón auditivo y fosas nasales.

La AAG se relaciona sobre todo con la DHT que actúa como hormona paracrina, de forma que el déficit genético de dicha enzima protege de la AAG (Imperato-McGinley J y cols., 1974). La testosterona se convierte en DHT por acción de la 5-alfa-reductasa, que tiene dos isoenzimas, tipo I y II. El subtipo I está presente en glándulas sebáceas, hígado y folículos pilosos del cuero cabelludo, mientras que el subtipo II se localiza fundamentalmente en folículos pilosos del cuero cabelludo, barba, tórax, en el hígado y glándula prostática.

En estudios con biopsias de cuero cabelludo de sujetos con AAG se puede observar que los niveles de DHT y de 5-alfa-reductasa están aumentados, comparados con piel del cuero cabelludo sin calvicie (Sawaya ME, Price WH, 1997). La DHT se asocia con la miniaturización de los folículos pilosos y fibras pilosas y el descenso de sus niveles en piel y sangre se asocia con la reversión del proceso de miniaturización.

Estudios recientes sugieren que la testosterona y la 5-alfa-reductasa son capaces de inducir apoptosis de las células de la papila dérmica. La DHT interactúa con el receptor androgénico que es de la familia de las caspasas y activa la expresión de otros genes que dependen de los andrógenos produciendo apoptosis (Randall VA, 2008). En cultivos de estas células, que procedían de cuero cabelludo no

alopécico, se demostró que también podían sufrir apoptosis, pero mediante estímulos androgénicos más elevados (Winiarska A y cols., 2006).

En el cuero cabelludo hay además otras enzimas implicadas en el metabolismo androgénico que son la 17-alfa-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (HED) que interviene en la conversión de andrógenos débiles a potentes y la aromatasa que convierte andrógenos en estrógenos. Mediante técnicas complejas se han determinado las diferentes enzimas en las distintas áreas del folículo piloso. En la papila dérmica se encuentra la aromatasa, HED y 5 alfa reductasa II; en la vaina epitelial externa la aromatasa, HED, 5 alfa reductasa I y II; en la vaina epitelial interna la aromatasa y la 5 alfa reductasa I y II; en la glándula sebácea la aromatasa y la 5 alfa reductasa I y en el conducto sebáceo la 5 alfa reductasa II. A pesar de que las dos enzimas, 5 alfa reductasa tipo I y II tiene implicación en la miniaturización folicular parece más importante el papel que desarrolla la tipo II por encontrarse en la papila y a mayor concentración en las vainas epiteliales. La aromatasa disminuye los niveles de testosterona y DHT, esto podría explicar las diferencias en los patrones de alopecia masculina y femenina, porque la concentración de aromatasa es de 2 a 5 veces superior en las mujeres, sobre todo en la zona frontal y occipital y por ello las mujeres mantienen la línea de implantación frontal (Camacho F, 2007).

Otro aspecto importante es la disponibilidad circulante de testosterona o testosterona libre (1-2 %) capaz de ser reducida a DHT, que depende de la porción ligada a la globulina transportadora de andrógenos (SHBG), de forma que si ésta disminuye, la testosterona libre aumenta y es capaz de ser transformada a DHT. Los valores plasmáticos altos de SHBG reducen el nivel biológicamente activo de andrógenos y los niveles bajos dicha proteína tienen el efecto contrario.

Los andrógenos libres penetran en la célula probablemente por difusión pasiva y se unen a su receptor específico intracelular. Es posible que las variaciones en los niveles de SHBG puedan modificar las concentraciones de testosterona libre y su acción en el folículo piloso por una mayor conversión a DHT (Karrer-Voegeli S y cols., 2009, Starka L y cols., 2005). Para algunos autores el descenso de la SHBG y el aumento 3- α glucurónido de androstenediol son marcadores de AAG, el primero porque indica que hay mayor cantidad de testosterona libre y el segundo porque es un indicador de la actividad de la DHT al ser un metabolito del proceso de degradación. En el hipotiroidismo hay un descenso de la SHBG que sería el mecanismo de cómo esta enfermedad influye en la progresión de la alopecia.

Por tanto, en la mayoría de los casos de AAG, los niveles de andrógenos circulantes son normales en hombres y mujeres (más del 60%) (Futterweit MD y cols., 1988), aunque estos pueden estar aumentados en la mujer por diversas patologías ováricas, suprarrenales o hipofisarias o por tumores productores de andrógenos, con la aparición de otros signos de hiperandrogenismo. En las mujeres con AAG de patrón masculino de origen ovárico o adrenal se produce un aumento de testosterona o DHEAS respectivamente que son posteriormente transformadas a DHT. La hiperprolactinemia incrementa la producción de DHEAS por la corteza adrenal favoreciendo la alopecia.

Recientemente se ha estudiado el papel de la inflamación en la patogenia de la alopecia androgenética, así se ha visto que el factor de crecimiento transformante- β que se libera por los fibroblastos en respuesta a la estimulación androgénica puede estar implicado en la inhibición del crecimiento del folículo piloso y la miniaturización folicular (Inui S y cols., 2002; Itami S, Inui S, 2005; Hamada K, Randall VA, 2006). Además se han asociado otras hormonas mineralcorticoideas y la insulina a la progresión de la AAG (Sainte Marie Y y cols., 2007; Klemp P y cols., 1989; Goldman BE y cols., 1996). El conocimiento exhaustivo de la patogenia de la

AAG permitirá comprender las comorbilidades asociadas y el desarrollo de nuevos fármacos para su tratamiento utilizando modelos animales de alopecia androgenética como los estudiados actualmente (Crabtree JS y cols., 2010).

La patogenia de la alopecia androgenética femenina es compleja y controvertida. Al igual que los varones su frecuencia y severidad incrementa con la edad (Birch MP y cols., 2001). El papel de los andrógenos es incierto y algunos autores recomiendan el uso del término alopecia de patrón femenino en lugar de alopecia androgenética, reservado para aquellos casos con elevación de los niveles de andrógenos (Olsen EA, 2001). Las mujeres con hiperandrogenismo presentan un patrón de alopecia similar al masculino y suelen asociar otros signos clínicos como hirsutismo, seborrea, acné, trastornos menstruales... Sin embargo no en todos los casos donde se detecta un hiperandrogenismo clínico hay evidencia de elevación de niveles absolutos de andrógenos.

La presencia de un patrón de alopecia diferente al del varón en la mujer, la ausencia de signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo en la mayoría de los casos (Futterweit MD y cols., 1988), una historia familiar menos importante (Norwood OT, 2000) y la no respuesta al tratamiento con finasterida o acetato de ciproterona en mujeres posmenopáusicas sin signos de exceso de andrógenos (Vexiau P y cols., 2002; Price VH y cols., 2000) son algunas de las razones que se han propuesto para diferenciar estos dos grupos de alopecia femenina (alopecia androgenética y alopecia de patrón femenino). Olsen propone distinguir cuatro grupos de alopecia de patrón femenino según su inicio sea precoz o tardío y con o sin exceso de andrógenos (Olsen EA, 2001). El término de alopecia de patrón masculino también se ha utilizado pero como sinónimo de alopecia androgenética masculina o calvicie común aunque su uso está menos extendido.

A lo largo de esta Tesis Doctoral se ha utilizado el término alopecia androgenética masculina y femenina para unificar criterios y porque así ha sido referido en los artículos publicados. Como se puede comprobar, el término de alopecia androgenética femenina hace referencia al concepto de alopecia de patrón femenino sin exceso de andrógenos de Olsen, que es la forma más común de alopecia femenina.

A pesar de estas distinciones, los cambios foliculares en la alopecia androgenética masculina y femenina son los mismos: miniaturización folicular, reducción progresiva del anagen y prolongación del período latente del ciclo folicular.

1.6. Tratamiento:

El tratamiento de la AAG debe de instaurarse de forma precoz, en las fases iniciales del proceso de adelgazamiento del cabello y debe de utilizarse de forma continuada para evitar la progresión de la alopecia que se estima sobre el 10% anual (Serrano S y cols., 2002; Rushton DH y cols., 1991). Aunque se emplean muchos preparados por vía tópica, no se ha contrastado totalmente su eficacia. Incorporan en su formulación productos con efecto antiandrogénico, vasodilatador o inhibidor de la 5 α -reductasa (acetato de zinc, nicotinato de tocoferilo, *Serenoa repens*...).

El **Minoxidil** (piperidinopirimidina) es un fármaco que inicialmente se usaba por vía oral para el tratamiento de la hipertensión arterial por su acción vasodilatadora y al observarse que tenía un efecto importante sobre el crecimiento capilar se empezó a aplicar vía tópica. Se le considera un modulador del ciclo biológico del folículo piloso porque incrementa la duración de la fase de anagen y permite la regeneración del vello miniaturizado actuando directamente en los canales de potasio de la papila dérmica folicular. También potencia la capacidad proliferativa

de los queratinocitos, ya que incrementa la supervivencia de éstos en los cultivos de folículos pilosos (Price VH, 1999; Shapiro J, Price VH, 1998). Está comercializado al 2% y 5% y se aconseja aplicar 1 cc./12h con un suave masaje. Se recomienda minoxidil al 2% en mujeres jóvenes y al 5% en varones y casos graves de FAGA (Price VH, 1999; Serrano Ortega S y cols., 2000; Moreno-Giménez JC, 2006). Puede producir dermatitis de contacto irritativa, alérgica o fotoinducida. La hipertricosis facial es otro efecto secundario en mujeres y niños. En general no influye sobre la presión arterial o el ritmo cardíaco, porque la absorción sistémica es insuficiente para inducir cambios hemodinámicos y no ha mostrado ningún aumento del riesgo cardiovascular comparado con la población normal (Shapiro J, 2003). El minoxidil consigue frenar la miniaturización folicular en el 60% de los casos (De Villez RL y cols., 1994) y muestra un mayor beneficio a concentraciones del 5% (Lucky AW y cols., 2004).

Junto con el anterior se puede usar el ácido retinoico, que posee un efecto mitógeno, favorece la angiogénesis y la absorción percutánea de ciertas sustancias. Su acción es sinérgica con el minoxidil, aunque puede producir cierta irritación (Shapiro J, Price VH, 1998).

Otros agentes que se han empleado de forma tópica en mujeres con alopecia androgenética son el α -nicotinato de tocoferol al 1%, la progesterona al 1-5%, espironolactona al 3%, canrenona al 2%, valerato de estradiol al 0,03% o finasterida al 0,05% (Camacho-Martínez FM, 2009).

La **Finasterida** es un fármaco, que produce una inhibición selectiva de la enzima 5 α -reductasa tipo II, que regula la transformación de testosterona a dihidrotestosterona en la papila dérmica del folículo piloso. Recordamos que la DHT es el andrógeno responsable de la miniaturización folicular, por lo tanto este fármaco enlentece la progresión de la alopecia e incluso puede revertirla. Se utiliza a dosis de 1mg/día (Roberts JL y cols., 1999; Van Neste D y cols., 2000; Tosti A y

cols., 1999). Puede producir de forma excepcional disminución de la libido, del volumen del semen, disfunción eréctil o ginecomastia unilateral (Ferrando J y cols., 2002). Recientemente se ha publicado un metanálisis con 3927 varones mostrando su eficacia y perfil de seguridad (Mella JM y cols., 2010). Los niveles elevados de 5- α dihidrotestosterona en pacientes con menos de 26 años son un factor predictor de buena respuesta al tratamiento con finasterida (Camacho FM y cols., 2008). Su uso en mujeres en edad fértil es aún controvertido, porque en embarazadas puede provocar anomalías del aparato genital del feto varón. Varios estudios han confirmado su eficacia tanto en mujeres en edad fértil como en posmenopáusicas a dosis de 5 mg/día (Kohler C y cols., 2007) al igual que la dutasterida (inhibidor de la 5 α -reductasa tipo I y II) para ciertos casos de FAGA (Olszewska M y cols., 2005) aunque no están aprobados en España.

Los **antiandrógenos** son fármacos que dificultan la acción de estas hormonas en el tejido diana. Los mejores resultados se observan en mujeres con hiperandrogenismo. Se han utilizado el acetato de ciproterona, la espironolactona (antagonista de la aldosterona) y la flutamida (Camacho FM, 1999). Se debe descartar el embarazo antes de iniciar este tratamiento debido a los posibles efectos indeseables durante la gestación y usarlos siempre asociados a anticonceptivos orales.

El **tratamiento quirúrgico** se considera una terapia complementaria. Las técnicas principales son: el autotrasplante del folículo piloso, reducciones del cuero cabelludo y plastias por deslizamiento (Camacho F y cols., 2005). La que se usa con más frecuencia es la primera.

Tampoco se deben de olvidar los cuidados higiénico-cosméticos a la hora del camuflaje del problema capilar.

I.2 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y SÍNDROME METABÓLICO.

2.1. Introducción:

La enfermedad cardiovascular (ECV) es el conjunto de afecciones de los vasos sanguíneos y del corazón que se presenta sobre todo a partir de los 40 años. Se engloban dentro de ella, la Cardiopatía Isquémica con sus variantes, infarto agudo de miocardio (dos de cada tres casos de ECV) angina de pecho y muerte súbita; la Enfermedad Cerebrovascular, la Insuficiencia Cardíaca y la Enfermedad Arterial Periférica. El origen último de la mayoría de estos procesos está en la aterosclerosis con depósitos de grasa y colesterol en el interior de las arterias que determina su engrosamiento y obstrucción.

A nivel mundial las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte; 17,5 millones de personas murieron en 2005 por enfermedades cardiovasculares, generando un tercio del total de los fallecimientos. 7,6 millones de esas muertes se debieron a cardiopatía coronaria y 5,7 millones a enfermedad cerebrovascular (World Health Organization, 2010). Cinco de las diez principales amenazas para la salud se relacionan con la enfermedad cardiovascular: obesidad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, alcohol y tabaquismo. En España en 2004, último año para el que hay datos publicados, las enfermedades del sistema circulatorio constituyeron la primera causa de muerte (33% de todas ellas, 29% en varones y 38% en mujeres) (INE 2006). La enfermedad isquémica cardíaca es la que ocasiona un mayor número de muertes seguidas de la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca. En el grupo de edad de entre 40 y 71 años, las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la segunda causa de muerte por detrás de los tumores. Son la tercera causa de años potenciales de vida

perdidos (15%) por detrás de los tumores y causas externas de mortalidad (envenenamientos y traumatismos) (Álvarez y cols., 2004). La importancia como causa prematura de mortalidad radica en que este impacto es sanitariamente evitable. En España la mayor mortalidad se da en las zonas mediterráneas, explicado por factores socioeconómicos, dietéticos y la actividad física (Rodríguez Artalejo F y cols., 1996, Rodríguez Artalejo F y cols., 1997). España presenta un patrón de muerte coronario similar al de otros países mediterráneos e inferior a otros como los del Centro y Norte de Europa y Norteamérica (World Health Organization 2010)

Además de por su elevada mortalidad, la ECV es importante porque supone un motivo de consulta muy frecuente en atención primaria, estando en el segundo lugar tras las infecciones respiratorias. Son la primera causa de ingreso hospitalario, provocan una importante incapacidad laboral y conllevan gran morbilidad asociada.

La incidencia y mortalidad de la ECV se relaciona con una serie de factores como la edad. Estas enfermedades aumentan especialmente a partir de los 40 años en el varón y de los 60 en la mujer. La edad, por tanto es un poderoso indicador de la carga aterosclerótica total acumulada. Respecto al sexo, es más frecuente en el varón; las tasas hombre-mujer oscilan en torno a 1.50, pero a medida que aumenta la edad, estas diferencias tienden a igualarse.

2.2. Factores de riesgo cardiovascular:

La ECV tiene un origen multifactorial como otras muchas enfermedades. Los factores de riesgo ambientales modificables, son responsables del 75% de las enfermedades cardiovasculares, mientras que el 25% restante se debe a factores constitucionales (edad, sexo) o genéticos inicialmente no modificables. Se

consideran factores de riesgo modificables la obesidad, hipertensión, dislipemia, diabetes y resistencia a la insulina, dieta inadecuada, sedentarismo y tabaquismo. Se ha definido otro grupo de factores de riesgo condicionales como las partículas LDL pequeñas y densas, homocisteína elevada, lipoproteína α elevada, factores protrombóticos, marcadores inflamatorios (interleucinas) índices de función fibrinolítica, estado estrogénico, déficit de vitaminas y antioxidantes...

En una publicación del 2004 de un estudio multicéntrico (Yusuf S y cols., 2004) con más de 300.000 participantes se identificaron nueve factores responsables del 90% del riesgo coronario: colesterol, tabaco, obesidad abdominal, estrés psicosocial, hipertensión, falta de ejercicio físico, diabetes, dieta pobre en fruta y verdura y consumo de alcohol excesivo o nulo, quedando aún un 10 % del riesgo vascular por identificar. La búsqueda de marcadores que permitan identificar a individuos en riesgo es muy importante para poder emprender estrategias preventivas.

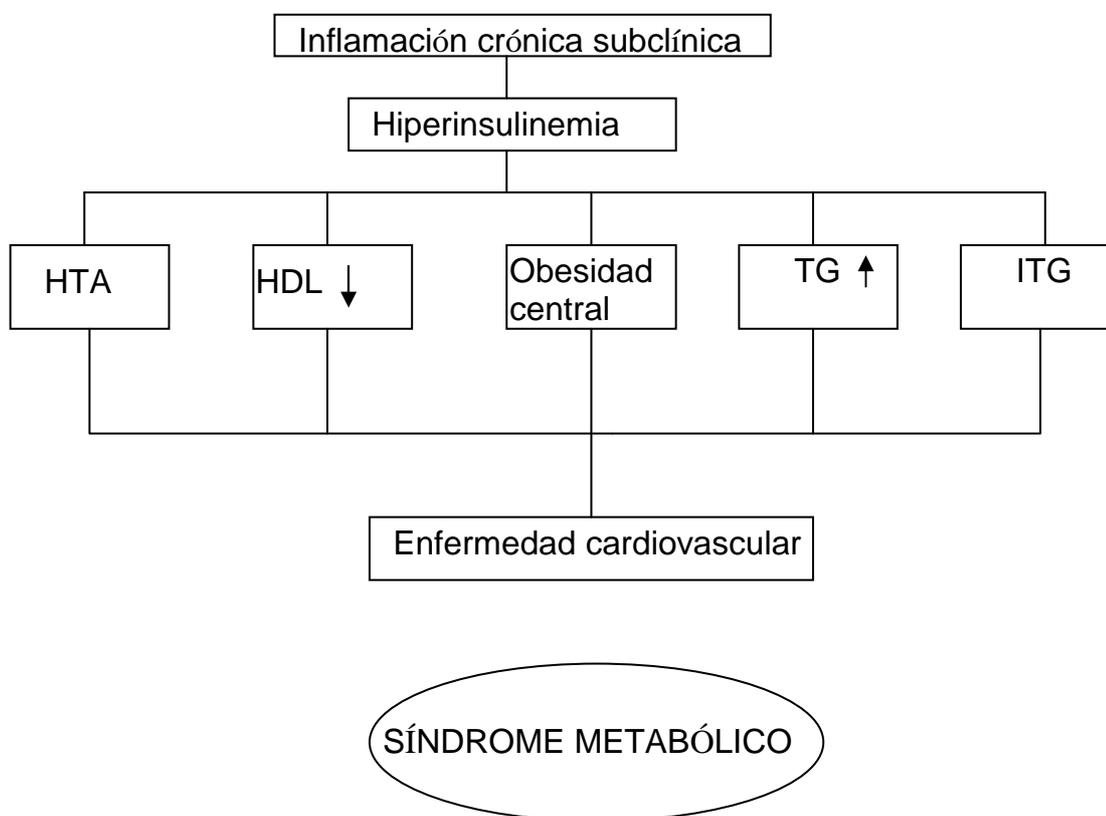
La importancia del abordaje preventivo de la enfermedad cardiovascular radica en que son la causa principal de muerte prematura, fuente importante de discapacidad y suponen un alto coste para el sistema sanitario. La aterosclerosis, que subyace a todas estas enfermedades es un proceso lento y silente que suele estar avanzado cuando aparecen los primeros síntomas, de forma que cuando éstos surgen, el tratamiento es muchas veces paliativo y quizás lo más importante, la ECV se asocia a hábitos de vida y a factores de riesgo modificables, de forma que su control reduce de forma clara la morbimortalidad.

2.3. Síndrome metabólico:

Gran parte de las personas de más de 40 años, que viven en países desarrollados padecen algunas de las enfermedades llamadas de la civilización: obesidad, diabetes, hipertensión arterial, arterioesclerosis, dislipemia. Esta plaga está

también afectando a países que acceden al bienestar, incluyendo a niños y adolescentes. La mayor parte de estas enfermedades no se presenta de forma aislada, sino formando parte de lo que se llama síndrome metabólico (SM), antes llamado síndrome X. El nexo común de estas patologías es la obesidad abdominal y la insulinresistencia y como consecuencia de ésta, se produce una hiperinsulinemia.

Existen varios grupos de criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico, propuestos por diferentes organismos: la Organización Mundial de la Salud (Alberti KGMM y cols., 1998), el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (Balkau B y cols., 1999) y el *Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel On Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (ATP III, 2001).



Criterios OMS (Alberti KGMM y cols., 1998):

Se considera que existe un SM si se dan estos criterios: intolerancia hidrocarbonada o diabetes *mellitus* tipo 2 (glucemia en ayunas >110 mg/dl y/o poscarga >140 mg/dl) y/o resistencia a la insulina (captación de glucosa por debajo del percentil 25 en clamp euglucémico-hiperinsulinémico), junto dos o más de las siguientes alteraciones:

- Hipertensión arterial (>140/90 mmHg)
- Hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) y/o descenso del HDL-C (hombres <35 y mujeres < 39 mg/dl)
- Obesidad central o visceral: índice cintura/cadera >0.9/0.85 en varón /mujer y/o IMC >30 Kg/m²
- Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina >20microg/min o albúmina/creatinina > 30mg/g)

Criterios EGIR (Balkau B y cols., 1999):

Presencia de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas (definida como una concentración superior al percentil 75) y dos de las siguientes condiciones:

- Obesidad central (ratio cintura/cadera en varones >94 y >80 en mujeres o IMC >30 kg/m²)
- Hipertensión arterial (>140/90 mmHg o recibir tratamiento hipotensor)
- Hiperglucemia (glucemia en ayunas > 110 mg/dl)
- Dislipemia (triglicéridos >180 mg/dl o HDL-C <40 mg/dl)

Criterios ATP-III (ATP III, 2001):

Presencia de tres o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal: diámetro de cintura mayor a 102cm. en hombres y 88cm. en mujeres.
- Hipertrigliceridemia >150 mg/dl.

-HDL-C <40 mg/dl para hombres y <50 mg/dl en mujeres.

-Tensión arterial > 130/85 mmHg.

-Glucemia basal >110 mg/dl.

Recientemente, la *Internacional Diabetes Federation* (IDF, 2005) propugna unos nuevos criterios de consenso introduciendo dos cambios importantes en los criterios ATP III: considera la obesidad central como criterio diagnóstico imprescindible, junto a otros dos de los criterios de la ATP III, pero reduciendo el perímetro de la cintura a 94 en hombres y 84 en mujeres y por otro lado reduce los niveles de glucemia a 100 mg/dl.

Criterios AAEC (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos)

Criterios mayores:

-Resistencia a la insulina (medida por hiperinsulinemia dependiente de los niveles de glucosa)

-Acantosis nigricans.

-Obesidad abdominal: circunferencia cintura >102cm en varones y >88cm en mujeres)

-Dislipemia (HDL-C <45 mg/dl en mujeres y <35 mg/dl en varones, o triglicéridos >150 mg/dl)

-Hipertensión arterial.

-Intolerancia a la glucosa en ayunas o diabetes *mellitus* tipo 2.

-Hiperuricemia.

Criterios menores:

-Hipercoagulabilidad.

-Síndrome del ovario poliquístico.

-Disfunción vascular endotelial.

-Microalbuminuria.

-Enfermedad cardíaca coronaria.

2.4. Obesidad:

Uno de los principales factores patogénicos del síndrome metabólico es la obesidad, sobre todo la obesidad abdominal, cuantificada mediante el índice de cintura. Según los parámetros de la *ATP-III*, se considera cuando el perímetro abdominal es superior a 102 cm. en los varones y 88 cm. en las mujeres, aunque modificaciones recientes establecen que con valores inferiores, puede ya aparecer resistencia a la insulina: 90-102 cm. en los varones y 80-88 cm. en las mujeres (Grundy y cols., 2004). El excesivo perímetro abdominal, se ha definido como criterio imprescindible para considerar que existe síndrome metabólico. Este síndrome representa un verdadero problema de salud pública, donde en algunos países, como Estados Unidos, afecta a más de un tercio de la población (Shirai K, 2004). En España la prevalencia de obesidad (Índice de masa corporal mayor a 30 Kg/m²) en personas mayores de 20 años es del 13,7%. La frecuencia de obesidad fue mayor en los varones de hasta 44 años de edad y a partir de aquí comenzó a ser más elevada en las mujeres. Se ha observado que la prevalencia de obesidad aumenta con la edad hasta los 65 años y es mayor conforme disminuye el nivel de estudios (Gutiérrez-Fisac y cols., 2002; Regidor y Gutiérrez-Fisac, 2005).

Otra forma de determinar la obesidad es mediante el índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso (en kg) entre la altura (en metros al cuadrado). Se considera obesidad cuando el cociente es superior a 30 kg/m². La obesidad y el aumento de perímetro abdominal se asocian al resto de los factores de síndrome metabólico (diabetes tipo 2, apnea del sueño, hipertensión, dislipemia, infarto agudo de miocardio...) (Haslam DW, James WPT, 2005) y además a un incremento de la mortalidad (Adams KF, 2006). Esta obesidad es debida al

acúmulo de grasa alrededor de los órganos y dentro de la cavidad abdominal, siendo fiel indicador de la misma, el perímetro de cintura.

Se comporta como un órgano endocrino liberando diferentes sustancias como interleucinas, angiotensina II y ácidos grasos libres (Grundy y cols., 2004; Eckel y cols, 2005). Destaca la IL-6, TNF- α y PAI-1.

La IL-6 y el TNF- α disminuyen la sensibilidad a la insulina y contribuyen a la presencia de insulinresistencia, el otro fenómeno clave de la patogenia del síndrome metabólico. El PAI-1 sin embargo, contribuye al aumento del riesgo aterotrombótico. Además la adiponectina, que tiene un papel antiaterogénico y antidiabético, se encuentra disminuida en la obesidad abdominal. La angiotensina II ocasiona una vasoconstricción, colaborando en la aparición de hipertensión.

Por otra parte, el incremento de ácidos grasos libres determina que a nivel sistémico, se produzca una disminución de la captación de glucosa por parte de músculo, contribuyendo a la insulinresistencia. A nivel hepático, se produce un aumento de la síntesis de glucosa, de la insulinresistencia y de la producción de partículas de colesterol VLDL, originándose elevación de los triglicéridos, aumento del LDL-C y disminución del HDL-C. Además, inicialmente se produce un aumento de la secreción de insulina como consecuencia de la insulinresistencia pero con el tiempo esto condiciona un daño de las células beta pancreáticas y una disminución de la secreción de insulina, favoreciendo la diabetes.

Comoquiera que se alcance el grado de insulinresistencia, éste condiciona en el futuro la aparición de diabetes *mellitus* tipo 2 y la presencia de niveles elevados de insulina, que a su vez produce:

-Elevación de triglicéridos, descenso del HDL-C y aumento del LDL de partículas pequeñas y densas, originando dislipemia aterogénica.

- Aumento del PAI-1 y el fibrinógeno, lo que conlleva un estado protrombótico.
- Aumento de la retención renal de sodio y de la actividad del sistema nervioso simpático originando aumento de volumen extracelular y las resistencias periféricas, lo que determina hipertensión.
- Proliferación de células musculares lisas y disminución la prostaciclina, lo que determina una disfunción endotelial.

Existe además un estado pro-inflamatorio con niveles elevados de PCR y factor protrombótico favorecido por el inhibidor del activador del plasminógeno y fibrinógeno, que posiblemente estén interconectados y relacionados con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, en especial el TNF- α (Dandona P y cols., 2005).

En numerosas enfermedades inflamatorias crónicas como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide, la propia inflamación tiene un papel patogénico en la aparición del síndrome metabólico. Existen cada vez más referencias sobre la existencia de una mayor prevalencia en pacientes con psoriasis (Ruiz-Carrascosa J y Arias-Santiago S 2010).

El tratamiento de la obesidad continúa siendo un auténtico reto para médicos y pacientes. Además de las conocidas medidas no farmacológicas, como la dieta y el ejercicio físico, se pueden utilizar algunos fármacos como la sibutramina (un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina) o el orlistat (un inhibidor de las lipasas) aunque estos no estarían exentos de efectos adversos. La cirugía bariátrica se reserva para aquellos casos de obesidad mórbida seleccionados y generalmente con IMC superior a 40 kg/m².

2.5. Hipertensión:

Los criterios de la *ATP-III* consideran hipertensión arterial (HTA) cuando las cifras son superiores a 130/85 mmHg o el paciente toma tratamiento antihipertensivo. Las guías de práctica clínica recomiendan iniciar el tratamiento cuando los cifras son superiores a 140/90 mmHg, sin embargo, en pacientes que asocian diabetes, se debe comenzar cuando los valores son superiores o iguales a 130/80 mmHg.

La prevalencia de la hipertensión en España es alta como ocurre en muchos de los países desarrollados. Aproximadamente el 35% de la población adulta mayor de 18 años en España es hipertensa (cifras tensionales mayores 140/90 o en tratamiento antihipertensivo) (Banegas y cols., 2002). Estas cifras se incrementan con la edad hasta el 40-50% de los sujetos en la edad media de la vida y superiores al 65% en los mayores de 60 años (Banegas y cols., 2002). El principal problema de la HTA es que su diagnóstico suele ser tardío porque sus síntomas son poco evidentes sobre todo cuando la hipertensión es leve o moderada, además muchos individuos tienen niveles de tensión arterial considerados no hipertensivos pero tampoco óptimos, lo que incrementa el riesgo cardiovascular a lo largo del tiempo, son pacientes considerados como prehipertensos.

El tratamiento de la hipertensión debe iniciarse de forma precoz. Cuanto mayor son las cifras medias de tensión arterial, mayor es el riesgo de infarto de miocardio, de enfermedad cerebrovascular o fracaso renal. Ensayos clínicos demuestran que el tratamiento correcto de la hipertensión arterial, disminuye el riesgo de insuficiencia cardíaca en más del 50%, el de infarto de miocardio en el 25% y el de enfermedad cerebrovascular en el 40% (Neal B y cols., 2000). En pacientes con hipertensión no complicada, se debe iniciar el tratamiento con diuréticos de tipo tiazídico, teniendo en cuenta que muchos pacientes requieren la asociación de dos fármacos para un correcto control. (Chobanian AV y cols., 2003). Algunos

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han demostrado ser beneficiosos, evitando la progresión de la placa de ateroma. (Halkin A, Keren G, 2002) El tratamiento farmacológico debe ir acompañado de una dieta adecuada y la realización de ejercicio físico. Es importante que los pacientes se sientan motivados para mejorar la adherencia al tratamiento, y en este aspecto, el médico tiene un papel importante que desarrollar.

2.6. Dislipemia:

Dos son los criterios referidos en los parámetros del síndrome metabólico en relación a la dislipemia: uno de ellos es la hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) y el otro, los valores bajos de HDL-C (<40 mg/dl en el varón y <50 mg/dl en la mujer). El 20% de la población adulta española tiene cifras de colesterol por encima de 250 mg/dl y entre el 50 y 70% de los adultos españoles de edad media presentan cifras de colesterol por encima de 200 mg/dl (Medrano y cols., 2005; Banegas y cols., 1993).

La relación entre los niveles elevados de colesterol y la enfermedad cardiovascular está bien documentada, de manera que se produce un descenso importante del riesgo, cuando se disminuyen los niveles plasmáticos (Kuulasmaa K y cols. 2000). Sharrett (Sharrett AR y cols., 1999) determinó que la asociación de los niveles elevados de triglicéridos y bajos de HDL-C, con la presencia de placa de ateroma, no era muy importante pero, sin embargo, se asociaban fuertemente con la enfermedad coronaria. Todos estos estudios sugerían que los valores elevados de triglicéridos y los niveles bajos de HDL-C, se relacionaban con la transición de ateroma a aterotrombosis y que por tanto, el control de estos dos factores de riesgo cardiovascular, es fundamental en pacientes con enfermedad subclínica.

Los valores máximos de LDL-C, a partir de los cuales se recomienda tratamiento en pacientes que no asocian otras comorbilidades, son de 160 mg/dl; sin embargo, cuando hay otros factores de riesgo concomitantes, como diabetes, tabaquismo, hipertensión, historia familiar de enfermedad cardiovascular o niveles bajos de HDL-C, se debe iniciar el tratamiento al superar los 130 mg/dl. Cuando hay antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, el tratamiento debe ser iniciado a partir de los 100 mg/dl. Los fármacos que mejor reducen los niveles de LDL-C son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), aunque el primer escalón del tratamiento, deben ser los cambios en el estilo de vida. En aquellos casos en que las estatinas estén contraindicadas, se podrán utilizar otros fármacos como los fibratos, el ácido nicotínico, el ezetimibe o los quelantes de ácidos biliares. El uso de estatinas ha demostrado que disminuyen la PCR en pacientes con enfermedad coronaria, mejoran la distensibilidad arterial y reducen la incidencia de ictus, debido a su acción antiinflamatoria ejercida a través de la inhibición de la actividad de los macrófagos y el descenso en la liberación de citoquinas (factor tisular, metaloproteinasas de la matriz, amiloide A...) (Ridker PM y cols., 2005; Van Doornum S y cols., 2004).

2.7. Diabetes

Tradicionalmente se ha considerado criterio de síndrome metabólico, la presencia de niveles de glucemia basales superiores a 110 mg/dl. Recientemente se ha bajado esta cifra a 100 mg/dl (Grundy SM y cols., 2005). Sin embargo, el diagnóstico de diabetes se debe hacer cuando en dos determinaciones, los valores de glucemia basal son superiores a 126 mg/dl, o una determinación al azar mayor a 200 mg/dl junto con los síntomas clásicos (polidipsia, poliuria, polifagia) o una respuesta anómala al test de sobrecarga oral de glucosa (Genuth S y cols., 2003).

La diabetes mellitus es un importante factor de riesgo de cardiopatía isquémica y de ictus. La prevalencia de diabetes mellitus conocida en España es del 10% en la población adulta y estas cifras son del 12,5% en los varones y del 7,9% en las mujeres cuando se considera la glucemia basal alterada (glucemia mayor a 110 mg/dl). Sin embargo se estima que un 50% de las personas con diabetes mellitus no han sido diagnosticadas aún con lo que la prevalencia de la enfermedad es mayor. Identificar a esta población es muy importante para realizar un control de la glucemia y de los factores asociados para reducir las complicaciones de la enfermedad. La inflamación crónica y la liberación de citoquinas que activan el sistema inmune, se relacionan con la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina (elemento previo a la diabetes tipo 2).

El tratamiento precoz de la diabetes es fundamental para evitar todas las complicaciones micro (neuropatía, nefropatía y retinopatía) y macrovasculares (infarto de miocardio, ictus, enfermedad arterial periférica), derivadas de esta enfermedad. El tratamiento de la diabetes es complejo y se basa en tres escalones fundamentalmente: la dieta y el ejercicio físico, los antidiabéticos orales y la insulina. La utilización de los niveles plasmáticos de la HbA1c, que debe ser inferior al 7%, será de gran utilidad para el control del tratamiento.

La mayoría de los factores de riesgo cardiovascular tienden a agruparse debido a que están metabólicamente ligados, es típica la asociación de obesidad, diabetes, hipertensión y dislipemia que puede ser muy frecuente en edades medias y avanzadas de la vida multiplicando el riesgo cardiovascular global (Grundy y cols., 2005).

2.8. Ateromatosis carotidea:

La presencia de placa de ateroma carotidea y de un grosor íntima-media mayor a 1 mm. se consideran factores de riesgo cardiovascular. Se asume una patogenia similar entre la ateromatosis coronaria y la cardíaca por lo que la detección de placa de ateroma carotidea, siendo una técnica menos invasiva, predice el daño coronario (Sharret AR y cols., 1999).

Todos los factores de riesgo cardiovascular, que componen el síndrome metabólico, se relacionan con el de daño arterial y la formación de placa de ateroma, que es el paso previo al desarrollo del infarto, el ictus o la enfermedad arterial periférica.

En algunos pacientes con enfermedad coronaria no se encuentra una asociación directa con alteraciones en los principales factores de riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia o la diabetes, incluso pueden ser sujetos clasificados en categorías de bajo riesgo cardiovascular pero que desarrollan enfermedad coronaria. Identificar a estos pacientes con una baja puntuación en la escala de riesgo cardiovascular pero que sin embargo pueden presentar un evento coronario es un reto y la *American Heart Association* (Smith Jr SC y cols., 2000) establece que es necesario el desarrollo de herramientas que permitan cuantificar el riesgo cardiovascular de forma independiente al análisis de los clásicos factores de riesgo.

Una de estas estrategias es la utilización de los ultrasonidos en modo B, una técnica no invasiva, reproducible y sencilla para cuantificar el grosor íntima medio carotideo. Estudios prospectivos en adultos de edad media asintomáticos muestran que un grosor íntima-media elevado se asocia con un riesgo relativo de más de 5 de desarrollar eventos cardiovasculares en el futuro y de forma independiente al resto de factores de riesgo clásicos (O'Leary DH y cols., 1999). De

la misma forma la placa de ateroma también ha mostrado tener un papel muy importante como predictor de enfermedad cardiovascular futura (Störk S y cols., 2004).

I.3. HIPERPLASIA BENIGNA DE PROSTATA

3.1. Epidemiología:

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una enfermedad muy común entre los varones de edad avanzada, siendo poco frecuente su aparición antes de los 40 años. Su prevalencia se incrementa de forma progresiva con la edad a partir de los 60 años. Entre el 45 y 90 % de los varones entre 50 y 80 años tienen signos histológicos de HBP. Esta elevada prevalencia hace difícil la selección de grupos controles que permitan estudiar los factores de riesgo o predisponentes al desarrollo de la enfermedad. No obstante con los datos de los que disponemos actualmente, se acepta que la HBP es un proceso ligado al envejecimiento y que los dos factores más significativamente asociados a su desarrollo son la edad cronológica y la función androgénica.

Se han analizado otra serie de factores de riesgo para el desarrollo de la HBP, como aspectos socioeconómicos y religiosos, actividad sexual, vasectomía, consumo de alcohol, tabaquismo, hipertensión arterial, cirrosis y dieta, existiendo una asociación controvertida y aún en estudio con algunos de ellos. Sin embargo se ha sugerido en otros trabajos la presencia de algunos factores protectores que pueden frenar su desarrollo como la actividad física moderada con un consumo energético superior a 850 kcal (Fernández Arjona M y cols., 2008).

3.2. Etiopatogenia:

En el crecimiento y desarrollo de la glándula prostática son importantes la influencia del estroma prostático, el papel de los andrógenos y los estrógenos y la regulación de proliferación-muerte celular prostática. La próstata se desarrolla y

crece bajo la influencia controladora del eje hipotálamo-hipofisario. El hipotálamo segrega de manera pulsátil la hormona LHRH que estimula en la hipófisis la producción de LH que actúa sobre las células de Leydig testiculares para que produzcan testosterona. La testosterona circulante se fija a proteínas transportadoras (SHBG), quedando una fracción de la misma de forma libre en el plasma que va a ser la causante de su acción sobre el estroma prostático. Una vez en la célula prostática, la testosterona es metabolizada rápidamente por la enzima 5- α -reductasa tipo 1 o tipo 2 en dihidrotestosterona (DHT) que se une al receptor androgénico. Este proceso de fijación provoca la liberación de la denominada proteína del golpe de calor (hsp 90) y la dimerización de las estructuras apareadas del receptor androgénico. Como consecuencia de ello un segmento del ADN de la célula prostática comienza su transcripción a ARNm que codifica el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que estimulan el crecimiento de la célula prostática activando los receptores del factor de crecimiento localizados en la membrana celular de las células epiteliales y del estroma.

En una próstata normal se consigue un equilibrio entre el crecimiento y proliferación de la célula prostática y la muerte celular gracias a los inhibidores del crecimiento como el factor beta de transformación del crecimiento. En la apoptosis celular prostática intervienen los denominados genes de la apoptosis como el bcl-2 y el bax. Cuando la balanza se inclina hacia la formación y crecimiento celular en detrimento de la apoptosis por el aumento de sensibilidad y el aumento de señal de los receptores androgénicos se produce el crecimiento de la glándula y el comienzo de la sintomatología (Jacobsen SJ, 2007; Roehrborn CG, 2008; Pinto F y cols., 2009).

3.3. Clínica:

Los síntomas del tracto urinario inferior debidos a la HBP generalmente se manifiestan de forma progresiva aunque algunos pacientes pueden debutar con un episodio de retención aguda de orina. La sintomatología puede ser de predominio irritativo, obstructivo y lo que es más habitual de predominio mixto. Entre los síntomas irritativos encontramos la presencia de nicturia (levantarse una o más veces por la noche para orinar), polaquiuria (aumento del número de micciones durante el día), urgencia miccional (necesidad compulsiva de orinar que resulta difícil de retrasar), incontinencia urinaria y sensación de plenitud vesical.

Entre los síntomas obstructivos, los más frecuentes son la presencia de estranguria (percepción de un menor flujo urinario comparado con el flujo previo), intermitencia (cortes durante la micción), dificultad en el inicio de la micción, goteo terminal y necesidad de hacer fuerza para iniciar o mantener la micción. Todos estos síntomas alteran de forma importante la calidad de vida.

En el desarrollo de la sintomatología urinaria como consecuencia de la obstrucción del tracto urinario inferior por HBP cumple un papel importante la capacidad del músculo detrusor de vencer el obstáculo que supone la próstata a la salida de la orina. En una primera fase el detrusor se hipertrofia siendo capaz de vencer la resistencia al flujo de salida vesical. En una segunda fase comienza a aparecer la sintomatología anteriormente descrita por el fracaso progresivo del detrusor para vencer la resistencia prostática al flujo de salida urinario. En la tercera fase cuando el fracaso del detrusor es total se produce retención aguda de orina y micción por rebosamiento (Pinto F y cols., 2009).

3.4. Diagnóstico:

En el diagnóstico de cualquier tipo de patología es necesario una adecuada historia clínica (anamnesis y exploración física) y posteriormente la realización de pruebas complementarias. La historia clínica debe recoger datos sobre síntomas urinarios (frecuencia y gravedad de los mismos), curso de la enfermedad, presencia de otros síntomas relacionados, posibles complicaciones y tratamientos realizados por el paciente. Pueden ser útiles la recogida de un diario miccional y la realización de cuestionarios como el IPSS (*international prostate symptom score*).

La exploración física debe incluir una exploración neurológica, una inspección de los genitales externos y un tacto rectal (aportará información acerca del tamaño de la glándula prostática, movilidad, superficie, fijación a planos profundos y sensibilidad). Las pruebas complementarias incluyen la determinación del antígeno prostático específico (PSA), creatinina, flujometría con medida del residuo posmiccional y en algunos casos ecografía transrectal. Pueden realizarse otras pruebas según las necesidades diagnósticas tales como estudios urodinámicos, cistoscopia o sistemático de orina. Se considera que la suma de historia clínica detallada, cuestionario IPSS, tacto rectal y PSA tiene una sensibilidad del 91% y un valor predictivo positivo del 95% a expensas de una especificidad del 65%, con una concordancia diagnóstica de hasta el 88%. (Molero JM y cols., 2010)

Para la valoración de la gravedad de la hiperplasia benigna de próstata la mayoría de las sociedades científicas recomiendan la utilización del test IPSS que tiene un nivel de evidencia III y un grado de recomendación B (Barry MJ y cols., 1992). Es una herramienta autoaplicada que ha sido validada al castellano y consta de siete preguntas sobre sintomatología del tracto urinario inferior puntuadas de 0 a 5 (Badia X y cols., 1997). La suma de la puntuación de cada pregunta determina la gravedad del cuadro: leve (0-8), moderada (8-19) o grave (4-20). La puntuación de

la pregunta 8 indica el deterioro en la calidad de vida del paciente debido a los síntomas de tracto inferior (>4 afectación significativa). Una mejoría en la puntuación de los síntomas de al menos 3 unidades respecto a la puntuación basal, se considera como perceptible por el paciente y es aceptada como umbral mínimo de mejoría clínica (Barry MJ y cols., 1995).

El diagnóstico clínico-etiológico suele realizarse por la presencia de una historia clínica con síntomas urinarios obstructivos o irritativos del tracto urinario inferior, una puntuación elevada en el cuestionario IPSS, una próstata aumentada de tamaño en el tacto rectal y unos niveles de PSA elevados. Como complemento a ello la flujometría urinaria en un paciente prostático obstruido suele ser menor a 10 ml/s con presencia de residuo posmiccional (Pinto F y cols., 2005; Tseng TY, Stoller ML, 2009).

Algunos autores han definido la presencia de tres criterios necesarios para el diagnóstico de hipertrofia benigna de próstata (Chen W y cols., 2004):

- 1-Volumen prostático superior a 30 cm³ medido por ecografía transrectal.
 - 2-Pico máximo de flujo urinario <15ml/s, flujo urinario medio menor a 10 ml/s con un volumen urinario entre 200 y 400 ml.
 - 3-PSA <10 ng/ml para descartar la existencia o concomitancia de cáncer prostático.
- La ecografía prostática transrectal permite junto con la flujometría un diagnóstico más preciso de enfermedad prostática sobre todo en los estadios iniciales cuando el paciente no ha presentado sintomatología, además la ecografía prostática es muy útil cuando hay indicios de enfermedad neoplásica prostática.

3.4. Tratamiento:

El tratamiento de la HBP puede ser de tipo farmacológico o quirúrgico.

a) Tratamiento farmacológico: El tratamiento farmacológico se sitúa en una zona intermedia entre la observación y el tratamiento quirúrgico, pudiendo ser una opción de tratamiento de tipo transitorio o definitivo. Existen fármacos que actúan directamente sobre la sintomatología del tracto urinario inferior como los antagonistas de los receptores adrenérgicos α -1 (tamsulosina, alfuzosina, terazosina y otros) que provocan la relajación del cuello vesical y uretra prostática y facilitan la salida del flujo urinario. Otros fármacos, los inhibidores de la 5 α -reductasa (finasterida y dutasterida), actúan directamente sobre el crecimiento glandular prostático frenando el desarrollo del mismo y disminuyendo a largo plazo el tamaño. Hoy en día según los últimos resultados del estudio multicéntrico COMBAT (Barkin J y cols., 2009), la terapia de inicio combinada de un α -bloqueante y un inhibidor de la 5 α -reductasa es el tratamiento médico de elección. Como alternativa a este grupo de fármacos existe la fitoterapia con cierto poder anticongestivo prostático que es usada en pacientes con síntomas leves del tracto urinario inferior (Greco KA, McVary KT, 2008).

b) Tratamiento quirúrgico: El tratamiento quirúrgico se basa en la realización de resección transuretral de próstata convencional o con láser y en la adenomectomía abierta. La indicación de tratamiento quirúrgico se realiza en aquellos pacientes con síntomas moderados o graves del tracto urinario inferior que no responden a tratamiento médico y en aquellos que presentan litiasis vesical, insuficiencia renal, retención aguda de orina refractaria, infección urinaria frecuente y hematuria recurrente (Oehlke KJ, Branaugh ML, 2009; Neal RH, Keister D, 2009).

I.4. ALOPECIA ANDROGENÉTICA Y AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular con sus variantes, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y enfermedad vascular periférica constituye una de las principales causas de morbimortalidad en países desarrollados. Numerosos estudios se realizan continuamente encaminados a identificar factores y marcadores de riesgo cardiovascular con objeto de poner en marcha medidas de prevención primaria.

La relación entre la alopecia androgenética y la afectación cardiovascular ha sido objeto de estudio por algunos autores en las últimas décadas, obteniéndose diferentes resultados en los distintos estudios epidemiológicos. En algunos casos se encuentra un incremento del riesgo cardiovascular, sobre todo en la alopecia de inicio precoz, que no se confirma en otros; posibles sesgos en algunos casos y errores metodológicos en otros podrían explicar estas diferencias.

Cotton y cols. en 1972 sugirieron ya la asociación entre la calvicie común y la enfermedad coronaria y seleccionó un grupo de 91 pacientes con patología isquémica cardíaca y otro control con 98 voluntarios sanos. En el análisis multivariante se encontró una asociación estadística entre la alopecia y el riesgo coronario, además de la relación con la hipertensión y el tabaquismo (Cotton SG y cols., 1972).

Algunos años antes, Gertler and White estudiaron pacientes con infarto de miocardio precoz, no encontrando diferencias con el grupo control en la prevalencia de alopecia androgenética, sin embargo sólo se incluyeron en el estudio los pacientes supervivientes, obviando los que fallecieron por la patología

coronaria (Gertler MM, White PD, 1954). Conclusiones similares obtuvieron Buechner y cols. en un estudio parecido con 40 pacientes y 153 controles (Buechner H y cols., 1964).

Hambly y cols. en un estudio prospectivo con más de 700 pacientes observaron que la frecuencia de alopecia era mayor en el grupo con enfermedad coronaria (Hambly RI y cols., 1977). Ben Halim y Cooke, en diferentes estudios, no pudieron corroborar esta asociación (Ben Halim MM y cols., 1978; Cooke NT, 1979).

En el estudio Kockum, Persson and Johansson, a pesar de no obtener significación estadística en el seguimiento de 464 varones con alopecia durante 22 años, la sugieren como “nuevo factor de riesgo” (Persson B, Johansson BW, 1984).

Emidy y cols. estudiaron a 1594 individuos de edades comprendidas entre 40 y 59 años, realizando un seguimiento de 25 años con análisis causas de mortalidad cardiovascular. El grupo de sujetos alopécicos entre 40-49 años fue el más susceptible para enfermedad cardiovascular (Herrera CR, Lynch C, 1990).

Trevisan y cols. en su estudio epidemiológico de cohortes de 872 trabajadores italianos para evaluar el riesgo cardiovascular concluyen que los pacientes con alopecia fronto-occipital tienen niveles más elevados de colesterol en sangre y mayor frecuencia de hipertensión arterial que el grupo control (Trevisan M y cols., 1993).

Lesko y cols. publican un artículo en JAMA en 1993 para estudiar si la AAG es un factor de riesgo de infarto de miocardio en hombres menores de 55 años. Diseñan para ello un estudio hospitalario (realizado entre 1989-1991 en dos hospitales) de casos y controles, estableciendo un riesgo relativo (RR) de 3.4 para los pacientes con alopecia con intensa afectación del vértex, tras estratificar por otros factores

de riesgo. Como en algún estudio previo, no se incluyen los pacientes con desenlace fatal (Lescko SM y cols., 1993).

Con una cohorte de 2017 individuos del estudio Framingham, seguidos durante 30 años, Herrera y cols. concluyeron que no había relación entre la extensión de la alopecia y el riesgo cardiovascular, sin embargo el análisis de una cohorte de 403 individuos con progresión de su alopecia durante 24 años, reveló que la pérdida rápida y progresiva de pelo por AAG es un factor de riesgo de enfermedad y mortalidad de causa cardíaca con riesgos relativos de 2,4 y 3,8 respectivamente. (Herrera CR y cols., 1996)

Schnohr y cols. en el estudio de Copenhague, con una cohorte de 13000 individuos analizan 750 pacientes con infarto agudo de miocardio para estudiar su relación con diferentes manifestaciones dermatológicas como la alopecia, arrugas faciales, canicie... obteniendo una significación estadística leve para la alopecia en hombres pero no en mujeres (Schnohr P y cols., 1995). Sin embargo tres años más tarde, no encuentran relación entre todas las causas de mortalidad y la alopecia, en un nuevo análisis de los resultados publicado en la revista *Journal of Gerontology* (Schnohr P y cols., 1998).

Ford y cols. estudian 3932 pacientes entre 26 y 76 años y a pesar de que no hallan asociación entre la alopecia y la tasa creciente de enfermedad/ mortalidad coronaria, para hombres menores de 55 años; la odd ratio (OR) de alopecia severa para la prevalencia de mortalidad coronaria era de 2,51 y de 1,72 para la incidencia (Ford ES y cols., 1996).

Miric y cols. realizan un estudio de casos y controles con 842 pacientes con infarto agudo de miocardio en menores de 50 años y 712 controles con patología no coronaria, obteniendo un OR de 1.90 y 1.68 para alopecia parietal y fronto-parietal

respectivamente. Además establecen que otros signos cutáneos como el pliegue del lóbulo de la oreja, la densidad de pelo en el pecho y la canicie, son marcadores de enfermedad cardíaca. Incluso en la asociación de alopecia androgenética con el pliegue del lóbulo de la oreja, se incrementaba el riesgo. Como en casos anteriores, sólo se consideraron los individuos con infarto de miocardio no mortal (Miric D y cols., 1998).

En la cohorte de 22071 médicos varones (40 a 84 años) analizada por Lotufo y cols., se estudia el grado de alopecia a los 45 años mediante fotografía, obteniendo un RR creciente con el grado de alopecia (1.36 para alopecia severa). Concluyen que aunque la alopecia androgenética no es un factor de riesgo modificable, su presencia puede alertar para realizar un despistaje y prevención primaria de otros factores de riesgo modificables (Lotufo PA y cols., 2000).

Ellis y cols. en un estudio de corte realizado con 1219 individuos de entre 18 y 80 años pertenecientes a la cohorte del *Victorian Family Heart Study*, no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de individuos con alopecia o sin ella con respecto a algunos factores de riesgo cardiovascular como el peso, talla, tensión arterial, pulso, fibrinógeno y HDL-C (Ellis JA y cols., 2001).

En la tabla siguiente se detallan algunos de los artículos más importantes que han establecido una relación entre la enfermedad cardiovascular y la alopecia androgenética masculina. Se especifica el tipo de estudio realizado si es de casos y controles o cohorte, el número de pacientes analizados, el tipo de clasificación empleado para la alopecia androgenética, el riesgo relativo (RR) o la odds ratio (OR) según el estudio sea de cohorte o casos y controles respectivamente, el intervalo de confianza (IC) al 95% y los posibles sesgos (Modificado de Reborá A, 2001).

Autores	Tipo estudio	Nº pacientes	Clasificación AAG	RR/OR	IC 95%	Sesgos
Lesko 1993	Caso-control	665/772	Hamilton	3,4	1,7-7	Propios
Herrera 1995	Cohorte	2017	Hamilton	2,4	1,3-4,40	No historia familiar
Schnohr 1995	Cohorte	750	Hamilton	1,7	1,10-2,50	Diagnóstico
Ford 1995	Cohorte	3032	Propia	2,5	1,1-6,24	No historia familiar
Miric 1998	Caso-control	842/712	Propia	1,9	1,42-2,20	Supervivientes
Lotufo 2000	Cohorte	22071	Hamilton	1,4	1,11-1,67	

Matilainen y cols. estudiaron a 85 finlandeses que sufrieron revascularización coronaria entre 1987 y 1999. Para cada individuo se seleccionó un control con la misma edad. Se definió alopecia como grado III o más de la escala de Hamilton. La odds ratio para revascularización antes de los 60 años fue de 3.57 en hombres con alopecia de inicio precoz, comparado con hombres sin alopecia o con alopecia de inicio tardío (>35 años). Estos resultados apoyan la hipótesis de que la alopecia de inicio precoz, es decir aquella que se inicia antes de los 35 años, constituye un marcador de enfermedad cardiovascular (Matilainen V y cols., 2001).

En 2003 este mismo grupo publica un estudio de cohortes con 324 mujeres de 63 años. La prevalencia de AAG en este grupo fue del 31% (Ludwig II, III). El índice cintura/cadera, la insulinemia y el cociente albúmina/creatinina en orina, fueron significativamente mayores en el grupo de mujeres con alopecia, de forma que concluyen que las mujeres con marcadores de insulinresistencia, presentan de forma significativa mayor riesgo de alopecia (Matilainen V y cols., 2003). La

resistencia a la insulina es uno de los factores clave en la patogenia del síndrome metabólico que se asocia a mayor riesgo cardiovascular. La asociación de AAG femenina con el síndrome de ovarios poliquísticos (Szpringer EA y cols.) está documentada en algunos artículos y la hiperinsulinemia es uno de los ejes centrales de la patogenia de este síndrome de ovarios poliquísticos que se caracteriza por hiperandrogenismo, anovulación, infertilidad, síndrome metabólico o acné.

En 2006 Hirsso y cols., en un estudio similar al de Matilainen (Matilainen V y cols., 2001) con 245 hombres de 63 años, encuentra una asociación estadística entre la AAG y la presencia de hiperinsulinemia, hipertensión y diabetes, de igual forma que ocurría en el estudio con mujeres antes comentado (Hirsso P y cols., 2006).

En 2005 se publica un nuevo estudio que relaciona la AAG femenina con la afectación cardiovascular. Se llevó a cabo en 106 mujeres con menos de 55 años, a las que se le realizó un estudio angiográfico para el diagnóstico de enfermedad coronaria y en 55 de ellas se confirmó enfermedad coronaria. La correlación de la AAG con la enfermedad cardiovascular, la historia previa de infarto de miocardio y la canicie fue estadísticamente significativa. Se trata de uno de los primeros estudios que relaciona la alopecia androgenética femenina con la enfermedad cardiovascular (Mansouri P y cols., 2005).

Sin embargo, Giltay y cols., analizan diversos factores de riesgo cardiovascular (IMC, tensión arterial y lípidos) en transexuales (mujer-hombre) tras el tratamiento androgénico. Encuentran un 38% de alopecias androgenéticas en estos individuos pero sin incremento de los citados factores de riesgo cardiovascular, salvo unos niveles de glucosa e insulina inferiores a los esperados en los sujetos que desarrollan AAG (Giltay EJ y cols., 2005)

En 2007, Ahouanson S y cols., estudiaron de forma prospectiva la asociación entre la AAG masculina y la hipertensión. Analizaron a 250 individuos de raza blanca de entre 35 y 65 años midiéndoles la tensión arterial, tabaquismo, diabetes, hiperlipemia, grado de alopecia androgenética, historia familiar y tratamientos realizados. Confirman la asociación de la AAG con la hipertensión (>140/90), que fue independiente de la edad. Sin embargo las otras variables no estaban asociadas con la alopecia androgenética (Ahouansou S y cols., 2007).

Como podemos observar son muchos los trabajos que han abordado el tema controvertido de la asociación de AAG con enfermedad coronaria. Los diseños de los estudios son diversos y aunque inicialmente el factor estudiado era el infarto de miocardio no mortal, pocos estudios más recientes versan sobre algunos factores de riesgo cardiovascular. La presencia de sesgos o errores metodológicos o sesgos en éstos podrían explicar algunas de las diferencias apreciadas. En cualquier caso son necesarios más estudios para dilucidar la asociación entre estos dos procesos.

I.5. ALOPECIA ANDROGENÉTICA Y LA HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

Como se ha comentado previamente, la alopecia androgenética y la hiperplasia benigna de próstata son dos patologías andrógeno dependientes, la enzima 5 α -reductasa que se encarga de la transformación de la testosterona en DHT juega un papel fundamental en ambos procesos. En el cuero cabelludo la DHT que procede de la testosterona principalmente a través de la 5 α -reductasa tipo 2, es la responsable de la miniaturización folicular y la pérdida progresiva de cabellos que acontece en la AAG. En la próstata, la DHT que procede de la testosterona por la acción de las dos isoenzimas (5- α reductasa tipo 1 y 2) tiene un papel crítico en el crecimiento y desarrollo de la próstata en el contexto de la hiperplasia benigna de próstata pero también el cáncer de próstata.

A pesar de que hay otros factores implicados en la patogenia de la AAG y HBP, éstas no se observan en varones castrados antes de la pubertad ni en otra serie de condiciones médicas donde la producción o función de la testosterona está inhibidas. Los pacientes con hipogonadismo tampoco desarrollan AAG aunque ésta se puede inducir con la administración de testosterona (Hamilton JB, 1942). Tampoco los varones con deficiencias genéticas de 5- α reductasa desarrollan alopecia androgenética ni una hiperplasia benigna de próstata (Anderson y cols, 1991; Walsh PC y cols., 1974). Esta acción androgénica continuada sobre la próstata en sujetos predispuestos determina que el 50% de los varones que se encuentran en la década de los 60 años tengan evidencia histológica de HBP. Estos porcentajes son mayores a medida que se incrementa la edad, así el 70% en los 70 años y el 90% en los 90 años presentan datos de HBP (Molero JM y cols., 2010).

Algunos estudios han mostrado un aumento de las concentraciones de DHT en tejido prostático cuando se comparaba con próstatas sanas (Siiteri PK and Wilson JD, 1970), sin embargo otros autores no encuentran diferencias (Walsh PC y cols., 1983). A pesar de ello se mantiene la teoría de que la actividad de la 5 α -reductasa y los receptores androgénicos son superiores en los pacientes con HBP que en los controles. La unión de la DHT con los receptores androgénicos estimula la división celular, además las células prostáticas se hacen más sensibles a los andrógenos a medida que pasan los años. En biopsias de cuero cabelludo de pacientes con alopecia androgenética sí se ha demostrado que hay un aumento de las concentraciones de DHT y una actividad aumentada de la 5 α -reductasa (Dallob AL y cols., 1994; Bingham KD and Shaw DA, 1973).

Se debe de recordar que además de los andrógenos hay otras moléculas que son cruciales en la regulación de la proliferación celular en la próstata y el folículo piloso, como el factor de crecimiento transformante beta, el factor de crecimiento derivado de los fibroblastos y el factor de crecimiento similar a la insulina (Eaton CL, 2003; Stenn KS y Paus R, 2001). Sin embargo parece claro que son los andrógenos los que juegan un papel más importante, aunque la acción en cada nivel es diferente, en el cuero cabelludo produce miniaturización y atrofia folicular y en la próstata aumento de su tamaño e hiperplasia.

Al compartir ambos procesos una patogenia común e iniciarse precozmente la alopecia androgenética, ésta se puede comportar como un marcador precoz de síntomas prostáticos puesto que la HBP se manifiesta décadas más tarde que la AAG.

La búsqueda de fármacos que bloqueasen la 5 α -reductasa comenzó en la década de los 70 y no fue hasta 10 años más tarde cuando se observó que la finasterida, un inhibidor de la 5 α -reductasa tipo 2, empleado para la HBP a dosis de 5mg/día era eficaz para el tratamiento de la AAG (1 mg/día) sin producir un descenso de la

testosterona plasmática (Gormeley GJ y cols., 1992). La finasterida, usada a dosis habituales en la práctica clínica reduce en un 70% las concentraciones séricas de DHT, las del cuero cabelludo en un 64-69% y las de la próstata en un 85-90% (Bartsch G y cols., 2002). Se ha demostrado que el uso de finasterida a dosis de 1 mg/día durante 48 semanas además de evitar la progresión de la alopecia androgenética produce un incremento del flujo urinario y disminuye el tamaño prostático (Yoshida O y cols., 1996). Otros fármacos empleados para el tratamiento de la HBP como el dutasterida que inhibe a la 5 α -reductasa tipo 1 y 2 se están empezando a utilizar en pacientes con alopecia androgenética con buenos resultados (Olsen EA y cols., 2006).

A pesar de que existe una asociación entre los mecanismos patogénicos de AAG y la HBP son pocos los estudios y con resultados controvertidos que analizan esta relación, por ello dentro de los objetivos de esta Tesis Doctoral que analiza las comorbilidades en pacientes con AAG, se estudia si la alopecia androgenética de inicio precoz se muestra como un marcador precoz de síntomas de HBP.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II.1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Aunque son numerosos los trabajos que durante los últimos años han analizado la relación entre la alopecia androgenética y la afectación cardiovascular, su asociación es controvertida. Investigaciones previas sugieren que los varones jóvenes con alopecia androgenética de inicio precoz presentan con mayor frecuencia enfermedad isquémica cardíaca. Sin embargo no hay estudios importantes que analicen los factores de riesgo cardiovascular ni los mecanismos patogénicos que expliquen la relación entre AAG y enfermedad cardiovascular. Además son muy escasos los trabajos publicados en mujeres con alopecia androgenética.

Partiendo de la base de la gran repercusión que tiene la enfermedad cardiovascular sobre la salud de la población, en términos de morbilidad y la importancia de su prevención primaria creemos importante analizar la relación entre la alopecia androgenética en hombres y mujeres con los factores de riesgo cardiovascular así como el estudio de los posibles mecanismos patogénicos.

En segundo lugar los mecanismos fisiopatogénicos que comparten la alopecia androgenética masculina y la hiperplasia benigna de próstata nos sugieren que pueda existir una asociación entre ambos procesos. Escasos trabajos durante los últimos años han analizado esta relación con complejos diseños y no exentos de sesgos. El estudio de una posible asociación entre la AAG y la enfermedad prostática en nuestra población de varones en la edad media, sería de gran interés, puesto que permitiría iniciar medidas terapéuticas adecuadas para evitar

problemas mayores asociados con el crecimiento prostático y una importante alteración de la calidad de vida futura.

Se analizarán los factores de riesgo que se puedan incorporar fácilmente en la consulta diaria del médico de medicina familiar y dermatólogo y sobre los que se puedan ejercer medidas de prevención primaria, por ello los resultados de este trabajo no serán solo aplicables en el campo de la Dermatología, sino también en el ámbito de la Medicina Familiar y Comunitaria y la Urología. La alopecia androgenética tiene un diagnóstico sencillo que no requiere en muchos casos la actuación del dermatólogo y podría comportarse como un marcador fácilmente identificable por especialistas en medicina familiar, dermatólogos y urólogos de enfermedad cardiovascular o prostática.

II.2. OBJETIVOS GENERALES

El objetivo principal del trabajo es conocer si existe una asociación entre la alopecia androgenética de inicio precoz y factores de riesgo cardiovascular en hombres y mujeres y estudiar los mecanismos fisiopatogénicos implicados en esta relación. Además se analizará si la AAG masculina se comporta como un marcador precoz de hiperplasia benigna de próstata en varones de edad media.

II.3. OBJETIVOS CONCRETOS

1-Conocer la prevalencia del síndrome metabólico según los criterios de la ATP-III en pacientes con alopecia androgenética y su comparación con el grupo control.

2-Conocer la prevalencia del daño arterial, el grado de arterioesclerosis carotidea (placa de ateroma, grosor íntima media y flujo carotideo), mediante realización de ecografía doppler carotidea en los pacientes con alopecia androgenética y realizar una comparación con el grupo control.

3-Analizar la frecuencia de hiperplasia benigna de próstata (medida por ecografía transrectal y flujometría urinaria) en pacientes con AAG de inicio precoz respecto al grupo control de edad y sexo similar.

II.4. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1-Análisis de otros factores de riesgo cardiovascular que no se incluyen dentro de los criterios de síndrome metabólico (perfil lipídico completo, diabetes, tabaquismo, alcoholismo...)

2-Análisis de laboratorio de parámetros de fase aguda (PCR, VSG, fibrinógeno, Dímero D) y su relación con la presencia de AAG, síndrome metabólico y lesiones ateroscleróticas.

3-Análisis hormonal y marcadores tumorales como la testosterona, proteína transportadora de hormonas esteroideas (SHBG), PSA, aldosterona e insulina implicadas en la patogenia de la alopecia androgenética y la enfermedad cardiovascular y prostática.

4-Valorar la sintomatología urinaria precoz y las alteraciones sexuales mediante la realización de cuestionarios validados internacionalmente como el IPSS (*International Prostate Symptom Score*) y el IIEF (*International index of Erectile Function*)

II.5. SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes diagnosticados de alopecia androgenética en el Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario San Cecilio, durante el período comprendido desde Noviembre de 2007 a Mayo de 2010, así como pacientes del servicio de Dermatología atendidos por otras patologías y voluntarios sanos (trabajadores del hospital) que constituirán el grupo control y que voluntariamente aceptaron participar en el estudio. Se seleccionaron al azar los días y las consultas en las que se recogerían los datos de los pacientes durante este período. El área de influencia es la del hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada.

II.6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO PROPUESTO

El conocimiento del grado de afectación cardiovascular en los pacientes con alopecia androgenética, nos permitirá poner en marcha medidas de prevención primaria, dirigidas a corregir dichos factores de riesgo, conseguir una mejora de su calidad de vida y una reducción importante de esta patología que causa gran morbimortalidad, además de realizar diagnóstico precoz de enfermedad cardiovascular. Teniendo en cuenta la prevalencia tan elevada de pacientes con alopecia androgenética en la población pueden ser muchos los sujetos que se beneficien de la prevención primaria.

De la misma forma el análisis de la prevalencia de patología prostática en los pacientes con AAG permitirá la realización de un *screening* precoz en este grupo de sujetos para detectar aquellos en riesgo e iniciar un tratamiento preventivo

para retrasar el desarrollo de HBP. Los resultados obtenidos pueden ser reproducibles y extrapolables de la población de estudio a la población diana.

II.7. PROBLEMAS ÉTICOS

A todos los individuos del estudio se les entregó antes de la entrevista la información sobre los aspectos más relevantes del mismo, incluyendo objetivos, propósito, riesgos y beneficios de su realización. La información aportada fue también comunicada verbalmente, quedando recogida su aceptación en el consentimiento informado confeccionado para tal efecto.

La realización del trabajo de investigación no conlleva riesgo físico, salvo el derivado de las exploraciones complementarias incluidas en el estudio: ecografías carotideas, transrectales, extracciones sanguíneas. Se les explicó a los pacientes las características de estas pruebas, su utilización habitual en la práctica clínica diaria, las posibles complicaciones y beneficios de su realización. Para mantener la confidencialidad sobre la información aportada por el paciente, todos los cuestionarios fueron integrados al resto de sus historias clínicas de las consultas de dermatología.

Los resultados obtenidos de la investigación pueden ser de gran utilidad para ofrecer un mejor consejo sobre cómo tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular y prostática en estos pacientes.

III. PUBLICACIONES

III. PUBLICACIONES

A continuación se exponen los artículos publicados en revistas de Dermatología con elevado factor de impacto, en los que recogen los aspectos más destacados de los resultados de esta Tesis Doctoral.

El **primer** trabajo analizado y publicado en la revista *Actas Dermosifiliográficas*, recoge el estudio piloto realizado inicialmente y que fue el resultado del trabajo para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados. En él analizamos el riesgo cardiovascular de pacientes varones con alopecia androgenética centrándose en dos aspectos fundamentales: la presencia de síndrome metabólico y ateromatosis carotidea entendida como la presencia de placa de ateroma. Los resultados de este trabajo inicial fueron tan interesantes que nos permitieron seguir profundizando en esta línea de investigación. Se amplió el tamaño muestral, se incluyó en el estudio un grupo de pacientes mujeres con alopecia androgenética y se buscaron nuevos mecanismos fisiopatogénicos que explicaran la relación entre la alopecia androgenética y la enfermedad cardiovascular. Este trabajo recibió el Primer Premio del Colegio Oficial de Médicos de la Provincia de Granada y el Premio de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

El **segundo** trabajo que se presenta es uno de los ejes centrales de esta Tesis Doctoral, publicado en el *Journal of the American Academy of Dermatology* (FI: 4,10). En él realizamos un análisis comparativo del riesgo cardiovascular en hombres y mujeres con alopecia androgenética y postulamos algunas de las teorías que podrían explicar el incremento de factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes. Además analizamos de forma exhaustiva la prevalencia de síndrome metabólico y ateromatosis carotidea en hombres y mujeres con alopecia

androgenética. Este trabajo recibió el Primer Premio de la Academia Española de Dermatología y Venereología “Juan de Azúa” en Junio de 2009.

Uno de los puntos clave de este proyecto fue el análisis de la hipertensión en los pacientes con alopecia. En el **tercer** estudio publicado, en el *British Journal of Dermatology* (FI:4,26) pudimos comprobar cómo los pacientes varones con AAG presentaban valores medios de tensión arterial superiores al grupo control y lo más interesante es que ésto se asociaba a unos niveles superiores de aldosterona en sangre. La presencia de estos niveles elevados de aldosterona sería un nexo de unión entre la hipertensión y la alopecia androgenética. Es conocido que el hiperaldosteronismo es una causa de hipertensión arterial y que la presencia de valores discretamente superiores a los considerados normales indican un mayor riesgo de padecer hipertensión arterial en el futuro. Además, recientemente se ha demostrado que la aldosterona, interactuando con receptores mineralcorticoideos del cuero cabelludo, podría contribuir a la progresión de la alopecia androgenética. El **cuarto** trabajo publicado también en el *British Journal of Dermatology* (FI:4,26) algunos meses después refleja un análisis similar en mujeres al publicado previamente en varones. Confirmamos los resultados anteriores en un grupo de mujeres con alopecia androgenética que presentaron valores más elevados de tensión arterial sistólica y diastólica con unos interesantes estudios de correlación. Estos trabajos recibieron un accésit del Premio Miguel Armijo de la Academia Nacional de Dermatología y Venereología en Mayo 2010.

Otro de los aspectos que nos preocupaba era la intolerancia hidrocabonada /diabetes mellitus y su relación con la alopecia androgenética. En el **quinto** estudio publicado en el *Journal of the American Academy of Dermatology* (FI:4,10) analizamos el riesgo de intolerancia hidrocabonada y diabetes mellitus en los pacientes con alopecia androgenética. El primer aspecto interesante es que en

tanto los hombres como las mujeres con AAG presentan una mayor intolerancia hidrocarbonada y un mayor riesgo de diabetes. Pero lo más relevante de esta publicación es su asociación con la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Estudios previos han puesto de manifiesto que los niveles bajos de SHBG son un predictor futuro para el desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2 y nosotros pudimos demostrar en los pacientes con AAG una asociación entre los niveles elevados de glucemia y los niveles más bajos de SHBG, siendo por tanto un importante nexo de unión.

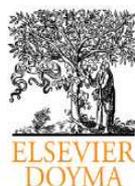
En los trabajos **sexto y séptimo** publicado en las revistas *Acta Dermatovenereologica* (FI:3,01) e *International Journal of Dermatology* (FI:1,17) realizamos un análisis completo de los valores lipídicos en hombres y mujeres con alopecia androgenética. Incluimos algunos índices con gran relevancia actual como el cociente LDL/HDL y el cociente colesterol total/HDL que parece tener incluso más importancia que el anterior. La contribución de valores lipídicos elevados al incremento de aterosclerosis carotidea en estos pacientes es clara, puesto que los niveles altos de colesterol y triglicéridos participan, junto con otros mecanismos, en el desarrollo de la placa de ateroma.

El trabajo que se presenta en **octavo** lugar se ha publicado en *The Journal of the American Academy of Dermatology* (FI:4,10) y versa sobre el segundo gran objetivo de esta Tesis Doctoral que es el de analizar la prevalencia de hiperplasia benigna de próstata en varones de edad media con alopecia androgenética. En él analizamos de forma detallada los estudios sobre la medida de volumen prostático por ecografía transrectal y los flujos urinarios máximos mediante flujometría urinaria, además de los test realizados para detectar precozmente la sintomatología urinaria con unos resultados muy interesantes. Este trabajo recibió el Premio de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental en 2010 y el Primer Premio del Congreso de la Academia Americana de Dermatología

celebrado en Miami en Marzo de 2010 y fue seleccionado como uno de los diez mejores trabajos del Congreso de la Academia Americana de Urología celebrado en San Francisco en Junio de 2010.

Por último en el **anexo de resultados** presentamos algunos datos en forma de tablas y gráficas que aún no han sido publicados, así como algunos análisis estadísticos complejos de tipo multivariante que no aparecen en los estudios referidos previamente.

Actas Dermosifiliogr. 2010;101(3):248–256



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Alopecia androgénica masculina y factores de riesgo cardiovascular: estudio de casos y controles [☆]

S. Arias-Santiago^{a,*}, M.T. Gutiérrez-Salmerón^a, L. Castellote-Caballero^b,
A. Buendía-Eisman^c y R. Naranjo-Sintes^a

^aServicio de Dermatología, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España

^bServicio de Radiología, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España

^cDepartamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Granada, España

Recibido el 3 de septiembre de 2009; aceptado el 15 de octubre de 2009

PALABRAS CLAVE

Alopecia androgénica masculina;
Síndrome metabólico;
Placa de ateroma carotídea;
Grosor íntima-media;
Insulina;
Aldosterona

Resumen

Introducción y objetivos: La relación entre la alopecia androgénica (AAG) y la enfermedad cardiovascular ha sido objeto de estudio por parte de algunos autores en las últimas décadas, y se han obtenido diferentes resultados en los distintos estudios epidemiológicos. El objetivo de este trabajo es conocer la prevalencia del síndrome metabólico y de la arteriosclerosis carotídea en los pacientes con AAG de inicio precoz.

Pacientes y métodos: Se han estudiado 70 pacientes varones, 35 diagnosticados de AAG de inicio precoz (antes de los 35 años) y 35 controles atendidos por otras enfermedades dermatológicas. En ambos grupos se estudiaron los criterios de síndrome metabólico que propone la ATP-III (obesidad, trigliceridemia, cHDL, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y glucemia), la presencia de placa de ateroma y el grosor íntima-media carotídeo mediante ecografía Doppler. También se analizaron otros factores de riesgo cardiovascular, un estudio hormonal y de reactantes de fase aguda.

Resultados: El 57,1% de los pacientes con AAG cumple criterios de síndrome metabólico frente al 14,3% del grupo control ($p < 0,0001$). El 34% de los pacientes con AAG presentó placa de ateroma frente al 8,6% de los controles ($p = 0,018$). Los valores de obesidad abdominal, presión arterial sistólica, trigliceridemia y glucemia analizados de forma independiente fueron estadísticamente superiores en el grupo de pacientes con AAG. Los niveles de testosterona y de la proteína transportadora de hormonas esteroideas fueron similares en ambos grupos; sin embargo, los niveles de insulina y aldosterona resultaron ser mayores en el grupo de pacientes con AAG ($p < 0,05$).

[☆] Premio Juan de Azúa 2009.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salvadorarias@hotmail.es (S. Arias-Santiago).

KEYWORDS

Male androgenetic alopecia;
 Metabolic syndrome;
 Carotid atheromatous plaque;
 Intima-media thickness;
 Insulin;
 Aldosterone

Conclusiones: La elevada frecuencia con la que se presenta el síndrome metabólico y la ateromatosis carotídea en los pacientes con AAG hace necesario un cribado cardiovascular para detectar precozmente a aquellos individuos en riesgo e iniciar tratamiento preventivo antes de que se establezca la enfermedad cardiovascular.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Male androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors: A case-control study**Abstract**

Background and objectives: The relationship between androgenetic alopecia and cardiovascular disease has been studied by some authors in the past, although the results of epidemiological studies have been variable. The objective of this study was to determine the prevalence of metabolic syndrome and carotid arteriosclerosis in patients with early-onset androgenetic alopecia.

Patients and methods: Seventy men were studied, 35 with diagnosis of early-onset (before 35 years of age) androgenetic alopecia and 35 control subjects who consulted for other skin conditions. In both groups, the criteria for metabolic syndrome according to the Adult Treatment Panel-III were studied (obesity, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, systolic and diastolic blood pressure, and blood glucose), presence of atheromatous plaques, and carotid intima-media thickness using Doppler ultrasonography. Other cardiovascular risk factors, hormones, and acute-phase reactants were also analyzed.

Results: Criteria for metabolic syndrome were met by 57.1% of the patients with androgenetic alopecia compared to 14.3% of the controls ($P < 0.001$). Thirty-four percent of the patients with androgenetic alopecia had atheromatous plaques compared to 8.6% of the controls ($P = .018$). In an independent correlation analysis, abdominal obesity, systolic blood pressure, triglycerides, and blood glucose levels were significantly greater among patients with androgenetic alopecia. Testosterone and sex hormone binding globulin levels were similar in the 2 groups whereas insulin and aldosterone levels were higher in patients with androgenetic alopecia ($P < .05$).

Conclusions: The high frequency of metabolic syndrome and carotid atheromatous plaques in patients with androgenetic alopecia suggests cardiovascular screening should be done to enable early detection of individuals at risk and initiation of preventive treatment before cardiovascular disease becomes established.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La alopecia androgénica (AAG) masculina es la forma más prevalente de alopecia y está determinada por 2 factores fundamentales: la herencia y la acción periférica de los andrógenos. La relación entre la AAG y la afectación cardiovascular ha sido objeto de estudio por parte de algunos autores en las últimas décadas, y se han obtenido diferentes resultados en los distintos estudios epidemiológicos. En algunos casos se encuentra un incremento del riesgo cardiovascular^{1,2}, sobre todo en la alopecia de inicio precoz, que no se confirma en otros trabajos³. Lesko et al⁴, en un estudio de casos y controles, indican que la alopecia del vértex está asociada con el infarto de miocardio, y Lotufo et al⁵ muestran una asociación entre la gravedad de la alopecia y la enfermedad arterial coronaria. La mayoría de estos estudios considera el riesgo de infarto de miocardio o la mortalidad por causas cardíacas, sin analizar factores de riesgo cardiovascular de forma independiente.

Considerando la gran repercusión que tiene la enfermedad cardiovascular sobre la salud de la población en términos de morbimortalidad, y la importancia de la prevención primaria, creemos importante analizar la relación entre la AAG masculina y la enfermedad cardiovascular.

Planteamos, para esto, un estudio de casos y controles para conocer la prevalencia de síndrome metabólico siguiendo los criterios de la pauta Adult Treatment Panel III (ATP-III)⁶ y de ateromatosis carotídea (placa de ateroma y grosor intima-media [GIM]) en pacientes varones con AAG.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio de casos y controles que incluye a 70 pacientes varones, 35 de ellos con AAG masculina y 35 controles, todos ellos diagnosticados en el Servicio de Dermatología del Hospital San Cecilio (Granada) en los días y las consultas seleccionadas al azar para tal efecto. El diagnóstico de AAG se basó en hallazgos clínicos, como alopecia de inicio precoz, disminución del diámetro y la densidad del pelo en la zona frontal o el vértex con mayor densidad sobre la zona occipital y presencia de cabellos miniaturizados y con diferente diámetro por dermoscopia. Los criterios de inclusión establecidos fueron edad entre los 35–55 años, AAG de inicio precoz (antes de los 35 años), grado de Ebling superior o igual a III y aceptación del paciente para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron otros tipos de alopecia, tratamiento

hormonal sustitutivo con testosterona o corticoides, presencia de hiperaldosteronismo, psoriasis, linfomas cutáneos u otros cánceres, excepto el cáncer cutáneo no melanoma, y el rechazo del paciente para participar en el trabajo. Los criterios de inclusión para los controles fueron edad entre 35–55 años y aceptación para participar en el estudio. Los criterios de exclusión para los controles fueron los mismos descritos anteriormente para los casos, y la presencia de AAG.

Se recogieron los siguientes datos: edad, antecedentes familiares de AAG, tratamientos que realiza o había realizado para la alopecia, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (antes de los 55 años en el varón y antes de los 65 años en la mujer), antecedentes personales de enfermedad cardiovascular y consumo de fármacos (antidiabéticos orales, hipolipidemiantes y antihipertensivos). Se determinó el peso y la talla para confeccionar el índice de masa corporal (IMC, en kg/m²), el grado de alopecia según la escala de Ebling, el perímetro abdominal y la presión arterial, que se tomó en 2 mediciones en un intervalo de 10 min y se consideró el valor medio.

Los niveles séricos de glucemia basal, triglicéridos, cHDL, LDL y total, testosterona, proteína transportadora de hormonas esteroideas (SHBG), aldosterona, insulina, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno y dímero D (DD) se determinaron entre las 8.00 y las 9.00 a. m. tras un período de 10 h de ayuno. Las ecografías de carótidas se realizaron con un equipo Acuson Antares (Siemens®); se utilizó un transductor de 10–5 MHz con programa de troncos supraaórticos y se estudió la presencia de placas de ateroma (se consideró como tal un GIM superior a 1,5 mm) y el GIM en las carótidas comunes, el bulbo carotídeo y las carótidas internas; se consideró el valor medio para cada lado, derecho e izquierdo, tras 5 mediciones. Mediante el sistema Doppler se estudiaron las anomalías en los flujos carotídeos.

Para el análisis de las diferencias cualitativas entre las variables de estudio se utilizaron las tablas de contingencia con el estadístico de χ^2 (Ji cuadrado) de

Pearson, y la prueba exacta de Fisher cuando no se cumplieron las condiciones para aplicar la prueba anterior. En el caso de las variables cuantitativas se realizó un estudio de comparación de medias mediante la t de Student, previo análisis de la condición de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk y la prueba de Levene para el estudio de las variancias. La correlación entre variables se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson y las técnicas de regresión exponencial. Los valores de $p \leq 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0 para el análisis de los datos.

Resultados

Datos generales

Se estudiaron 35 pacientes varones caucásicos con AAG masculina (el 31,4% con grado III de Ebling, el 45,7% con grado IV y el 22,9% con grado V). El grupo control estaba formado por 35 pacientes varones con otras enfermedades dermatológicas comunes. La edad media de ambos grupos fue muy similar: 43 años (desviación estándar [DE] de 8,8) para el grupo control y 45,71 años (DE de 10,6) en el grupo de pacientes con AAG ($p = 0,25$). El tiempo medio de evolución de la alopecia fue de 18,03 años (DE de 8,1). El 85,7% de los pacientes con AAG presentaba antecedentes familiares de alopecia frente al 17,1% de los controles ($p < 0,0001$; *odds ratio* [OR]: 29; intervalo de confianza [IC] del 95%: 7,9–105,5). En cuanto al tratamiento para la alopecia, el 14,3% aplicaba minoxidil al 5% y sólo el 2,9% tomaba finasterida 1 mg. No se observaron diferencias significativas en los valores de presión arterial entre los pacientes que utilizaban minoxidil. Los valores medios del peso, la talla, el IMC, el consumo de fármacos (antihipertensivos, antidiabéticos, hipolipidemiantes), los antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular, el sedentarismo y el tabaquismo se recogen en la tabla 1. La prueba de comparación de medias para

Tabla 1 Valores medios del peso, la talla, el índice de masa corporal, así como el consumo de fármacos (antihipertensivos, antidiabéticos, hipolipidemiantes), antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular, sedentarismo y tabaquismo en el grupo de pacientes con alopecia androgénica y controles

	Pacientes (AAG)	Grupo control	Valor p
Peso, kg, media (DE)	82,06 (13,8)	83 (11,6)	0,25
IMC, kg/m ² , media (DE)	27,41 (3,6)	27,15 (3,6)	0,76
Talla (DE), cm	172,7 (8,4)	174,9 (8,2)	0,27
Antihipertensivos, %	17,1	11,4	0,24
Antidiabéticos orales, %	8,5	2,8	0,60
Hipolipidemiantes, %	0	0	–
Antecedentes personales coronarios, %	0	0	–
<i>Antecedentes familiares de patología cardíaca (%)</i>			
Paternos	11,4	5,7	0,21 (OR: 2,6;
Maternos	8,5	2,8	IC del 95%: 0,7–9,7)
Ambos	5,7	2,8	
Sedentarismo (%)	48,5	40	0,63
Tabaquismo (%)	28,5	25,7	0,88

AAG: alopecia androgénica; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*.

muestras cuantitativas (t de Student) o la Ji cuadrado de Pearson para las cualitativas no mostró diferencias estadísticamente significativas, y se asumió, por tanto, que ambos grupos son similares en la distribución de todos estos parámetros.

Síndrome metabólico

La prevalencia de síndrome metabólico se estableció siguiendo los criterios de la ATP-III⁶ (tabla 2). El 57,1% de los pacientes con AAG cumplía 3 o más de los criterios de síndrome metabólico frente al 14,3% del grupo control ($p < 0,0001$; OR: 8; IC del 95%: 2,5–24,6%). En la tabla 3 se analizan las diferencias entre varones con AAG y el grupo control en todos los parámetros que comprenden el síndrome metabólico. Se realizó la t de Student para igualdad de medias y se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, presión arterial sistólica y glucemia basal. Sin embargo, la media de los valores de la presión arterial diastólica y del cHDL fueron semejantes en ambos grupos ($p > 0,05$). No se observaron diferencias significativas en los valores medios de cLDL (120,6 frente a 107 mg/dl; $p = 0,096$) ni en el colesterol total (198,7 frente a 184,2 mg/dl; $p = 0,1$) para pacientes

con AAG y controles, respectivamente. Todas las variables del síndrome metabólico fueron independientes de la edad, el peso, la talla y el tiempo de evolución de la alopecia, salvo la obesidad abdominal, que se correlacionó positivamente con el peso ($r = 0,75$; $p < 0,0001$), el tiempo de evolución de la alopecia ($r = 0,24$; $p = 0,037$) y negativamente con el cHDL ($r = -0,31$; $p = 0,007$). La presión arterial sistólica se correlacionó con la obesidad abdominal ($r = 0,36$; $p = 0,02$).

Ateromatosis carotídea y estudio de flujos

El 20% de los pacientes con AAG presentó placa de ateroma carotídea unilateral (fig. 1) y el 14,3% presentó placa de ateroma carotídea de forma bilateral. El 8,6% de los controles tenía placa de ateroma unilateral ($p = 0,018$; OR: 5,5; IC del 95%: 1,4–21,9). Salvo en el 8,5% de los casos, en el que se halló una alteración del flujo sanguíneo (estenosis moderada-grave) y se completó el estudio con angiografía magnética, en el resto, las placas de

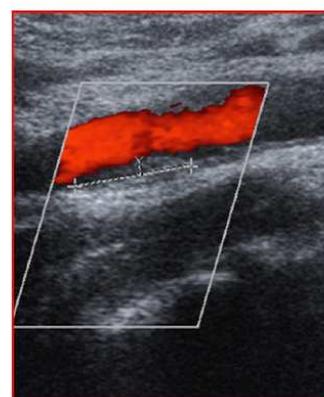


Figura 1 Placa de ateroma carotídea en un paciente con alopecia androgénica.

Tabla 2 Criterios de la ATP-III de síndrome metabólico para varones

Obesidad abdominal	> 102 cm
Trigliceridemia	> 150 mg/dl
Presión arterial sistólica	> 130 mmHg o tratamiento
Presión arterial diastólica	> 85 mmHg
cHDL	< 40 mg/dl
Glucemia	> 110 mg/dl o tratamiento

Deben estar presentes 3 o más de los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico.

ATP-III: adult treatment panel III; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 3 Diferencias entre varones con alopecia androgénica y el grupo control en todos los parámetros que comprenden el síndrome metabólico

	Presencia de AAG	n	Media	DE	Valor p
Obesidad abdominal (cm)	Sí	35	103	8,5	0,039
	No	35	98,6	8,7	
Hipertrigliceridemia (mg/dl)	Sí	35	164,9	106,2	0,05
	No	35	123,4	69,1	
cHDL (mg/dl)	Sí	35	48,1	14	0,49
	No	35	50,6	16,3	
PA sistólica (mmHg)	Sí	35	135,5	16	0,049
	No	35	125,9	23,3	
PA diastólica (mmHg)	Sí	35	83,7	9,3	0,71
	No	35	82,5	15,8	
Glucemia basal (mg/dl)	Sí	35	105,7	42,9	0,04
	No	35	89,8	16,6	

AAG: alopecia androgénica; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; DE: desviación estándar; PA: presión arterial.

ateroma no producían alteración hemodinámica significativa (ausencia de estenosis). En el grupo de pacientes con AAG, el 46,5% de las placas se describió como fibroadiposas (hipercoagulables-hipocoagulables) y las restantes de tipo calcificadas (hipercoagulables). El GIM carotídeo derecho e izquierdo fue estadísticamente superior en pacientes con AAG en relación con el grupo control (0,70 frente a 0,55 mm; $p < 0,001$ para el lado izquierdo y 0,69 frente a 0,60 mm; $p = 0,022$ para el lado derecho). La correlación entre el GIM derecho e izquierdo fue muy elevada ($r = 0,76$; $p < 0,0001$). El 60% de los pacientes con placa de ateroma tenía síndrome metabólico ($p = 0,027$; OR: 3,65; IC del 95%: 1,1–11,9). Los pacientes con placa de ateroma presentaron valores significativamente superiores de obesidad abdominal (104,9 frente a 99,8 cm; $p = 0,04$), hipertrigliceridemia (190,5 frente a 130,8 mg/dl; $p = 0,024$), presión arterial diastólica (89,3 frente a 81,8 mmHg; $p = 0,047$) y glucemia (120 frente a 89,5 mg/dl; $p = 0,001$).

Parámetros de inflamación crónica

Los valores medios de fibrinógeno, DD y VSG fueron significativamente superiores en los pacientes con AAG (tabla 4); sin embargo, no hubo diferencias significativas en los valores medios de PCR. Los pacientes con síndrome metabólico presentaron valores medios significativamente más elevados de fibrinógeno (347 frente a 301,2 mg/dl;

$p = 0,042$) y de VSG (12,6 frente a 7,2 mm/h; $p = 0,03$) y los pacientes con placa de ateroma presentaron valores significativamente superiores de DD (159,5 frente a 104,8 ng/ml; $p = 0,043$) y de VSG (13,9 frente a 6,4 mm/h; $p = 0,027$). Los valores medios de DD se correlacionaron positivamente con la obesidad abdominal ($r = 0,27$; $p = 0,022$) y las cifras de VSG se correlacionaron positivamente con la hipertrigliceridemia ($r = 0,46$; $p < 0,0001$).

Estudio hormonal

Los niveles medios de insulina y aldosterona fueron significativamente más elevados en los pacientes con AAG (tabla 5). Sin embargo, no se encontraron diferencias en las cifras medias de testosterona ni SHBG. Los valores medios de insulina fueron significativamente superiores en los pacientes con síndrome metabólico (12,3 frente a 9 μ U/ml; $p = 0,020$) y el resto de los parámetros hormonales no mostró diferencias entre estos grupos. El grupo de pacientes con placa de ateroma presentó también niveles superiores de insulina basal (13,3 frente a 8,9 μ U/ml; $p = 0,007$), sin diferencias en relación con los restantes parámetros. La insulina se correlacionó de forma positiva con los valores de glucemia ($r = 0,54$; $p < 0,0001$). Los sujetos con AAG e hipertensos presentaron valores superiores de aldosterona respecto al grupo de alopecicos sin hipertensión. Sin

Tabla 4 Estudio comparativo en el grupo de pacientes con alopecia androgénica y el grupo control de parámetros de fase aguda

	Presencia de AAG	n	Media	DE	Valor p
PCR, mg/dl	Sí	35	0,39	0,57	0,83
	No	35	0,36	0,65	
Fibrinógeno, mg/dl	Sí	35	337,74	61,3	0,037
	No	35	290,51	116,2	
DD, ng/ml	Sí	35	157,2	108,3	0,046
	No	35	109,4	87,4	
VSG, mm/h	Sí	35	13,5	14,2	0,05
	No	35	8,3	6,4	

AAG: alopecia androgénica; DD: dímero D; DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 5 Estudio comparativo en el grupo de pacientes con alopecia androgénica y el grupo control de parámetros hormonales

	Presencia de AAG	n	Media	DE	Valor p
Testosterona, ng/ml	Sí	35	5,25	1,8	0,16
	No	35	4,69	1,5	
Aldosterona, pg/ml	Sí	35	199,24	110,8	0,041
	No	35	152,28	74,4	
Insulina, μ U/ml	Sí	35	11,7	6,5	0,004
	No	35	7,9	3,8	
SHBG, nmol/l	Sí	35	29,5	34,3	0,97
	No	35	29,3	21,7	

AAG: alopecia androgénica; DE: desviación estándar; SHBG: proteína transportadora de hormonas esteroideas.

embargo, los valores de aldosterona en el grupo de sujetos sin AAG fueron similares, independientemente de la presión arterial, y más bajos que en el grupo de pacientes con AAG.

Discusión

Los resultados de este estudio confirman la relación de la AAG masculina con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular incluidos en los criterios de síndrome metabólico y un incremento de la aterosclerosis carotídea.

La asociación entre la AAG y la enfermedad cardiovascular fue sugerida inicialmente por Cotton et al¹ en 1972. Desde entonces se han realizado numerosos estudios epidemiológicos para corroborar esta relación, con diferentes resultados. La mayoría de ellos se han centrado en el análisis de la enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio o mortalidad por causas cardíacas) y en pocos casos se ha estudiado la asociación con factores de riesgo cardiovascular, como criterios de síndrome metabólico o presencia de placa de ateroma carotídea.

Los 2 grupos estudiados fueron muy homogéneos en cuanto a la distribución de datos antropométricos, como el peso, la talla o el IMC; otros factores de confusión como el tabaquismo, el sedentarismo, los antecedentes personales o familiares de enfermedad cardíaca y el consumo de fármacos también se distribuyeron de forma similar en los 2 grupos.

Síndrome metabólico

Al comparar la frecuencia de síndrome metabólico en ambos grupos, encontramos diferencias importantes. Más de la mitad de los pacientes con alopecia cumplía 3 o más de los criterios de síndrome metabólico, y se consideraba como criterio imprescindible la presencia de obesidad abdominal siguiendo las últimas recomendaciones de la International Diabetes Federation. En el grupo control sólo se diagnosticó de síndrome metabólico al 14,3% de los sujetos.

La relación entre la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico está bien documentada. Según trabajos recientes, los individuos que cumplen los criterios de la ATP-III tienen entre 2,59 y 3,5 más posibilidades de experimentar un episodio cardiovascular en los próximos 10 años^{7,8}. Además, estos autores defienden que existe una mejor correlación entre los criterios de la ATP-III y la enfermedad cardiovascular que con otros criterios de síndrome metabólico que se han definido.

No se han publicado estudios que analicen la prevalencia de síndrome metabólico siguiendo los criterios de la ATP-III en sujetos con AAG. Sin embargo, la prevalencia de síndrome metabólico descrita para la población general varía desde el 11,7%, cifra similar a la de nuestro estudio, al 30% en la población brasileña, con un valor medio en algunos trabajos publicados en España del 20%⁹⁻¹².

En nuestro estudio, la obesidad abdominal ha tenido un valor medio significativamente superior para los sujetos con alopecia; sin embargo, no existen diferencias en ambos grupos en relación con el peso ni con el IMC, lo que indica que en los sujetos con alopecia se produce una redistribución abdominal de la grasa, y se considera un factor importante de riesgo cardiovascular relacionado en muchos

estudios con la resistencia a la insulina. En nuestro estudio, los sujetos con alopecia han presentado valores medios de insulina más elevados, lo que indica una resistencia periférica a la insulina y un intento compensador del páncreas por mantener sus acciones. De igual forma, hemos comprobado que los pacientes con síndrome metabólico tienen hiperinsulinemia (insulina superior a 10 μ U/ml), lo que confirma que la resistencia a la insulina es un elemento clave en la patogenia del síndrome metabólico.

Matilainen et al¹³ establecieron la asociación entre la AAG de inicio precoz y la resistencia a la insulina, pero el mecanismo mediante el que la resistencia a la insulina contribuye a la alopecia no está claro. Es posible que el exceso de insulina circulante provoque una vasoconstricción y un déficit nutricional en los folículos del cuero cabelludo, lo que favorecería el efecto de la dihidrotestosterona (DHT) en la miniaturización folicular. Klemp et al¹⁴ ya habían apuntado que la reducción del flujo sanguíneo en el cuero cabelludo podría estar relacionada con la AAG de inicio precoz. Además, se ha documentado la existencia de una insuficiencia microvascular en áreas de alopecia¹⁵.

Los valores medios de presión arterial sistólica han sido significativamente superiores en el grupo de pacientes con alopecia, sin encontrar diferencias en las cifras de presión arterial diastólica. Probablemente el tratamiento antihipertensivo ligeramente superior en los pacientes con alopecia haya reducido las diferencias de presión arterial diastólica entre ambos grupos.

Recientemente se ha publicado un artículo que analiza la relación entre la AAG y la hipertensión. El 82% de los pacientes con hipertensión (superior a 140/90 mmHg) tenía alopecia, frente al 56% de los normotensos ($p < 0,001$) y confirmaron que tal asociación era independiente de la edad¹⁶. Los autores proponen 2 explicaciones para esta asociación: la primera es que los andrógenos implicados en la patogenia de la AAG se unan a los receptores vasculares y favorezcan el aumento de la presión sanguínea; la segunda es que el hiperaldosteronismo, que subyace a la mayoría de los casos de hipertensión, participe directamente en el desarrollo de la alopecia, sobre la base de un estudio realizado con ratones transgénicos con sobreexpresión cutánea de receptores mineralocorticoides que desarrollaban alopecia¹⁷. Sin embargo, en este estudio no determinaron los valores de aldosterona.

Las cifras de aldosterona en nuestros pacientes alopecicos fueron significativamente superiores al grupo control (199 frente a 152 pg/ml; $p < 0,05$), lo que apoya la hipótesis anterior. No encontramos, sin embargo, diferencias significativas en los valores de testosterona. En estos casos, la utilización de antagonistas de la aldosterona podría tener un doble efecto beneficioso: por un lado, el control de la presión arterial, y, por otro, la detención de la progresión de la alopecia. Los nuevos fármacos antagonistas selectivos de los receptores de aldosterona podrían resultar útiles para el tratamiento de la AAG masculina, y evitar los efectos adversos antiandrogénicos de la espironolactona¹⁸.

Hirso et al¹⁹ también encuentran cifras tensionales más elevadas en pacientes con AAG en relación con el grupo control (el 65 frente al 45%), así como una mayor frecuencia de diabetes y de hiperinsulinemia. Sin embargo, este mismo autor, en un trabajo publicado en 2007², no halla diferencias

estadísticamente significativas para los niveles de presión arterial sistólica o diastólica en pacientes menores de 35 años.

Los valores medios de cHDL, aunque algo menores en el caso de los pacientes con alopecia, resultaron bastante similares. Sus niveles plasmáticos están muy relacionados con el ejercicio físico; las tasas tan elevadas de sedentarismo que encontramos en ambos grupos justifican los bajos valores de cHDL y la ausencia de diferencias. Sin embargo, los valores medios de triglicéridos son más altos en los alopécicos si los comparamos con los del grupo control (164 frente a 123 mg/dl; $p < 0,05$). Matilainen et al²⁰ obtienen resultados similares en su estudio cuando comparan la trigliceridemia en varones alopécicos revascularizados por enfermedad cardíaca con un grupo control. Sharrett et al²¹ estudiaron estos 2 parámetros (cHDL y triglicéridos) en la población general y afirman que la asociación con presencia de placa de ateroma no era muy importante, pero, sin embargo, se asociaban fuertemente con la enfermedad coronaria; así, mostraban que los valores elevados de triglicéridos y los niveles bajos de cHDL se relacionaban con la transición de ateroma a aterotrombosis y que, por tanto, el control de estos 2 factores de riesgo cardiovascular es fundamental en pacientes con enfermedad subclínica.

Los valores de glucemia resultaron estar significativamente más elevados en el grupo de alopécicos en relación con el grupo control (105 frente a 89 mg/dl; $p = 0,04$). El 19% de los sujetos con alopecia presentaba valores de glucemia basal alterada; sin embargo, en el grupo control todos los individuos tenían glucemias inferiores a 110 mg/dl. Hirsso et al² destacan una frecuencia de diabetes del 21% en los sujetos con AAG y de un 12% en el grupo control. La hiperglucemia en sujetos con valores de insulina más elevados se justifica por la resistencia periférica a la acción de la insulina.

Ateromatosis carotídea y estudio de flujos

El segundo aspecto importante analizado en este trabajo es la presencia de placa de ateroma carotídea, estudiada mediante ecografía Doppler. Se asume en muchos estudios que la patogenia es similar para la aterosclerosis coronaria y cardíaca y que, por tanto, la presencia de placa de ateroma carotídea predice también el daño coronario²¹. El 34% de los pacientes con AAG presentaba placas de ateroma y en 3 de ellos había alteraciones hemodinámicas con alteración del flujo carotídeo. Por el contrario, solamente el 8,6% de los pacientes del grupo control presentó placa de ateroma de forma unilateral. Además, el GIM carotídeo es superior en los pacientes con AAG.

La mayoría de los trabajos que versan sobre el tema no estudia la presencia de ateromatosis carotídea como factor predisponente de enfermedad cardiovascular, sino que analiza directamente los episodios cardiovasculares, generalmente del tipo infarto de miocardio, con un denominador común: solo analizar a los sujetos que han sobrevivido a la enfermedad coronaria, con lo que se pierden los datos de los pacientes que fallecen y no tienen en cuenta a los individuos asintomáticos con enfermedad coronaria.

Shahar et al²² publican un nuevo trabajo sobre calvicie e infarto de miocardio. A pesar de que establecen una OR de 1,43 (IC del 95%: 1,05–1,86) para el grupo de pacientes con alopecia moderada en la zona del vértex, concluyen que el patrón masculino de alopecia no es un factor de riesgo importante para el infarto de miocardio o la aterosclerosis asintomática. Realizan un análisis muy interesante de medición del GIM en los sujetos sin enfermedad cardiovascular y comparan los resultados según el grado de alopecia, pero no encuentran diferencias estadísticamente significativas en el GIM según el grado de alopecia, a pesar de estudiar a un número importante de pacientes. Sin embargo, no analizan si la presencia de placa de ateroma difiere en ambos grupos, y hay que tener en cuenta que para algunos autores ésta se correlaciona mejor con el infarto de miocardio que el GIM²³. Sin embargo, Dogramaci et al²⁴ encuentran una asociación entre la AAG grave y un mayor GIM carotídeo, pero tampoco analizan la prevalencia de placa de ateroma.

No se han publicado trabajos previos que analicen la prevalencia de placa de ateroma en pacientes con AAG. El estudio de Junyent et al²⁵ analiza la frecuencia de placa de ateroma en la población general, en la que se observan cifras similares a las de nuestro grupo control para edades similares. Nuestro trabajo estudia la prevalencia de placa de ateroma y el GIM en pacientes con AAG; la placa de ateroma es un parámetro más fácil de medir que el GIM y muy útil para valorar el riesgo cardiovascular global de nuestros pacientes. Es una técnica no invasiva, fiable, reproducible y con bajo coste, y, por todo esto, es la técnica de elección para la detección de la aterosclerosis subclínica, lo que permite una estratificación más allá de los factores de riesgo comunes.

Parámetros de inflamación crónica

Se midieron, además, algunos reactantes de fase aguda en ambos grupos, como el DD, el fibrinógeno, la VSG y la PCR, con valores medios significativamente superiores para todos ellos salvo para la PCR en el grupo de pacientes con alopecia. Los pacientes con síndrome metabólico presentaron valores superiores de fibrinógeno y VSG ($p < 0,05$). También fue estadísticamente significativa la asociación de la VSG y el DD con la presencia de placa de ateroma. Sin embargo, Hirsso et al² describieron un incremento de la PCR ultrasensible en pacientes menores de 35 años con alopecia moderada o grave a medida que aumentaba el índice cintura-cadera.

Se ha comprobado que la inflamación crónica desempeña un importante papel en la presencia de resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y la enfermedad cardiovascular²⁶. Esta situación proinflamatoria que subyace a la AAG y que se manifiesta con la presencia de valores medios de reactantes de fase aguda más elevados, podría favorecer el incremento de citoquinas proinflamatorias encontradas en la pared arterial y en el folículo piloso. La microinflamación que se encuentra en el folículo piloso y que puede estar relacionada con la patogenia de la alopecia podría ser una manifestación local de una inflamación sistémica, que se relaciona con la mayor frecuencia de síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular en sujetos con alopecia².

Estudio hormonal

En relación con el estudio hormonal realizado a nuestros pacientes, no encontramos diferencias significativas en los niveles de testosterona y SHBG en ninguno de los grupos, resultado esperable porque los sujetos con AAG no tienen niveles más elevados de testosterona, sino una mayor sensibilidad periférica a los andrógenos. La testosterona se transforma en DHT por la acción de la 5-alfa-reductasa, actúa a nivel del folículo piloso y provoca la miniaturización de éste.

Además, se ha descrito la presencia de la enzima 5-alfa-reductasa en la capa muscular de los vasos sanguíneos y el corazón²⁷, de forma que la testosterona se convierte en DHT por la acción de esta enzima, y estimula la síntesis de la musculatura lisa de los vasos. Se podría explicar, por tanto, la relación existente entre la AAG y la presencia de placa de ateroma por una mayor sensibilidad de los andrógenos tanto en el cuero cabelludo como en la musculatura vascular, lo que favorece en un caso la miniaturización folicular y, en otro, la presencia de placa de ateroma.

Mecanismos patogénicos que explican el incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con alopecia androgénica

1. La hiperinsulinemia producida por un incremento de la resistencia a su acción periférica se ha considerado para explicar la relación entre la AAG y la afectación cardiovascular. Los niveles elevados de insulina constituyen el eje central del síndrome metabólico, y favorecen la intolerancia hidrogenada y la obesidad abdominal de tipo central. Además, se ha demostrado que la insulina favorece la vasoconstricción y el déficit nutricional en los folículos del cuero cabelludo, e incrementa el efecto de la DHT en la miniaturización folicular. En nuestro estudio hemos hallado cifras de insulina más elevadas en los pacientes con síndrome metabólico, resultado claramente esperable; además, los valores de esta hormona fueron significativamente más altos en el grupo de sujetos con alopecia, lo que apoya esta teoría.
2. Se ha demostrado que la sobreexpresión de receptores mineralocorticoides en ratones transgénicos y su estimulación provoca alopecia. La asociación entre la hipertensión arterial y la presencia de AAG que se ha documentado en algunos estudios se podría explicar de esta forma. Se esgrime un hiperaldosteronismo como causa de la hipertensión esencial, de forma que la aldosterona estimularía estos receptores cutáneos, lo que favorecería la progresión de la alopecia. En nuestro estudio hemos encontrado niveles más elevados de aldosterona en los pacientes con AAG, y esta diferencia es estadísticamente significativa. Además, en nuestro estudio observamos que los valores de aldosterona son superiores exclusivamente en el grupo de pacientes hipertensos con alopecia, con valores de aldosterona inferiores en los sujetos hipertensos no alopécicos.
3. La AAG se produce por una mayor sensibilidad periférica a los andrógenos, de forma que la testosterona libre se transforma por acción de la 5-alfa-reductasa en DHT, y

favorece la miniaturización folicular. De la misma forma, se ha determinado la presencia de la enzima 5-alfarredutasa en los vasos sanguíneos y el corazón, junto con la existencia de receptores de DHT, implicados en la proliferación de la musculatura lisa de los vasos, fenómeno clave en la arteriosclerosis, junto con el depósito lipídico. Uno de los mecanismos para explicar el incremento de la prevalencia de la placa de ateroma encontrado en nuestros pacientes con AAG sería el incremento de la sensibilidad a los andrógenos tanto a nivel del cuero cabelludo, lo que favorece la miniaturización folicular, como a nivel vascular, lo que promueve el desarrollo de placas de ateroma.

4. Se puede recurrir a la genética para explicar la relación alopecia-enfermedad cardiovascular, y subrayar el papel tan importante que tienen los antecedentes familiares en el desarrollo de la alopecia, de igual forma que la enfermedad cardiovascular tiene un importante componente hereditario. En nuestro estudio hemos encontrado una relación muy significativa entre la presencia de AAG y los antecedentes familiares de ésta. Los antecedentes familiares de enfermedad cardíaca han sido también superiores en el grupo de pacientes con alopecia (OR: 2,6; IC del 95%: 0,7-9,7).
5. La presencia de parámetros de inflamación crónica, más elevados en pacientes con AAG, ha servido para explicar la relación con la enfermedad cardiovascular. Esta posible situación proinflamatoria que subyace a la AAG, y que se manifiesta con la presencia de valores medios de reactantes de fase aguda más elevados en sujetos alopécicos, podría favorecer el incremento de citoquinas proinflamatorias encontradas en la pared arterial y en el folículo piloso. Nosotros hemos encontrado valores más elevados de DD, VSG y fibrinógeno en los pacientes con AAG en relación con el grupo control, lo que apoya, por tanto, esta explicación.

El incremento del tamaño muestral permitiría analizar cómo se comportan estos factores de riesgo cardiovascular en función del grado de AAG según la escala de Ebling. Además, sería interesante estudiar estos mismos parámetros en mujeres con AAG y realizar un análisis comparativo con los varones. A pesar de que los estudios de casos y controles pueden incurrir en sesgos de selección, en el presente trabajo la distribución de todos los factores de confusión fue homogénea en ambos grupos.

En cualquier caso, se ha establecido una relación entre la AAG y los factores de riesgo cardiovascular incluidos en los criterios de síndrome metabólico y ateromatosis carotídea que puede explicarse por diferentes mecanismos; no son excluyentes, sino complementarios. Pensamos que la realización por parte del dermatólogo de un cribado cardiovascular en los pacientes que presentan AAG puede ser útil para detectar a aquellos individuos en riesgo e iniciar tratamiento preventivo antes del desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A las Dras. Fernández Pugnaire y Burkhardt Pérez por su gran ayuda en el trabajo de campo.

Bibliografía

- Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, Evans DW. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J*. 1972;34:458-64.
- Hirso P, Rajala U, Hiltunen L, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Näyhä S. Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology*. 2007;214:125-9.
- Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Male pattern baldness is not associated with established cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Sci*. 2001;100:401-4.
- Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA*. 1993;269:998-1003.
- Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, Hennekens CH, Manson JE. Male pattern baldness and coronary heart disease: The Physician's Health Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:165-77.
- Adult Treatment Panel III. Executive Summary on the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: Results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:511-6.
- Choi KM, Kim SM, Kim YE, Choi DS, Baik SH, Lee J. International Diabetes Federation. Prevalence and cardiovascular disease risk of the metabolic syndrome using National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions in the Korean population. *Metabolism*. 2007;56:552-8.
- Lameira D, Lejeune S, Mourad JJ. Metabolic syndrome: Epidemiology and its risks. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135:5249-53.
- Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:1143-52.
- Martínez Candela J, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gallardo Martín A, López Yepes ML. Capacidad predictiva de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico sobre la resistencia a la insulina y el riesgo coronario. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:601-6.
- Calbo Mayo JM, Terrance de Juan I, Fernández Jiménez P, Rodríguez Martín MJ, Martínez Díaz V, Santisteban López Y, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la provincia de Albacete. *Rev Clin Esp*. 2007;207:64-8.
- Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet*. 2000;356:1165-6.
- Klemp P, Peters K, Hansted B. Subcutaneous blood flow in early male pattern baldness. *J Invest Dermatol*. 1989;92:725-6.
- Goldman BE, Fisher DM, Ringler SL. Transcutaneous PO2 of the scalp in male pattern baldness: A new piece to the puzzle. *Plast Reconstr Surg*. 1996;97:1109-16.
- Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V. Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol*. 2007;17:220-2.
- Sainte Marie Y, Toulon A, Paus R, Maubec E, Cherfa A, Grossin M, et al. Targeted skin overexpression of the mineralocorticoid receptor in mice causes epidermal atrophy, premature skin barrier formation, eye abnormalities, and alopecia. *Am J Pathol*. 2007;171:846-60.
- Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Naranjo-Sintes R. Elevated aldosterone levels in patients with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*. 2009;161:1196-8.
- Hirso P, Laakso M, Matilainen V, Hiltunen L, Rajala U, Jokelainen J, et al. Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health*. 2006;14:78-81.
- Matilainen VA, Mäkinen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: A population-based, case-control study. *J Cardiovasc Risk*. 2001;8:147-51.
- Sharrett AR, Sorlie PD, Chambless LE, Folsom AR, Hutchinson RG, Heiss G, et al. Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 1999;149:843-52.
- Shahar E, Heiss G, Rosamond WD, Szklo M. Baldness and myocardial infarction in men: The atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 2008;167:676-83.
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: A 6-year follow-up study of 6,226 persons: The Tromsø Study. *Stroke*. 2007;38:2873-80.
- Dogramaci AC, Balci DD, Balci A, Karazincir S, Savas N, Topaloglu C, et al. Is androgenetic alopecia a risk for atherosclerosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:673-7.
- Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, et al. Ecografía carotídea en la evaluación de la aterosclerosis preclínica. Distribución de valores de grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin*. 2005;125:770-4.
- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-8.
- Fujimoto R, Morimoto I, Morita E, Sugimoto H, Ito Y, Eto S. Androgen receptors, 5alpha-reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994;50:169-74.

ORIGINAL ARTICLE

Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: A comparative study

Salvador Arias-Santiago, MD,^a María Teresa Gutiérrez-Salmerón, PhD,^a Luisa Castellote-Caballero, MD,^b Agustín Buendía-Eisman, PhD,^a and Ramón Naranjo-Sintes, PhD^a
Granada, Spain

Background: Numerous studies in recent decades have associated male androgenetic alopecia (AGA) with the risk of cardiovascular disease. However, only 3 studies have addressed this association in female patients. Most studies considered the risk of myocardial infarction or mortality as a result of heart disease, without analyzing cardiovascular risk factors.

Objectives: The objectives of this study were to analyze the presence of cardiovascular risk factors included in the Adult Treatment Panel-III criteria for metabolic syndrome, the prevalence of carotid atheromatosis, hormonal (aldosterone, insulin, testosterone, and sex hormone-binding globulin) factors, and acute phase reactant (C-reactive protein, fibrinogen, D-dimers, erythrocyte sedimentation rate) variables in male and female patients with AGA and in a control group, and to analyze differences among the groups.

Methods: This case-control study included 154 participants, 77 with early-onset AGA (40 male and 37 female) and 77 healthy control subjects (40 male and 37 female) from the dermatology department at a university hospital in Granada, Spain.

Results: Metabolic syndrome was diagnosed in 60% of male patients with AGA (odds ratio [OR] = 10.5, 95% confidence interval [CI] 3.3-32.5), 48.6% of female patients with AGA (OR = 10.73, 95% CI 2.7-41.2), 12.5% of male control subjects, and 8.1% of female control subjects ($P < .0001$). Atheromatous plaques were observed in 32.5% of male patients with AGA (OR = 5.93, 95% CI 1.5-22.9) versus 7.5% of male control subjects ($P = .005$) and 27% of female patients with AGA (OR = 4.19, 95% CI 1.05-16.7) versus 8.1% of female control subjects ($P = .032$). Aldosterone and insulin levels were significantly higher in the male and female patients with AGA versus their respective control subjects. Mean values of fibrinogen were significantly higher in male patients with AGA, whereas values of fibrogen, C-reactive protein, and D-dimers were significantly higher in female patients with AGA versus their respective control subjects.

Limitations: The study of a wider sample of patients with AGA would confirm these findings and allow a detailed analysis of the above factors as a function of the degree of alopecia or between menopausal and premenopausal women.

Conclusion: The determination of metabolic syndrome and ultrasound study of the carotid arteries may be useful screening methods to detect risk of developing cardiovascular disease in male and female patients with early-onset AGA and signal a potential opportunity for early preventive treatment. (J Am Acad Dermatol 10.1016/j.jaad.2009.10.018.)

Key words: acute phase reactant; atheroma plaque; cardiovascular risk factors; hormonal study; male and female androgenetic alopecia; metabolic syndrome.

From the Dermatology^a and Radiology^b Units, San Cecilio University Hospital.

Funding sources: None.

Conflicts of interest: None declared.

Accepted for publication October 4, 2009.

Reprint requests: Salvador Arias Santiago, MD, San Cecilio University Hospital, Av Dr. Oloriz 16, Granada, 18012, Spain.
E-mail: salvadorarias@hotmail.es.

Published online July 7, 2010.

0190-9622/\$36.00

© 2009 by the American Academy of Dermatology, Inc.

doi:10.1016/j.jaad.2009.10.018

Over the past few decades, various authors have investigated the relationship between male androgenetic alopecia (AGA) and cardiovascular involvement. Some found an increase in cardiovascular risk,^{1,2} especially in patients with early-onset alopecia. Lesko et al,³ in a case-control study, suggested that baldness on the vertex of the scalp was associated with myocardial infarction in men, and Lotufo et al,⁴ in a large study of physicians, showed an association between severity of baldness and coronary artery disease. However, other studies found no such association.⁵ Only 3 studies examined this relationship in female patients. One⁶ found an association between coronary artery disease and AGA in female patients younger than 55 years. However, a retrospective observational study⁷ of female-to-male transsexual individuals treated with testosterone esters, 38.3% of whom developed AGA, found no differences in risk factors.

Most of the above studies considered the risk of myocardial infarction or cardiac-related mortality but did not analyze cardiovascular risk factors. No data have been published on the prevalence of metabolic syndrome (MS) according to Adult Treatment Panel (ATP)-III⁸ criteria or of carotid atheroma plaque in patients with AGA. Knowledge of the distribution of cardiovascular risk factors in patients with AGA would allow appropriate primary and secondary preventive measures to be applied. The objective of this retrospective case-control study was to analyze the presence of the cardiovascular risk factors included in the ATP-III MS criteria and the prevalence of carotid atheromatosis in male and female patients with AGA in comparison with control subjects.

METHODS

This case-control study included 154 participants, 77 with AGA (40 male and 37 female) and 77 control subjects (40 male and 37 female) with other dermatologic diseases from the dermatology department at a university hospital in Granada, Spain. Data were gathered on randomly selected days in randomly

selected consulting rooms. Diagnosis of AGA was based on family history and clinical findings including: early age of onset (<35 years), pattern of increased hair thinning on frontal/parietal scalp with greater hair density on occipital scalp for male patients, retention of frontal hairline for female patients, the presence of miniaturized hairs, and diversity of hair diameter (by dermatoscopy). Inclusion criteria were: age of 35 to 55 years for men and women; presence of early-onset AGA with Ebling stage III or above for male patients and Ludwig stage II or above for female patients; and signing of informed consent to study participation. Exclusion criteria were: other types of alopecia; receipt of hormone replacement therapy with testosterone; contraceptives or chronic or acute corticoid therapy; presence of hyperaldosteronism; known cause of hyperandrogenism (eg, tumor or polycystic ovary syndrome [PCOS] characterized by the presence of two of the following diagnostic criteria: oligo-anovulation, clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism,

and polycystic ovaries by ultrasound); and cutaneous lymphoma or other cancers except for non-melanoma skin cancer. Inclusion criteria for control subjects were: age of 35 to 55 years for men and women and signing of informed consent to study participation. Exclusion criteria for control subjects were the same as described above and the presence of AGA.

The degree of AGA was determined by application of the Ebling scale (III-V) for male patients and the Ludwig scale (II-III) for female patients. The weight, height, and abdominal circumference of participants were measured, and their body mass index (BMI) (kg/m^2) was calculated. Systolic and diastolic blood pressure (BP) was measured after a 5-minute rest and again 10 minutes later, recording the mean value. Serum aldosterone, testosterone, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol, glycemia, insulin, sex hormone-binding globulin (SHBG), D-dimer, fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate (ESR),

CAPSULE SUMMARY

- We analyzed the presence of cardiovascular risk factors included in the Adult Treatment Panel-III criteria for metabolic syndrome, the prevalence of carotid atheromatosis, and hormonal and acute phase reactant variables in patients with androgenetic alopecia and control subjects.
- We found a higher prevalence of carotid atheromatosis (atheroma plaque) and metabolic syndrome (Adult Treatment Panel-III criteria) in patients with androgenetic alopecia than in control subjects.
- Pathogenic mechanisms that may explain the increased cardiovascular risk in patients with androgenetic alopecia include 5- α reductase, aldosterone, sex hormone-binding globulin, insulin, genetics, and acute phase reactants.

Abbreviations used:

AGA:	androgenetic alopecia
ATP:	Adult Treatment Panel
BMI:	body mass index
BP:	blood pressure
CI:	confidence interval
CRP:	C-reactive protein
DHT:	dihydrotestosterone
HDL-C:	high-density lipoprotein cholesterol
HOMA-IR:	homeostasis model assessment of insulin resistance
MS:	metabolic syndrome
OR:	odds ratio
PCOS:	polycystic ovary syndrome
SHBG:	sex hormone-binding globulin

and C-reactive protein (CRP) levels were studied in samples drawn between 8 and 9 AM after a rest period of 30 minutes or more. Iron, ferritin, transferrin, and thyroid stimulating hormone values were determined to rule out other causes of alopecia. The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index ($\mu\text{U}/\text{mg}$) was calculated (fasting insulin \times fasting glucose/22.5). Data were also gathered on age, sex, personal or family history of cardiovascular disease (<55 years in father and <65 years in mother), family history of AGA, alcoholism (>40 g/d), smoking (>5 cigarettes/d), sedentariness (physical exercise <30 min/d), diet (sodium intake), and drug intake (antihypertensives, diuretics, hypocholesterolemics, oral antidiabetics, and anti-AGA drugs). Prevalence of MS was calculated according to ATP-III criteria; MS was defined by the presence of 3 of the following⁸: abdominal circumference greater than 102 cm in men and greater than 88 cm in women; hypertriglyceridemia greater than 150 mg/dL, HDL-C less than 40 mg/dL in men and less than 50 mg/dL in women, BP greater than 130/85 mm Hg, or glycemia greater than 110 mg/dL.

Participants underwent Doppler ultrasound examination (Acuson Antares equipment, Siemens, Berlin, Germany) using a 5- to 10-MHz transducer with supra-aortic trunk program and recording with M-mode the presence of atheroma plaques (intima-media thickness >1.5 cm) and arterial thickening in common carotids, carotid bulb, and internal and external carotids. The Doppler system was also used to detect carotid flow anomalies.

The student *t* test was applied to compare mean values of quantitative variables, the Shapiro-Wilk test to examine the normality of their distribution, and the Levene test to study the variance. Qualitative variables were analyzed with χ^2 test or, when conditions for this test were not fulfilled, with Fisher exact test. Correlations among variables were studied by using

the Pearson coefficient and exponential regression technique. Differences were considered significant at *P* less than or equal to .05 and nearly significant at *P* less than or equal to .1. Software (SPSS 15.0, SPSS Inc, Chicago, IL) was used for the data analyses.

RESULTS

We studied 40 men and 37 women with AGA, all Caucasian. Among the male patients, 27.5% had stage III, 47.5% stage IV, and 25% stage V AGA on the Ebling scale. Among the female patients, 70.27% had stage II and 29.73% stage III AGA on the Ludwig scale. The mean time with alopecia was 18.45 years in the men and 16.97 in the women (*P* = .42). Mean age, weight, height, BMI, tobacco, and sedentarism are summarized in Table I. No differences in alcohol consumption or diet (sodium intake) were found between groups. The male and female AGA groups did not differ in above parameters, whereas the female group showed a lower height (172.95 vs 161.32 cm, *P* < .0001) and weight (82.85 vs 69.22 kg, *P* < .0001). Minoxidil treatment was being administered to 17.5% of the male group versus 78.37% of the female group (*P* > .001). No significant difference in BP was found between patients under and not under minoxidil treatment. Only 7.5% of the male group were taking 1 mg of finasteride per day. No patient with AGA or control subject had history of myocardial infarction or cerebrovascular disease.

The control group was formed by 40 men and 37 women with other dermatologic diseases and without AGA. No significant differences were found in antihypertensives (22.1% vs 11.6%, *P* = .13), anticholesterolemics (7.14% vs 1.49%, *P* = .21), or oral antidiabetics intake (9.1% vs 2.5%, *P* = .16) between patients with AGA and control subjects, respectively; 83.11% of patients with AGA had a family history of AGA versus 19.45% of the control subjects (*P* < .0001, odds ratio [OR] = 20.34, 95% confidence interval [CI] 8.95-46.23); 16.9% of patients with AGA had a family history of early cardiovascular disease (<55 years in men and <65 years in women) versus 6.5% of the control subjects (*P* = .045, OR = 2.92, 95% CI 1.02-8.30). No significant differences were found in family history of early cardiovascular disease between men and women with AGA (15.0% vs 18.9%, respectively, *P* = .76).

Metabolic syndrome

ATP-III criteria for MS were met by 54.5% of the patients with AGA versus 10.4% of the control subjects (*P* < .0001). The OR for MS was 10.5 (95% CI 3.3-32.5) for the male patients with AGA and 10.73 (95% CI 2.7-41.2) for the female patients with AGA. MS was not significantly more frequent (*P* = .31) in

Table I. Mean (SD) age, weight, height, body mass index, mean time with androgenetic alopecia, tobacco use, and sedentarism in men and women with androgenetic alopecia and their respective control subjects

	Men			Women		
	AGA	No AGA	<i>P</i> value	AGA	No AGA	<i>P</i> value
Weight, kg	82.85 (14.2)	83.08 (11.0)	.93	69.22 (11.8)	65.2 (13.1)	.16
Height, cm	172.95 (8.1)	174.03 (7.9)	.54	161.32 (6.2)	162.62 (6.9)	.39
Age, y	46.3 (8.7)	43.28 (10.3)	.16	48.18 (9.7)	47.38 (6.4)	.67
BMI, kg/m ²	27.62 (3.8)	27.16 (3.5)	.53	26.60 (5.4)	24.65 (4.1)	.084
Mean time with AGA, y	18.45 (7.8)	—	—	16.97 (8.3)	—	—
Tobacco	27.5%	22.5%	.48	13.5%	29.7%	.09
Sedentarism	62.5%	50%	.26	56.8%	67.6%	.33

AGA, Androgenetic alopecia; BMI, body mass index.

Table II. Analysis of the Adult Treatment Panel-III metabolic syndrome criteria (mean, SD) in men and women with androgenetic alopecia and their respective control subjects, and low-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol values

	Men			Women		
	AGA	No AGA	<i>P</i> value	AGA	No AGA	<i>P</i> value
Abdominal perimeter, cm	103.23 (9.2)	97.93 (8.8)	.01	100.03 (8.6)	83.43 (11.5)	.0001
Triglycerides, mg/dL	160.1 (101.7)	138.30 (104.9)	.348	126.54 (87.3)	88.89 (45.2)	.024
HDL-C, mg/dL	48.83 (13.5)	49.73 (15.8)	.785	57.16 (16.1)	67.35 (15.6)	.007
Systolic BP, mm Hg	134.48 (16.2)	124.60 (22.5)	.028	138.38 (15.8)	106.35 (30.0)	.0001
Diastolic BP, mm Hg	84.25 (9.2)	81.03 (15.7)	.267	87.54 (8.3)	67.54 (11.9)	.0001
Glycemia, mg/dL	102.18 (40.5)	89.75 (15.15)	.074	106.97 (55.6)	83.68 (12.1)	.017
LDL-C, mg/dL	122.95 (30.8)	109.93 (35.2)	.083	116.81 (31.4)	98.78 (22.7)	.006
Total cholesterol, mg/dL	200.88 (32.9)	186.62 (39.7)	.085	198.65 (39.2)	181.59 (33.5)	.048

AGA, Androgenetic alopecia; BP, blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

the male patients with AGA (60%) than in the female patients with AGA (48.6%) but was significantly more frequent in the patients with AGA than in the control subjects (60% vs 12.5% for men and 48.5% vs 8.1% for women, $P < .0001$). Significant differences in MS parameters between patients with AGA and control subjects are listed in Table II. Male and female AGA groups did not significantly differ in the presence of any single MS variable with the exception of the HDL-C ($P = .016$), which was higher in the female group. No significant difference was found ($P > .05$) in any MS variable as a function of the degree of alopecia in either male or female groups. Table III presents the percentages of MS according to the degree of alopecia. In the male patients with AGA, MS variables were independent of age, weight, height, and time with AGA. In the female patients with AGA, systolic and diastolic BP, HDL-C, abdominal circumference, and basal glycemia values were independent of age and height; elevated triglycerides were positively associated with age ($r = 0.39$, $P = .017$) and time with AGA was negatively associated with the HDL ($r = -0.39$, $P = .014$). Weight was positively associated with abdominal obesity in both

men and women with AGA ($r = 0.80$, $P < .0001$). The MS criteria most frequently recorded in male and female AGA groups were abdominal obesity and systolic and diastolic hypertension (Table IV).

Carotid atheromatosis

Carotid atheroma plaque was detected in 29.9% of the patients with AGA versus 7.8% of the control subjects ($P = .001$). It was recorded in 32.5% of the male patients with AGA (OR = 5.93, 95% CI 1.5-22.9) versus 7.5% of male control subjects ($P = .005$) and in 27% of female patients with AGA (OR = 4.19, 95% CI 1.05-16.7) versus 8.1% of female control subjects ($P = .032$). There was no significant difference in percentage with plaque between male and female patients with AGA (32.5% vs 27%, $P = .60$). In the group of patients with AGA, 47.4% of the plaques were described as fibroadipose (hyperhypoechoic) and the remainder as calcified (hyperechoic). Carotid blood flow abnormalities were detected in 3 male patients with AGA. Atheroma plaque was found in 28% of the patients with MS (OR = 2.3, 95% CI 1.01-5.26). Patients with atheroma plaque had significantly higher mean abdominal circumference (101.8

Table III. Prevalence of metabolic syndrome and atheroma plaque according to degree of alopecia

Degree of alopecia	Men (Ebling degree)			Women (Ludwig degree)	
	III	IV	V	II	III
MS present	63.6%	57.9%	60%	57.7%	27.3%
Atheroma plaque	27.3%	47.4%	10%	15.4%	54.5%

MS, Metabolic syndrome.

Table IV. Prevalence of metabolic syndrome criteria in men and women with androgenetic alopecia and their respective control subjects

	Men		P value	Women		P value
	AGA	No AGA		AGA	No AGA	
Abdominal perimeter	97.5%	92.5%	.30	86.5%	37.8%	.0001
Triglycerides	47.5%	27.5	.065	27%	8.1%	.032
HDL-C	42.5%	25.0%	.098	40.5%	10.8%	.003
Systolic BP	60%	35%	.025	67.6%	21.6%	.0001
Diastolic BP	52.5%	35%	.11	56.8%	8.1%	.0001
Glycemia	25%	5%	.012	18.9%	5.4%	.075

AGA, Androgenetic alopecia; BP, blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

vs 95.0 cm, $P = .006$), hypertriglyceridemia (155.6 vs 123.1 mg/dL, $P = .085$), systolic BP (133.9 vs 124.8 mm Hg, $P = .078$), diastolic BP (86.7 vs 78.6 mm Hg, $P = .04$), and basal glycemia (110.1 vs 92.3 mg/dL, $P = .017$). The prevalence of atheromatous plaques was not related to Ebling stage in the male group but significantly differed as a function of Ludwig stage in the female group ($P = .038$) (Table III).

Hormonal studies

Significant differences in aldosterone, insulin, HOMA-IR, testosterone, and SHBG values between patients with AGA and control subjects are listed in Table V. Hyperinsulinemia, defined as an insulin level greater than 10.0 $\mu\text{U}/\text{mL}$, was found in male and female patients with AGA. Male and female patients with AGA did not differ in mean values of these hormones with the exception of testosterone, which was much higher in the male patients (5.15 vs 0.39 ng/mL, $P = .0001$). Aldosterone (222.6 vs 171.7 pg/mL, $P = .01$) and insulin (12.45 vs 8.01 $\mu\text{U}/\text{mL}$, $P = .0001$) values were significantly higher and SHBG values significantly lower (24.11 vs 40.42 nmol/L, $P = .006$) in patients with MS versus those without. Patients with atheroma plaque had significantly higher insulin values versus those without (14.33 vs 8.32 $\mu\text{U}/\text{mL}$, $P < .0001$). In patients with AGA, testosterone values were positively correlated with weight ($r = 0.29$, $P = .0001$) and abdominal circumference ($r = 0.26$, $P = .001$) and negatively correlated with age ($r = -0.24$, $P = .03$). In patients with AGA,

aldosterone was positively correlated with systolic and diastolic BP (systolic: $r = 0.18$, $P = .019$; diastolic: $r = 0.14$, $P = .074$). Insulin was positively correlated with abdominal obesity ($r = 0.36$, $P = .0001$), hypertriglyceridemia ($r = 0.27$, $P = .001$), systolic BP ($r = 0.43$, $P = .0001$), diastolic BP ($r = 0.38$, $P = .0001$), and basal glycemia ($r = 0.45$, $P = .0001$). SHBG was negatively associated with testosterone values but significance was not reached ($r = -0.55$, $P = .49$). Patients with AGA and basal glycemia more than 110 mg/dL had significantly lower levels of SHBG (23.8 vs 38.8 nmol/L, $P = .04$).

Acute phase reactants

Table VI shows the mean fibrinogen, D-dimer, erythrocyte sedimentation rate, and CRP values in the study groups. Elevated levels of CRP, fibrinogen, and D-dimer were noted in female patients with AGA. Male and female patients with AGA did not differ in these values with the exception of fibrinogen, which was higher in the female group (375.4 vs 341.1 mg/dL, $P = .043$). Fibrinogen (367.9 vs 308.5 mg/dL, $P = .0001$), D-dimer (152.3 vs 111.6 ng/mL, $P = .01$), erythrocyte sedimentation rate (15.3 vs 9.5 mm/h, $P = .001$), and CRP (0.49 vs 0.30 mg/dL, $P = .016$) values were significantly higher in patients with MS than in those without. Erythrocyte sedimentation rate values were higher in patients with atheroma plaque than in those without (15.9 vs 10.3 mm/h, $P = .01$). Elevated CRP values were positively correlated with abdominal obesity ($r = 0.17$, $P = .029$) and

Table V. Mean (SD) testosterone, insulin, sex hormone–binding globulin, aldosterone, and homeostasis model assessment of insulin resistance in men and women with androgenetic alopecia and their respective control subjects

	Men			Women		
	AGA	No AGA	<i>P</i> value	AGA	No AGA	<i>P</i> value
Testosterone, ng/mL	5.15 (1.7)	4.63 (1.4)	.154	0.399 (0.3)	0.2627 (0.1)	.060
Insulin, μ U/mL	11.35 (6.2)	7.61 (3.7)	.002	12.014 (6.8)	6.841 (5.4)	.001
SHBG, nmol/L	29.43 (32.4)	29.87 (20.3)	.942	28.862 (24.3)	54.586 (42.9)	.002
Aldosterone, pg/mL	198.47 (106.5)	157.09 (78.1)	.05	241.408 (162.0)	157.722 (77.65)	.007
HOMA-IR, μ U/mg	5.82 (7.2)	3.04 (1.5)	.023	6.34 (7.1)	2.62 (2.4)	.005

AGA, Androgenetic alopecia; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; SHBG, sex hormone–binding globulin.

Table VI. Mean (SD) C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer, and erythrocyte sedimentation rate in men and women with androgenetic alopecia and their respective control subjects

	Men			Women		
	AGA	No AGA	<i>P</i> value	AGA	No AGA	<i>P</i> value
CRP, mg/dL	0.366 (0.5)	0.342 (0.6)	.85	0.469 (0.3)	0.285 (0.2)	.009
Fibrinogen, mg/dL	340.15 (77.4)	289.13 (110.2)	.019	375.41 (72.7)	308.81 (78.5)	.0001
D-dimer, ng/mL	129.90 (139.7)	111.15 (82.3)	.46	153.54 (55.4)	105.57 (59.3)	.001
ESR, mm/h	11.0 (12.8)	7.48 (4.1)	.104	15.14 (11.8)	12.43 (9.5)	.284

AGA, Androgenetic alopecia; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

glycemia ($r = 0.20$, $P = .013$). D-dimer was positively correlated with abdominal obesity ($r = 0.27$, $P = .001$) and systolic BP ($r = 0.18$, $P = .024$).

DISCUSSION

The results of this study confirm the association between early-onset AGA and higher cardiovascular risk in both male and female groups. We found a higher prevalence of carotid atheromatosis (atheromatous plaques) and MS (ATP-III criteria) in patients with AGA than in control subjects. The prevalence of these cardiovascular risk factors slightly differs between male and female patients with AGA.

The distribution of the potentially confounding factors of age, weight, height, BMI, tobacco use, sedentarism, diet, and drug intake was homogeneous in the patients with AGA and control subjects. However, there was a significantly higher prevalence of family history of cardiovascular disease in male and female AGA groups than in control subjects.

Metabolic syndrome

We found a higher prevalence of MS in the male and female AGA groups than in their respective control groups. No data have previously been published on the prevalence of MS according to ATP-III criteria⁸ in patients with AGA. Studies have reported MS prevalences of 7.5% to 20% in the general population,⁹⁻¹² within the range observed

in our control subjects (male 12.5%, female 8.1%). The relationship between cardiovascular disease and MS is well documented. Some authors found that individuals who met ATP-III MS criteria had a 2.59-fold greater likelihood (OR = 2.59) of a cardiovascular event in the next 10 years.¹³ In our study, patients with MS had a 2.3-fold higher risk (OR = 2.3) of the presence of atheroma plaque.

Abdominal obesity was recently defined as an essential criterion for the diagnosis of MS. A higher mean circumference was found in the men and women with AGA than in control subjects. However, the patients with AGA showed no differences with control subjects in weight or BMI. This indicates that patients with AGA undergo an abdominal redistribution of fat, which is considered an important cardiovascular risk factor and was associated in our study with higher insulin resistance, a key element in the MS.

Matilainen et al^{14,15} reported an association between early-onset AGA and insulin resistance in male patients, but the mechanism of action has not been elucidated. It is possible that an excess of circulating insulin, the result of greater peripheral resistance, produces a vasoconstriction and nutritional deficit in scalp follicles, favoring the effect of dihydrotestosterone (DHT) on follicular miniaturization.¹⁶ Microvascular insufficiency¹⁷ has been reported at alopecia sites and may be related to this hyperinsulinism.

Mean systolic BP values were higher in male and female patients with AGA than in the control subjects. Hirso et al¹⁸ also found higher BP in male patients with AGA versus control subjects (65% vs 45%), and a study of female patients⁶ with AGA reported a relative risk of 1.69 for hypertension ($P < .02$). Ahouansou et al¹⁹ detected AGA in 82% of hypertensive versus 56% of normotensive men. Two explanations have been proposed for this association: one is that the androgens implicated in AGA bind with mineralocorticoid receptors, favoring BP increase; and the other is that hyperaldosteronism, which underlies most hypertension cases, directly participates in the development of alopecia, which was observed in transgenic mice with skin overexpression of mineralocorticoid receptors.²⁰ In relation to the former hypothesis, the current study found very similar testosterone values between the groups (patients with AGA vs control subjects), therefore the elevated BP values in the patients with AGA would be explained by an increase in peripheral sensitivity to androgens. This study found significantly higher systolic BP values and aldosterone levels in patients with alopecia versus control subjects, therefore these results corroborate the second hypothesis, which is consistent with the development of alopecia in transgenic mice.^{20,21}

Sadighha and Zahed²² recently confirmed that male patients with AGA have elevated triglyceride levels. Similar results were found by Matilainen et al²³ in a study of triglyceridemia in men who had undergone revascularization as a result of heart disease. We found higher triglyceride values and significantly lower HDL values in the female patients with AGA but not in the male patients with AGA. Elevated triglycerides and low HDL levels are related to the transition from atheroma to atherothrombosis.²⁴

In our study, glycemia values were higher in the patients with AGA than in control subjects, and the difference was significant in the female group, related to peripheral insulin resistance. Hirso et al² found that 21% of patients with AGA had diabetes versus 12% of control subjects.

Carotid atheromatosis

We found a higher prevalence of carotid atheromatosis in the male and female patients with AGA than in control subjects. The prevalence of carotid atheromatosis has not previously been studied as a predictor of cardiovascular disease in patients with AGA. Most studies directly analyze cardiovascular events (eg, myocardial infarction), with the potential bias of only considering those who survive heart disease. The presence of the majority of parameters

that constitute MS was positively related to the presence of atheroma plaque.

Mansouri et al⁶ performed coronary catheterization in 106 female patients younger than 55 years with suspicion of heart disease and detected coronary disease in half of them. AGA was present in 29% of the patients with vascular lesions and in 11% of patients without coronary disease (relative risk 1.26, $P = .01$). Shahar et al²⁵ established an OR of 1.43 (95% CI 1.05-1.86) for myocardial infarction in male patients with moderate alopecia in the vertex area, but they only analyzed prevalent cases of coronary disease and did not consider nonsurvivors of cardiovascular events or individuals with asymptomatic coronary disease. They found no differences in intima-media thickness in patients with cardiovascular disease as a function of the degree of alopecia. However, they did not study the presence of atheroma plaque, and some authors found that myocardial infarction was more closely correlated with atheroma plaque than with the intima-media thickness.²⁶ Dogramaci et al²⁷ found a relationship between severe alopecia and greater intima-media thickness but did not study the presence of atheroma plaque.

Hormonal studies

Testosterone levels did not differ between female or male patients with AGA and their respective control subjects. It is known that patients with AGA do not have higher masculine hormone levels but rather a greater peripheral sensitivity to androgens. Testosterone is transformed by the action of 5 α -reductase into DHT, acting on hair follicles and producing their miniaturization, and this mechanism is enhanced in patients with AGA. However, the mean SHBG level was lower in the female AGA group, indicating that these patients have more free testosterone that can exert its action at peripheral level,²⁸ thus affecting cardiovascular risk. Recently, Ding et al²⁹ determined that low circulating levels of SHBG are a strong predictor of the risk of type 2 diabetes in women and men. Patients with AGA in this study with glycemia greater than 110 mg/dL had significantly lower levels of SHBG.

The 5 α -reductase enzyme in the muscle layer of blood vessels and the heart³⁰ converts testosterone into DHT, stimulating synthesis of the smooth muscle of the vessels. The relationship between AGA and atheroma plaque may therefore be explained by a greater action of androgens in scalp and in vascular muscle, favoring follicular miniaturization in one and atheroma plaque in the other.

HOMA-IR should be used as a global insulin resistance test in AGA, considering patients with a HOMA-IR ($\mu\text{U}/\text{mg}$) greater than 3.2 to be insulin

resistant.^{31,32} According to this criterion, male and female patients with AGA in our study were insulin resistant, a key element in the MS. González-González et al³³ also reported positive insulin resistance test in young men (<35 years) with AGA.

Acute phase reactants

Mean CRP, fibrinogen, and D-dimer values were significantly higher in the female patients with AGA versus their control subjects, and these parameters were related to MS and carotid atheromatosis. In men with AGA, fibrinogen values were significantly higher than in control subjects; however, no differences were observed in CRP or D-dimer values. Hirsso et al² reported that ultrasensitive CRP in patients younger than 35 years with moderate or severe alopecia increased with a rise in the weight:hip ratio. Elevated D-dimer levels were recently associated with the presence and severity of coronary disease.³⁴

Chronic inflammation was found to play an important role in the development of insulin resistance, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease.³⁵ The possible proinflammatory situation underlying AGA and shown by higher mean values of acute phase reactants may favor the increase in proinflammatory cytokines found in arterial wall and hair follicle. Hence, the microinflammation found in the hair follicle, which may be implicated in the pathogeny of alopecia, could be the manifestation of a systemic inflammation that is related to the higher frequency of MS and cardiovascular disease in patients with AGA.²

Pathogenic mechanisms explaining the increase in cardiovascular risk

The higher prevalence of carotid atheroma found in this study may be a result of the greater peripheral sensitivity to androgens that is produced in AGA, with transformation of the free testosterone by action of 5 α -reductase into DHT, favoring follicular miniaturization. The 5 α -reductase and DHT receptors are present in blood vessels and heart and are implicated in the proliferation of vessel smooth-muscle cells,³⁰ a key phenomenon in atherosclerosis alongside lipid deposits. One mechanism underlying the higher frequency of atheroma plaque in patients with AGA may be the increase in sensitivity to androgens at both scalp and vascular level, promoting atheroma development.

The association between arterial hypertension and AGA may be a result of the high aldosterone levels found in our patients, which would explain the high BP and were recently demonstrated to favor alopecia by stimulating mineralocorticoid receptors.²⁰

The hyperinsulinemia found in the patients with AGA in this study may explain the relationship between AGA and cardiovascular disease. High insulin levels are the central element of MS, favoring carbohydrate intolerance and central abdominal obesity. It has also been suggested that insulin favors vasoconstriction and nutritional deficit in scalp follicles, enhancing the effect of DHT on follicular miniaturization.^{16,17} Also low circulating levels of SHBG are a strong predictor of the risk of type 2 diabetes²⁹ and are associated with AGA, as we found in patients with AGA in this study.

Some authors attribute the relationship between alopecia and cardiovascular disease to genetic factors. They emphasize the important role of family history in the development of alopecia and the major hereditary component of cardiovascular disease. The current study found a highly significant relationship between the presence of a family history of AGA (83.11% of patients with AGA had a family history of AGA vs 19.45% of the control subjects) and a higher frequency of a family history of early cardiovascular disease in the patients with AGA (16.9% of patients with AGA had a family history of early cardiovascular disease vs 6.5% of the control subjects).

The more frequent presence of chronic inflammation parameters in patients with AGA, as found in this study, has been cited to explain the relationship with cardiovascular disease. The proinflammatory situation that underlies alopecia may increase the presence of proinflammatory cytokines in arterial wall³⁵ and hair follicle.² The microinflammation found in the hair follicle, which may be related to the pathogeny of alopecia, may be a local manifestation of MS and atheroma plaque in patients with alopecia.

The study of a wider sample of patients with AGA would allow a detailed analysis of the above factors as a function of the degree of alopecia or between menopausal and premenopausal women. Although women with PCOS were excluded from the current study, several articles^{36,37} have proved that they present higher risk of MS and AGA as a result of the hyperandrogenism, so it would be interesting to analyze if patients with AGA and PCOS present higher cardiovascular risk factors than patients with AGA without PCOS. Although case-control studies can show a possible selection bias, the distribution of the potentially confounding factors was homogeneous in the two groups. More studies with larger numbers of patients are required to confirm these findings and to analyze the pathogenic mechanisms underlying the increase in cardiovascular risk in patients with AGA.

In conclusion, the results obtained indicate an association between AGA in male or female groups and the cardiovascular risk factors of MS and carotid atheromatosis. Cardiovascular screening by MS criteria assessment and carotid ultrasound in male or female patients with early-onset AGA may be useful to detect individuals at risk and start preventive treatment against the development of cardiovascular disease.

REFERENCES

- Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, Evans DW. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J* 1972;34:458-64.
- Hirso P, Rajala U, Hiltunen L, Jokelainen J, Keinänen-kiukaanniemi S, Näyhä S. Obesity and low-grade inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology* 2007;214:125-9.
- Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA* 1993;269:998-1003.
- Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, Hennekens CH, Manson JE. Male pattern baldness and coronary heart disease: the physician's health study. *Arch Intern Med* 2000;160:165-77.
- Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Male pattern baldness is not associated with established cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Sci (Colch)* 2001;100:401-4.
- Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, Mazinani M. Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatol Online J* 2005;11:2.
- Giltay EJ, Toorians AW, Sarabdjitsingh AR, de Vries NA, Gooren LJ. Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. *J Endocrinol* 2004;180:107-12.
- Adult Treatment Panel III. Executive summary on the third report of the national cholesterol education program (NCEP): expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Lameira D, Lejeune S, Mourad JJ. Metabolic syndrome: epidemiology and its risks. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135(Suppl):S249-53.
- Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:1143-52.
- Martínez Candela J, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gallardo Martín A, López Yepes ML. Predictive capacity of the diagnostic criteria of metabolic syndrome on the insulin-resistance and the coronary risk. *Med Clin (Barc)* 2007;129:601-6.
- Calbo Mayo JM, Terrance de Juan I, Fernández Jiménez P, Rodríguez Martín MJ, Martínez Díaz V, Santisteban López Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the province of Albacete (Spain). *Rev Clin Esp* 2007;207:64-8.
- Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(Suppl):S11-6.
- Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet* 2000;356:1165-6.
- Matilainen V, Laakso M, Hirso P, Koskela P, Rajala U, Keinänen-Kiukaanniemi S. Hair loss, insulin resistance, and heredity in middle-aged women: a population-based study. *J Cardiovasc Risk* 2003;10:227-31.
- Klemp P, Peters K, Hansted B. Subcutaneous blood flow in early male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 1989;92:725-6.
- Goldman BE, Fisher DM, Ringler SL. Transcutaneous PO2 of the scalp in male pattern baldness: a new piece to the puzzle. *Plast Reconstr Surg* 1996;97:1109-16.
- Hirso P, Laakso M, Matilainen V, Hiltunen L, Rajala U, Jokelainen J, et al. Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men: Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health* 2006;14:78-81.
- Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V. Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol* 2007;17:220-2.
- Sainte Marie Y, Toulon A, Paus R, Maubec E, Cherfa A, Grossin M, et al. Targeted skin overexpression of the mineralocorticoid receptor in mice causes epidermal atrophy, premature skin barrier formation, eye abnormalities, and alopecia. *Am J Pathol* 2007;171:846-60.
- Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Naranjo-Sintes R. Elevated aldosterone levels in patients with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2009;161:1196-8.
- Sadighha A, Zahed GM. Evaluation of lipid levels in androgenetic alopecia in comparison with control group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:80-1.
- Matilainen VA, Mäkinen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:147-51.
- Sharrett AR, Sorlie PD, Chambless LE, Folsom AR, Hutchinson RG, Heiss G, et al. Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 1999;149:843-52.
- Shahar E, Heiss G, Rosamond WD, Szklo M. Baldness and myocardial infarction in men: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2008;167:676-83.
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons; the Tromsø study. *Stroke* 2007;38:2873-80.
- Dogramaci AC, Balci DD, Balci A, Karazincir S, Savas N, Topaloglu C, et al. Is androgenetic alopecia a risk for atherosclerosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:673-7.
- Dusková M, Cemáková I, Hill M, Vanková M, Sámalková P, Stárka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Physiol Res* 2004;53:287-94.
- Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361:1152-63.
- Fujimoto R, Morimoto I, Morita E, Sugimoto H, Ito Y, Eto S. Androgen receptors, 5 α -reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50:169-74.
- Ekmekci TR, Ucak S, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol* 2007;17:21-5.
- Reaven G. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- González-González JG, Mancillas-Adame LG, Fernández-Reyes M, Gómez-Flores M, Lavalle-González FJ, Ocampo-

Elevated aldosterone levels in patients with androgenetic alopecia

S. Arias-Santiago, M.T. Gutiérrez-Salmerón, L. Castellote-Caballero and R. Naranjo-Sintes

Dermatology Unit, San Cecilio University Hospital, Av Dr Oloriz 16, Granada 18012, Spain

Summary

Correspondence

Salvador A. Arias Santiago.
E-mail: salvadorarias@hotmail.es

Accepted for publication

25 March 2009

Key words

aldosterone levels, androgenetic alopecia, hypertension

Conflicts of interest

None declared.

DOI 10.1111/j.1365-2133.2009.09293.x

Background There is reported to be an elevated prevalence of hypertension among patients with androgenetic alopecia (AGA), and it has been proposed that both phenomena may be explained by the presence of hyperaldosteronism. However, no data on aldosterone levels in patients with AGA have been published to date.

Objectives The objective of this pilot study was to evaluate aldosterone levels and the presence of hypertension in patients with AGA and in healthy controls.

Methods This case-control study included 40 patients with AGA and 40 healthy controls from the Dermatology Department of San Cecilio Hospital, Granada, Spain.

Results Patients with AGA showed significantly higher systolic blood pressure values (136.23 vs. 124.10 mmHg, $P = 0.01$) and aldosterone levels (197.35 vs. 133.71 pg mL⁻¹, $P = 0.007$) vs. controls.

Conclusion The elevated aldosterone values in these patients may contribute, together with other mechanisms, to the development of AGA and may also explain the higher prevalence of hypertension. Blood pressure screening of patients with AGA will permit earlier diagnosis of an unknown hypertension and initiation of appropriate treatment.

Androgenetic alopecia (AGA) has been shown to be related to an increase in cardiovascular risk by various authors,¹⁻⁶ but the mechanism of this association has not been elucidated. An elevated prevalence of hypertension has been reported among patients with AGA,⁷ and it has been proposed that both phenomena may be explained by the presence of hyperaldosteronism. High aldosterone levels underlie the majority of hypertension cases,⁸ and recent studies revealed the presence on mouse skin of mineralocorticoid receptors which when stimulated produced alopecia.⁹ However, no data on aldosterone levels in patients with AGA have been published to date. The objective of this pilot study was to evaluate aldosterone levels and the presence of hypertension in patients with AGA and in healthy controls.

Materials and methods

This case-control study included 40 patients with androgenetic alopecia and 40 healthy controls from the Dermatology Department of San Cecilio Hospital, Granada, Spain. Data were gathered on randomly selected days in randomly selected consulting rooms. Inclusion criteria were: male, age 35-55 years, presence of early-onset androgenetic alopecia (age <35 years) of Ebling degree III or above, and signing of informed consent to study participation. Exclusion criteria

were: receipt of hormone replacement therapy with testosterone, corticoids for >1 month (chronic corticoid therapy), and presence of hyperaldosteronism with a known cause, cutaneous lymphomas or other cancers except for nonmelanoma skin cancer. Inclusion criteria for the controls were: male (with other dermatological diseases), age 35-55 years and signing of informed consent to study participation. Exclusion criteria were the same as described above and the presence of AGA.

The degree of AGA was determined by the application of Ebling scales (III-V). Blood pressure (BP) was measured after a 5-min rest and again 10 min later, recording the mean value. Serum aldosterone and testosterone levels were measured in samples drawn between 08:00 and 09:00 after a rest period of ≥ 30 min. Data were also gathered on age, weight, body mass index (BMI), smoking and physical exercise. The Student's *t*-test was used to compare mean values of quantitative variables, the Shapiro-Wilk test was applied to examine the normality of their distribution and the Levene test was used to study the variance. $P \leq 0.05$ was considered significant in all analyses.

Results

Forty white male patients with AGA were studied (43% Ebling degree III, 33% degree IV and 25% degree V). The control

group comprised 40 male patients with other dermatological diseases. The mean age was 49 years (SD 9.1) in the patient group and 46 years (SD 8.5) in the control group ($P = 0.1$). The mean time since alopecia onset was 18.6 years. No significant differences between groups (patients and control group, respectively) were found in mean weight (80.6 vs. 80 kg), height (169.5 vs. 1.72 m), BMI (28.1 vs. 26.9 kg m⁻²), testosterone levels (3.85 vs. 3.68 ng mL⁻¹, $P = 0.74$), tobacco or alcohol consumption or sedentarism. More antihypertensives (largely angiotensin-converting enzyme inhibitors) were taken by patients than by controls, but the difference did not reach significance.

Systolic BP values were significantly higher in the AGA group, 136.23 [95% confidence interval (CI) 131.31–141.15] vs. 124.10 mmHg (95% CI 116.80–131.19; $P = 0.01$), but diastolic BP values were not significantly higher vs. controls, 85 (95% CI 82.13–87.86) vs. 81.6 mmHg (95% CI 76.61–86.64; $P = 0.24$). Aldosterone levels were significantly higher in patients vs. controls, 197.35 (95% CI 157.91–236.79) vs. 133.71 pg mL⁻¹ (95% CI 111.21–156.71; $P = 0.007$). A relationship was observed between systolic or diastolic hypertension and higher aldosterone values, but it did not reach significance ($P = 0.1$). Among the patients with AGA, those with hypertension (systolic or diastolic) had higher aldosterone values than those without hypertension. However, no difference in aldosterone levels was found between hypertensive and nonhypertensive controls (Tables 1 and 2).

Table 1 Aldosterone values were significantly higher in the patients with androgenetic alopecia (AGA) with systolic hypertension than in the controls with systolic hypertension

	Systolic blood pressure (mmHg)	Aldosterone, mean (pg mL ⁻¹)
Presence of AGA	No	
	< 130	132.1
	> 130	136.2
Yes	< 130	173.0
	> 130	215.3

Table 2 Aldosterone values were significantly higher in the patients with androgenetic alopecia (AGA) with diastolic hypertension than in the controls with diastolic hypertension

	Diastolic blood pressure (mmHg)	Aldosterone, mean (pg mL ⁻¹)
Presence of AGA	No	
	< 85	135.3
	> 85	131.1
Yes	< 85	172.5
	> 85	222.2

Discussion

This study found significantly higher systolic BP values and aldosterone levels in alopecic vs. nonalopecic individuals. Hirsoo *et al.*¹ reported a higher frequency of hypertension in Finnish male patients with AGA over 63 years old than in controls (61% vs. 45%), and a positive relationship between AGA and elevated BP values was also observed in a female population.¹⁰ Ahouansou *et al.* recently studied 250 men aged 35–65 years and detected alopecia in 82% of hypertensive patients (>140/90 mmHg) vs. 56% of normotensive patients ($P < 0.001$).⁷ Two explanations have been proposed for this association. One is that androgens involved in AGA pathogenesis bind to blood vessel receptors, favouring a BP increase, and the other is that the hyperaldosteronism present in the majority of hypertensive patients directly participates in the development of alopecia. In relation to the former hypothesis, the present study found very similar testosterone values between the groups; therefore the elevated BP values in the patients with AGA could be explained by an increase in peripheral sensitivity to androgens. The second hypothesis is consistent with the development of alopecia in transgenic mice with cutaneous overexpression of mineralocorticoid receptors.⁹ It is also supported by the present finding of higher aldosterone values in hypertensive patients with AGA than in hypertensive controls. Hence, elevated aldosterone values may participate alongside other factors in the development of alopecia, which would explain the higher prevalence of hypertension in patients with AGA.

In the present study, systolic BP values were significantly higher in patients with AGA than in controls, although no significant difference was found in mean diastolic BP values, which may be attributable to the effect of antihypertensive drugs and the small sample size. Given the importance of primary prevention in cardiovascular disease, BP screening in patients with alopecia would be of value to facilitate the early diagnosis of unknown hypertension and the initiation of appropriate therapy. Furthermore, determination of aldosterone values would assist the detection of individuals prone to develop hypertension; recent studies have demonstrated an association between increased aldosterone values, even within physiological ranges, and a higher risk of hypertension.⁸ Lotufo *et al.* found that males with vertex AGA were at greater risk of coronary disease if they were also hypertensive.³

Aldosterone antagonists may exert a dual beneficial effect in hypertensive patients with AGA by controlling BP and preventing progression of the alopecia, especially if taken in the early stages. Spironolactone, which exerts antiandrogenic action, is administered for the treatment of AGA and may be useful for reducing blood aldosterone concentrations, but its chronic use can produce adverse effects in men, including gynaecomastia or impotence. Hence, there is a need for new selective antagonists of aldosterone receptors to treat AGA in hypertensive patients without causing antiandrogenic side-effects.

1198 Aldosterone levels in androgenetic alopecia, S. Arias-Santiago *et al.*

Larger studies are warranted to establish if AGA behaves as a reliable clinical marker of arterial hypertension and hyperaldosteronism.

References

- 1 Hirso P, Laakso M, Matilainen V *et al.* Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health* 2006; **14**:78–81.
- 2 Lescko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA* 1993; **269**:998–1003.
- 3 Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA *et al.* Male pattern baldness and coronary heart disease: the Physician's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; **160**:165–77.
- 4 Herrera CR, D'Agostino RB, Gersunan BB *et al.* Baldness and coronary heart disease rates in men from the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1996; **142**:828–33.
- 5 Ford ES, Freedman DS, Byers T. Baldness and ischemic heart disease in a national sample of men. *Am J Epidemiol* 1996; **143**:651–7.
- 6 Matilainen V, Paavo KM, Sirkka M *et al.* Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. *J Cardiovasc Risk* 2001; **8**:147–51.
- 7 Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V. Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol* 2007; **17**:220–2.
- 8 Vasan RS, Evans JC, Larson MG *et al.* Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; **351**:33–41.
- 9 Sainte Marie Y, Toulon A, Paus R *et al.* Targeted skin overexpression of the mineralocorticoid receptor in mice causes epidermal atrophy, premature skin barrier formation, eye abnormalities, and alopecia. *Am J Pathol* 2007; **171**:846–60.
- 10 Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M *et al.* Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatol Online J* 2005; **11**:2.



Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset androgenetic alopecia

S. Arias-Santiago, M.T. Gutiérrez-Salmerón, A. Buendía-Eisman, M.S. Girón-Prieto and R. Naranjo-Sintes

Department of Dermatology, San Cecilio University Hospital, Av Dr Oloriz 16, Granada 18012, Spain

Summary

Correspondence

Salvador Arias-Santiago.
E-mail: salvadorarias@hotmail.es

Accepted for publication

1 November 2009

Key words

aldosterone levels, cardiovascular risk factors, hypertension, spironolactone, women androgenetic alopecia

Conflicts of interest

None.

DOI 10.1111/j.1365-2133.2009.09588.x

Background Few studies have analysed the relationship between androgenetic alopecia (AGA) in women and cardiovascular disease. There is reported to be an elevated prevalence of hypertension among men with AGA, and it has been proposed that both phenomena may be explained by the presence of hyperaldosteronism. However, no data on blood pressure (BP) and aldosterone levels in women with AGA have been published to date.

Objectives The objective of this study was to evaluate aldosterone levels and the presence of systolic and diastolic hypertension in women with early-onset AGA and in healthy controls.

Patients and methods This case-control study included 40 women with AGA and 40 healthy controls from the Department of Dermatology of San Cecilio Hospital, Granada, Spain.

Results Patients with AGA showed significantly higher systolic BP values (139.43 vs. 107.80 mmHg; $P < 0.0001$), diastolic BP values (87.65 vs. 67.48 mmHg; $P < 0.0001$) and aldosterone levels (249.55 vs. 155.14 pg mL^{-1} ; $P = 0.002$) vs. controls, respectively. A positive correlation between aldosterone levels and systolic and diastolic BP values is described.

Conclusions A higher prevalence of hypertension in women with AGA has been found. The elevated aldosterone values in these patients may contribute, alongside other mechanisms, to the development of AGA and may also explain the higher prevalence of hypertension. BP screening of women with AGA will permit earlier diagnosis of an unsuspected hypertension and initiation of appropriate treatment.

Androgenetic alopecia (AGA) is the most common type of alopecia both in men and in women, but its prevalence and pathogenic mechanisms have been investigated mainly in men. Few studies have analysed the relationship between AGA in women and cardiovascular disease. Mansouri *et al.*¹ support the hypothesis that AGA is associated with coronary artery disease in women under the age of 55 years, according to angiographic studies. Matilainen *et al.*² support the hypothesis that women with some markers of insulin resistance have significantly increased risk for female AGA, but no differences in blood pressure (BP) values were found. However, AGA in men has been related to an increase in cardiovascular risk by various authors,^{3–8} but the mechanism of this association has not been elucidated. Lesko *et al.*,⁴ in a case-control study, suggested that baldness on the vertex of the scalp was associated with myocardial infarction in men, and Lotufo *et al.*,⁵ in one of the largest studies on physicians during an 11-year period, showed an association between the severity of baldness and coronary artery disease. Another study, conducted by Ford *et al.*,⁷ uncovered a correlation between severe baldness and coronary disease

mortality. Recently Ahouansou *et al.*⁹ reported an elevated prevalence of hypertension among men with AGA, and it has been proposed that both phenomena may be explained by the presence of hyperaldosteronism. Thus, high aldosterone levels underlie the majority of hypertension cases,¹⁰ and recent studies revealed the presence on mouse skin of mineralocorticoid receptors whose stimulation produces alopecia.¹¹ However, no data on aldosterone levels in women with AGA have been published to date. The objective of this study was to evaluate aldosterone levels and the presence of hypertension in women with early-onset AGA and in healthy controls.

Patients and methods

This case-control study included 40 women with AGA and 40 healthy controls from the Department of Dermatology, San Cecilio Hospital, Granada, Spain. Data were gathered on randomly selected days in randomly selected consulting rooms. Inclusion criteria were: women, aged 35–55 years, presence of early-onset (age < 35 years) AGA (diagnosis of AGA was based

2 Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset AGA, S. Arias-Santiago *et al.*

on family history and clinical findings such as pattern of increased hair thinning on parietal scalp with retention of frontal hairline and the presence of miniaturized hairs and diversity of hair diameter by demoscopy) with Ludwig degree II or above and signing of informed consent to study participation. Exclusion criteria were: receipt of hormone replacement therapy with testosterone, corticoids, contraceptives, polycystic ovary syndrome, presence of hyperaldosteronism with a known cause, cutaneous lymphomas or other cancers except for nonmelanoma skin cancer. Inclusion criteria for controls were: female with other dermatological diseases, aged 35–55 years and signing of informed consent to study participation. Exclusion criteria were the same as described above and the presence of AGA.

The degree of AGA was determined by application of Ludwig scales (II–III). BP was measured after a 5-min rest and again 10 min later, recording the mean value. Serum aldosterone and testosterone levels were studied in samples drawn between 8 am and 9 am after a rest period of ≥ 30 min. Data were also gathered on age, weight, height, BMI (body mass index), smoking, alcohol consumption, diet (sodium intake), sedentarism, personal or familiar history of cardiovascular disease, antihypertensive or diuretic intake.

Statistical analyses were performed with SPSS software (version 15.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.). Student's *t*-test was used to compare mean values of quantitative variables; the Shapiro–Wilk test was applied to examine the normality of their distribution and the Levene test to study the variance. Correlations among variables were studied by using the Pearson coefficient and exponential regression technique. $P \leq 0.05$ was considered significant in all analyses.

Results

Forty caucasian female patients with AGA were studied (70% Ludwig degree II and 30% degree III). The control group was formed by 40 female patients with other dermatological diseases without AGA. Mean age was 49.2 years (SD 9.4) in the patient group and 47.1 years (SD 6.3) in the control group ($P = 0.26$). Mean time since alopecia onset was 17.05 years. No significant differences between groups (patients and control group, respectively) were found in mean weight (68.4 vs. 64.5 kg; $P = 0.31$), mean height (161.6 vs. 162.9 m; $P = 0.387$), mean testosterone levels (0.38 vs. 0.26 ng mL⁻¹; $P = 0.070$), BMI (26.09 vs. 24.4 kg m⁻²; $P = 0.12$), tobacco or alcohol consumption, diet (sodium intake), sedentarism, personal or familiar history of cardiovascular disease or antihypertensive or diuretic intake (22.5% vs. 12.5%, $P = 0.37$ ACE inhibitors in all patients).

Mean systolic BP values were significantly higher in the AGA patient group: 139.43 [95% confidence interval (CI) 134.41–144.45] vs. 107.80 mmHg (95% CI 98.64–116.96); $P < 0.0001$. Mean diastolic BP values were also significantly higher vs. controls: 87.65 (95% CI 84.99–90.31) vs. 67.48 mmHg (95% CI 63.78–71.18); $P < 0.0001$. Mean aldosterone levels were significantly higher in patients vs. controls: 249.55 (95% CI 195.61–303.49) vs. 155.14 pg mL⁻¹ (95% CI 131.06–

179.22); $P = 0.002$. A positive significant relationship was observed (Fig. 1) between BP and higher aldosterone values in women with AGA ($r = 0.337$; $P = 0.033$ for systolic BP) but it was not observed for diastolic BP ($r = 0.210$; $P = 0.194$, Fig. 2). However, a nonsignificant negative correlation was found in the control group ($r = -0.21$, $P = 0.89$ for systolic BP and $r = -0.12$, $P = 0.43$ for diastolic BP). Aldosterone and systolic or diastolic BP values in women with AGA were independent of age and testosterone values. Higher testosterone levels were found in women with Ludwig degree III (0.69 vs. 0.25 ng mL⁻¹; $P = 0.024$); however, no differences in BP values were observed (139.59 vs. 138.58 mmHg; $P = 0.82$ for systolic BP and 87.71 vs. 87.75 for diastolic BP; $P = 0.96$ for Ludwig degrees II and III, respectively). Among the patients with AGA, those with hypertension (systolic or diastolic) had higher aldosterone levels than those without hypertension. Among the control group, those with hypertension did not have higher aldosterone levels than those without hypertension. Also, women with AGA showed higher aldosterone values whether or not they had hypertension (Tables 1 and 2).

Discussion

This study found significantly higher systolic and diastolic BP values and aldosterone levels in women with early-onset AGA vs. nonalopecic individuals. That male AGA could be a risk factor for cardiovascular disease was first suggested by Cotton *et al.*¹² when they showed an association between the occurrence of coronary artery disease and baldness. Some subsequent studies, almost all conducted in male patients, appeared to support this association. Lesko *et al.*⁴ reported that vertex baldness in men was strongly associated with coronary artery disease risk among men with hypertension (relative risk, RR = 1.79, 95% CI 1.31–2.44). Herrera *et al.*⁶ showed that the amount of and

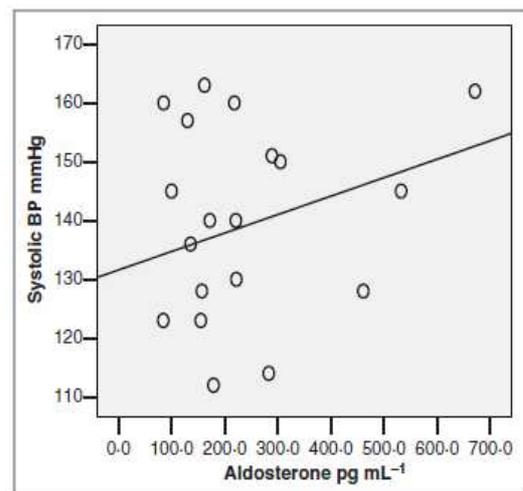


Fig 1. Positive significant relationship between aldosterone levels and systolic blood pressure in women with androgenetic alopecia ($r = 0.337$, $P = 0.033$).

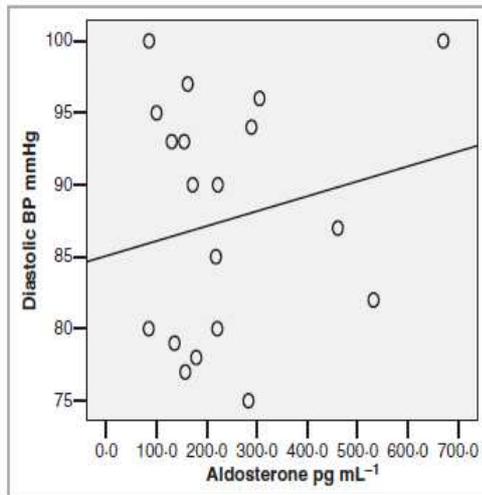


Fig 2. Nonsignificant relationship between aldosterone levels and diastolic blood pressure in women with androgenetic alopecia ($r = 0.210$, $P = 0.194$).

progression of baldness was associated with coronary artery disease occurrence (RR = 2.4, 95% CI 1.3–4.4) and coronary artery disease mortality (RR = 3.8, 95% CI 1.9–7.7). They suggested that rapid male pattern alopecia might be a marker for coronary heart disease.

A positive relationship between AGA and elevated BP values in women was also observed in a female population by Mansouri *et al.*¹ However, Matilainen *et al.*² did not find any differences in BP in women with AGA and controls. Ahouansou *et al.*⁹ recently studied 250 men aged 35–65 years and detected alopecia in 82% of hypertensive patients (> 140/90 mmHg) vs. 56% of normotensive patients ($P < 0.001$). Two explanations have been proposed for this association. One is that androgens involved in AGA pathogenesis bind to blood vessel receptors, favouring a BP increase, and the other is that the hyperaldosteronism present in the majority of hypertensive patients directly participates in the development of alopecia due to the pluri-potential capacity of steroid hormones.

In relation to the first hypothesis, the elevated BP values in the patients with AGA might be explained by an increase in peripheral vascular sensitivity to androgens. Giltay *et al.*,¹³ in a

Table 1 Aldosterone values were significantly higher in the patients with androgenetic alopecia (AGA) with systolic hypertension than in the controls with systolic hypertension

Presence of AGA	Systolic BP (mmHg)	Aldosterone, mean (pg mL ⁻¹)
No	<130	159.18
	>130	138.96
Yes	<130	186.11
	>130	280.09

Table 2 Aldosterone values were significantly higher in the patients with androgenetic alopecia (AGA) with diastolic hypertension than in the controls with diastolic hypertension

Presence of AGA	Diastolic BP (mmHg)	Aldosterone, mean (pg mL ⁻¹)
No	<85	161.53
	>85	76.30
Yes	<85	232.82
	>85	261.91

retrospective, observational study, analysed 81 female-to-male transsexual subjects treated with testosterone esters and 38.3% developed AGA; however, no differences in BP values were found. Also we have not found a positive correlation between systolic or diastolic BP values and testosterone. Higher testosterone levels were found in women with Ludwig degree III AGA but it was not related to higher systolic or diastolic hypertension.

Aldosterone and testosterone are steroid hormones synthesized from cholesterol within the adrenal cortex. Also testosterone is mainly secreted in the testes of males. Aldosterone and corticosterone share the first part of the biosynthetic pathway but the last part is mediated by aldosterone synthase found in the zona glomerulosa. Androgens are synthesized by 17, 20 lyase and 17 β hydroxysteroid dehydrogenase found in the zona reticularis. Each stage is catalysed by a specific enzyme system. A change even a single enzyme may lead to the formation of different types and different rates of hormones. A nonclassical adrenal hyperplasia (NCAH) may be contributing to both excess testosterone and excess aldosterone¹⁴ as a congenital trait. NCAHs are characterized by milder enzyme dysfunction and manifests commonly in adolescence or adulthood and although some patients with NCAH may be asymptomatic, hirsutism, acne, alopecia and hypertension are common findings.¹⁵

Recently we have studied aldosterone levels and BP in male patients with AGA. That study found significantly higher systolic BP values and aldosterone levels in alopecic vs. non-alopecic men; however, no differences in diastolic BP levels were found.¹⁶ These results corroborate the second hypothesis, which is consistent with the development of alopecia in transgenic mice with cutaneous overexpression of mineralocorticoid receptors.¹¹ It is also supported by the present finding of higher aldosterone values in female patients with AGA and hypertension than in hypertensive controls.

The aetiology and pathogenesis of AGA are not yet fully understood. A mutual interaction of genetic factors, androgens and age factors in the origin of AGA has been suggested. The primary cause of female AGA seems to be the same as for male AGA. Although women with AGA usually do not have higher levels of circulating androgens, they have been found to have higher levels of 5- α reductase, more androgen receptors, and lower levels of cytochrome P450 (which converts testosterone to oestrogen¹⁷). Hence, elevated aldosterone values may participate alongside these factors in the develop-

4 Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset AGA, S. Arias-Santiago *et al.*

ment of alopecia,¹¹ which would explain the higher prevalence of hypertension in patients with AGA. Mineralocorticoid receptor overexpression in mouse skin produces delayed alopecia, which is preceded by hair follicle dystrophy and abnormalities of hair follicle cycling.¹¹

In the present study, systolic and diastolic BP values were significantly higher in patients with AGA than in controls. Given the importance of primary prevention in cardiovascular disease, BP screening in patients with alopecia would be of value to facilitate the early diagnosis of occult hypertension and the initiation of appropriate therapy. Furthermore, determination of aldosterone values would assist in the detection of individuals prone to develop hypertension, as recent studies have demonstrated an association between increased aldosterone values, even within physiological ranges, and a higher risk of hypertension.¹⁰ On binding the mineralocorticoid hormone aldosterone, the renal mineralocorticoid receptor activates transcription of several genes that ultimately upregulate renal sodium reabsorption, thus contributing to regulation of extracellular fluid volume and BP. Aldosterone also potentiates the actions of angiotensin II, impairs endothelial function, and reduces vascular compliance. In addition, aldosterone may promote hypertension through central nervous system mechanisms.¹⁰

Aldosterone antagonists have been used for a long time for female AGA and may exert a dual beneficial effect in hypertensive patients with AGA, controlling BP and preventing alopecia progression, especially if taken in early stages. Spironolactone, which exerts antiandrogenic action, is administered for the treatment of AGA and is also useful as a mild potassium-sparing diuretic and antihypertensive to counteract aldosterone action on BP. There may exist a need for new selective aldosterone receptor blockers (analogous to androgen receptor blockers such as flutamide) to treat AGA in hypertensive patients.

A limitation of this study is the sample size. With a larger number of women, differences in mean aldosterone values according to Ludwig degree or between menopausal and premenopausal women could be analysed. In our study, 22.5% of patients with AGA and 12.5% of controls were treated for hypertension, but this difference was not significant and despite this the AGA group showed higher BP levels. Larger studies are warranted to establish whether AGA behaves as a reliable clinical marker of arterial hypertension and hyperaldosteronism in women.

What's already known about this topic?

There is reported to be an elevated prevalence of hypertension among men with androgenetic alopecia, and it has been proposed that both phenomena may be explained by the presence of hyperaldosteronism. However, no data on blood pressure and aldosterone levels in women with androgenetic alopecia have been published to date.

What does this study add?

A higher prevalence of hypertension in women with androgenetic alopecia has been found. The elevated aldosterone values in these patients may contribute, alongside other mechanisms, to the development of androgenetic alopecia and may also explain the higher prevalence of hypertension. Blood pressure screening of women with androgenetic alopecia will permit earlier diagnosis of an unsuspected hypertension and initiation of appropriate treatment.

References

- Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M *et al.* Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatol Online J* 2005; **11**:2.
- Matilainen V, Laakso M, Hirsso P *et al.* Hair loss, insulin resistance, and heredity in middle-aged women. A population-based study. *J Cardiovasc Risk* 2003; **10**:227–31.
- Hirsso P, Laakso M, Matilainen V *et al.* Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health* 2006; **14**:78–81.
- Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA* 1993; **269**:998–1003.
- Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA *et al.* Male pattern baldness and coronary heart disease: the Physician's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; **160**:165–77.
- Herrera CR, D'Agostino RB, Gerstman BB *et al.* Baldness and coronary heart disease rates in men from the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1995; **142**:828–33.
- Ford ES, Freedman DS, Byers T. Baldness and ischemic heart disease in a national sample of men. *Am J Epidemiol* 1996; **143**:651–7.
- Matilainen VA, Mäkinen PK, Keinänen-Kiukkaanniemi SM. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. *J Cardiovasc Risk* 2001; **8**:147–51.
- Ahouanson S, Le Toumelin P, Crickx B *et al.* Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol* 2007; **17**:220–2.
- Vasan RS, Evans JC, Larson MG *et al.* Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; **351**:33–41.
- Sainte Marie Y, Toulon A, Paus R *et al.* Targeted skin overexpression of the mineralocorticoid receptor in mice causes epidermal atrophy, premature skin barrier formation, eye abnormalities, and alopecia. *Am J Pathol* 2007; **171**:846–60.
- Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG *et al.* Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J* 1972; **34**:458–64.
- Giltay EJ, Toorians AW, Sarabdjitsingh AR *et al.* Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. *J Endocrinol* 2004; **180**:107–12.
- Unluhizarci K, Kula M, Dundar M *et al.* The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2009; **27**:1–5. [Epub ahead of print].
- Bernal González C, Fernández Salas C, Martínez S *et al.* Premature androgenetic alopecia in adult male with nonclassic 21-OH deficiency. A novel nonsense CYP21A2 mutation (Y336X) in 2 affected siblings. *Med Clin (Barc)* 2006; **127**:617–21.

© 2009 The Authors

Journal Compilation © 2009 British Association of Dermatologists • British Journal of Dermatology 2009

Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset AGA, S. Arias-Santiago *et al.* 5

- 16 Arias-Santiago S, Gutierrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L *et al.* Elevated aldosterone levels in patients with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2009; **161**:1196–8.
- 17 Drake LA, Dinchart SM, Farmer ER *et al.* Guidelines of care for androgenetic alopecia. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol* 1996; **35** (3 Pt 1):465–9.

© 2009 The Authors

Journal Compilation © 2009 British Association of Dermatologists • *British Journal of Dermatology* 2009

ORIGINAL ARTICLE

Sex hormone–binding globulin and risk of hyperglycemia in patients with androgenetic alopecia

S. Arias-Santiago, M.T. Gutiérrez-Salmerón, A. Buendía-Eisman, M. S. Girón-Prieto, and R. Naranjo-Sintes ^{Q1}
Granada, Spain

Background: Low circulating levels of sex hormone–binding globulin (SHBG) are a strong predictor of the risk of type 2 diabetes. Androgenetic alopecia (AGA) has been related to an increase in cardiovascular risk, but the mechanism of this association has not been elucidated. AGA can be associated with low levels of SHBG and insulin resistance, which could be related to hyperglycemia and type 2 diabetes.

Objective: The objective of this study was to evaluate SHBG and blood glucose levels in men and women with early-onset AGA and control subjects to determine whether low levels of SHBG are associated with hyperglycemia.

Methods: This case-control study included 240 patients consecutively admitted to the outpatient clinic (Dermatology Department of San Cecilio University Hospital, Granada, Spain), 120 with early-onset AGA (60 men and 60 women) and 120 control subjects (60 men and 60 women) with skin diseases other than alopecia.

Results: Of patients with AGA, 39.1% presented with hyperglycemia (>110 mg/dL) versus 12.5% of controls ($P < 0.0001$). AGA patients with hyperglycemia or diabetes presented lower significant levels of SHBG than alopecic patients without hyperglycemia or type 2 diabetes, respectively. Patients with AGA and hyperglycemia presented significantly lower levels of SHBG than controls with hyperglycemia (22.3 vs 39.4 nmol/L for AGA patients and controls, respectively, $P = .004$). No significant differences in SHBG levels were noticed between patients and controls without hyperglycemia. Binary logistic regression showed a strong association between lower SHBG levels and glucose levels greater than 110 mg/dL in patients with AGA even after additional adjustment for sex, abdominal obesity, and free testosterone (odds ratio = 3.35; 95% confidence interval = 1.9-5.7; $P < .001$).

Limitations: The study of a wider sample of AGA patients would confirm these findings and would permit analysis of the pathogenic mechanisms underlying the increase in cardiovascular risk in patients with AGA.

Conclusion: An association between early-onset AGA, hyperglycemia/diabetes, and low levels of SHBG was observed in the current study. Low levels of SHBG could be a marker of insulin resistance and hyperglycemia/diabetes in patients with AGA. (J Am Acad Dermatol 10.1016/j.jaad.2010.05.002.)

Key words: abdominal obesity; androgenetic alopecia; HOMA-IR index; hyperglycemia; insulin levels; SHBG; testosterone; type 2 diabetes.

From the Dermatology Unit, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain.

Funding sources: None.

Conflicts of interest: None declared.

Reprint requests: Dr Salvador A. Arias Santiago, San Cecilio University Hospital, Av Dr. Oloriz 16, Granada, 18012, Spain.

E-mail: salvadorarias@hotmail.es.

Published online ●●●.

0190-9622/\$36.00

© 2010 by the American Academy of Dermatology, Inc.

doi:10.1016/j.jaad.2010.05.002

INTRODUCTION

Sex hormone–binding globulin (SHBG) is a glycoprotein mainly produced by the liver cells that binds to sex and steroid hormones (estradiol, testosterone) to affect the bioavailable fraction and sequester circulating androgens and estrogens from biologic action. Low levels of SHBG are associated with polycystic ovary syndrome or hypothyroidism. Recently Ding et al¹ showed that low circulating levels of SHBG are a strong predictor of the risk of type 2 diabetes. Androgenetic alopecia (AGA) has

been related to an increase in cardiovascular risk (eg, metabolic syndrome, diabetes, hyperlipidemia) by various authors,²⁻⁸ but the mechanism of this association has not been elucidated. AGA can be associated with low levels of SHBG and insulin resistance. The objective of this study was to evaluate SHBG and blood glucose levels in men and women with early-onset AGA and control subjects to determine whether low levels of SHBG are associated with hyperglycemia.

MATERIAL AND METHODS

Study subjects and clinical parameters

This case-control study included 240 patients consecutively admitted to the outpatient clinic (Dermatology Department of San Cecilio University Hospital, Granada, Spain), 120 with early-onset AGA (60 women and 60 men) and 120 control subjects (60 men and 60 women) with skin diseases other than alopecia (mainly nevi, seborrheic keratosis, actinic keratosis, verruca, or basal cell carcinoma). Data were gathered on randomly selected days in randomly selected consulting rooms over a 10-month period by one single examiner. Q2
Diagnosis of AGA was based on clinical findings: pattern of increased hair thinning on frontal/parietal scalp with greater hair density on occipital scalp for males; retention of frontal hairline (in females), the presence of miniaturized hairs and diversity of hair diameter by dermatoscopy. Family history of AGA was also asked. Inclusion criteria for patients with AGA were as follows: men and women 45-60 years of age, presence of early-onset AGA (age <35 years) with degree II on the Ludwig Scale or above for women and degree III or above on the Ebling scale for men and signing of informed consent statements to study participation. Patients with therapy with testosterone, contraceptives, corticoids, hormone replacement therapy, known cause of hyperandrogenism (eg, polycystic ovary syndrome, tumors), hypothyroidism, type 1 diabetes, treatment with insulin or oral antidiabetic medications, and psoriasis were excluded. Inclusion criteria for control subjects were as follows: age 45 to 60 years for men and women and signing of informed consent statements to study participation. Exclusion criteria for control

subjects were the same as described above and the presence of AGA. The source population for cases and control subjects was the same.

Blood glucose, insulin, total testosterone, and SHBG levels were studied in samples drawn between 8 and 9 AM after a 12-hour fasting period; all blood analyses were carried out at one central hospital laboratory.

Free testosterone was calculated by means of Vermeulen's formula.⁹ The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index (given as microunits per milligram) was calculated (fasting insulin \times fasting glucose/22.5). Data were also gathered on age, weight, height, body mass index (BMI; given as kilograms per square meter) and abdominal perimeter (midpoint between the anterior iliac crest and costal margin level, L4-L5), which was measured by one single examiner. The level of glucose greater than 110 mg/dL was chosen for numerical analysis, as this

value is usually considered as a metabolic syndrome criterion.¹⁰ New venous samples were taken in patients with glucose levels greater than 110 mg/dL. Patients with glucose levels greater than 126 mg/dL (at least twice) were diagnosed with Q3
type 2 diabetes mellitus.

CAPSULE SUMMARY

- Low circulating levels of SHBG are a strong predictor of the risk of type 2 diabetes. AGA has been related to an increase in cardiovascular risk, but the mechanism of this association has not been elucidated.
- An association between early-onset AGA in men and women, hyperglycemia/diabetes, and low levels of SHBG was observed in the current study.
- SHBG is an independent predictor of incident hyperglycemia (glucose levels >110 mg/dL) in patients with AGA even after adjusting for abdominal obesity, sex, and testosterone level (OR = 3.35; 95% CI = 1.9-5.7; $P < .001$).

Statistical analyses

The statistical analyses were performed with the SPSS/PC software (SPSS Inc, Chicago, IL; version 15.0 for Windows). The two-sample Student *t* test was used to compare mean values of quantitative variables as the two samples were obtained independently, the Shapiro-Wilk test to examine the normality of their distribution, and the Levene test to study the variance. Qualitative variables were analyzed with the chi-square test. Binary logistic regression models (Wald method), obtaining estimate-adjusted odds ratio (OR) and their 95% confidence interval (CI) were used to measure the association between SHBG and hyperglycemia/diabetes in a multivariate analysis. A *P* value less than or equal to .05 was considered significant in all analyses.

Abbreviations used:

AGA:	androgenetic alopecia
ATP-III:	Adult Treatment Panel III
BMI:	body mass index
CI:	confidence interval
HOMA-IR:	homeostasis model assessment of insulin resistance
OR:	odds ratio
SHBG:	sex hormone-binding globulin

RESULTS

Mean values of age, weight, BMI, abdominal perimeter, insulin, blood glucose, total testosterone and SHBG are listed in Table I. Of patients with AGA, 84.11% had a family history of AGA versus 19.1% of the control subjects ($P < .0001$; OR = 22.41; 95% CI: 11.4-43.7). No significant differences were present in mean values of age, weight, BMI, and total testosterone between patients with AGA and controls. However, patients with AGA presented higher significant free testosterone levels than controls (0.118 vs 0.089 ng/mL, $P = .0007$ for male AGA patients and controls, respectively; 0.0061 vs 0.0041 ng/mL, $P < .0001$ for female AGA patients and controls, respectively). Men and women with AGA presented higher significant abdominal perimeter and blood glucose levels than control subjects. Hyperinsulinemia, defined as an insulin level greater than 10.0 μ U/mL, was found in male and female patients with AGA (68.3% vs 21.6%, $P < .0001$ for patients with AGA and control subjects, respectively). In addition, patients with AGA presented higher significant mean HOMA-IR index than did control subjects (see Table I).

Lower significance levels of SHBG were observed in patients with AGA than in control subjects (28.3 vs 40.1 nmol/L, $P < .0001$). Of patients with AGA, 39.1% presented with hyperglycemia (>110 mg/dL) versus 12.5% of control subjects ($P < .0001$, OR = 4.5, 95%CI: 2.3-8.6). AGA patients with hyperglycemia presented lower significant levels of SHBG than did alopecic patients without hyperglycemia (22.3 vs 34.6 nmol/L, $P = .0016$). Among patients with AGA, 17.5% had diabetes (blood glucose levels higher than 126 mg/dL at least twice) versus 5% of control subjects ($P = .004$, OR = 4, 95% CI: 1.5-10.3). AGA patients with diabetes presented lower significance levels of SHBG than did alopecic patients without diabetes (21.2 vs 35.8 nmol/L, $P = .0061$). None of these patients with diabetes were treated with oral antidiabetic agents or insulin, but 38.1% had been previously diagnosed with carbohydrate intolerance or impaired fasting glucose by their family doctors.

In addition, patients with AGA and hyperglycemia presented significantly lower levels of SHBG than

control subjects with hyperglycemia (Table II). No significant differences in SHBG levels were noticed between patients and controls without hyperglycemia. SHBG levels in patients with AGA and diabetes compared with diabetic controls are presented in Table II.

In patients with AGA, a positive significant correlation between insulin levels and HOMA-IR index was observed ($r = 0.76$; $P < .0001$) and a negative significant correlation between SHBG and insulin levels ($r = -0.32$; $P = .011$), and SHBG and glucose levels ($r = -0.41$; $P < .001$), and between SHBG and HOMA-IR index were noticed ($r = -0.29$; $P = .02$).

Male AGA patients with abdominal circumference greater than 102 cm (this value was chosen according to metabolic syndrome criteria¹⁰) presented higher significant glucose levels and lower significant SHBG values than those without abdominal obesity (106.2 vs 99.7 mg/dL, $P = .005$ and 26.6 vs 29.8 nmol/L, $P = .006$, respectively). Female AGA patients with abdominal circumference greater than 88 cm (according to metabolic syndrome criteria¹⁰) presented higher significant glucose levels and lower nearly significant SHBG values than those without abdominal obesity (105.9 vs 102.9 mg/dL, $P = .05$ and 28.7 vs 26.2 nmol/L, $P = .083$, respectively). However, binary logistic regression showed a strong association between lower SHBG levels and glucose levels greater than 110 mg/dL in patients with AGA even after additional adjustment for sex, abdominal obesity, and free testosterone (OR = 3.35; 95% CI = 1.9-5.7; $P < .001$).

DISCUSSION

The results of this study confirm the association with AGA and hyperglycemia/diabetes and low levels of SHBG. In addition, a negative significant correlation between SHBG and insulin-resistance parameters (insulin levels and HOMA-IR index) was noticed in patients with AGA.

Some clinical studies have associated low circulating levels of sex hormone-binding globulin with impaired glucose control, as SHBG may directly mediate cell-surface signaling implicated in the maintenance of glucose controls.¹¹ In the present study patients with AGA and hyperglycemia or type 2 diabetes showed significantly lower levels of SHBG than alopecic patients without hyperglycemia or type 2 diabetes. The association between lower levels of SHBG and hyperglycemia only occurred in patients with AGA but not in control subjects. Similar SHBG nonsignificant levels in control subjects with hyperglycemia/diabetes and control subjects with normal levels of glucose were observed (see Table II).

Table I. Mean (standard deviation) age, weight, body mass index, abdominal perimeter, insulin, glycemia, SHBG, total testosterone, and HOMA-IR in men and women with AGA and their respective controls*

	Patients		Men		Women		P value
	AGA	No AGA	AGA	No AGA	AGA	No AGA	
Age (y)	55 (8.1)	53.35 (8)	53.8 (8.4)	52.3 (9.2)	56.2 (7.7)	54.4 (6.9)	.18
Weight (kg)	75.45 (11.9)	73.5 (12.2)	80.7 (13.5)	79.7 (12.5)	70.2 (10.3)	67.3 (12.1)	.16
BMI (kg/m ²)	27.66 (4.5)	27.88 (4.2)	27.92 (4.1)	28.06 (3.6)	27.4 (5.2)	27.7 (4.8)	.74
Abdominal perimeter (cm)	101.75 (9.4)	90.7 (9.5)	104.2 (10.1)	96.4 (9.3)	99.3 (8.7)	85.5 (9.6)	<.0001
Insulin (μU/mL)	12 (4.8)	7.65 (5.9)	12.1 (5.4)	8.2 (6.1)	11.9 (4.2)	7.1 (5.7)	.010
Glycemia (mg/dL)	104.35 (25.1)	86.8 (16.8)	103.4 (23)	88.2 (17.3)	105.3 (27.3)	85.4 (16.3)	<.0001
SHBG (nmol/L)	28.35 (20.5)	40.15 (23.1)	27.9 (21.3)	39.2 (24)	28.8 (19.8)	41.1 (22.2)	.0017
Total testosterone (ng/mL)	2.60 (0.9)	2.43 (0.8)	4.9 (1.7)	4.6 (1.5)	.31 (0.2)	0.26 (0.1)	.16
HOMA-IR (μU/mg)	5.56 (7.3)	2.95 (2.4)	5.55 (7.5)	3.21 (2.1)	5.57 (7.1)	2.69 (2.7)	.0044
Hyperglycemia (%)	39.1	12.5	36.6	13.3	41.6	11.6	.0004
Diabetes (%)	17.5	5	15	6.6	20	3.3	.01

AGA, Androgenetic alopecia; BMI, body mass index; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; SHBG, sex hormone-binding globulin.

*P value calculated with t test. Percentage of hyperglycemia and diabetes in men and women with AGA and their respective controls with P values (chi-square test). Differences were considered significant at P less than or equal to .05.

Table II. SHBG levels* (in nanomoles per liter) in patients with AGA and control subjects with either hyperglycemia or diabetes

	Hyperglycemia (>10 mg/dL)		Diabetes (>126 mg/dL)	
	Yes	No	Yes	No
AGA (SHBG)	22.3 (19.2)	34.6 (21)	21.2 (18.9)	35.8 (22.3)
Control (SHBG)	39.4 (21.1)	40.6 (24.9)	39.1 (21.4)	41.1 (24.3)
P value [†]	0.004	0.10	0.05	0.10

*Data expressed as mean value with standard deviation in parentheses.

†P value was calculated with t test. Differences were considered significant at P less than or equal to .05.

Abdominal obesity was recently defined as an essential criterion for the diagnosis of metabolic syndrome.¹⁰ Men and women with AGA in this study presented higher mean abdominal perimeter without differences in weight or height. This indicates that AGA patients undergo an abdominal redistribution of fat, which is associated with higher insulin resistance, a key element in metabolic syndrome.^{8,12} In the present study, AGA patients presented significantly higher insulin levels and HOMA-IR index than control subjects and a positive correlation between abdominal obesity and higher levels of insulin were noticed ($r = 0.30$, $P < .001$). HOMA-IR could be used as a global insulin resistance test in AGA patients,⁸ considering patients with a HOMA-IR greater than 3.2 to be insulin resistant.¹³ González-González et al¹⁴ reported a positive insulin resistance test in young men (<35 years) with AGA. Several polymorphisms in the human sex hormone-binding globulin gene have been found to be associated with lower circulating levels of sex hormone-binding globulin and insulin resistance.¹

Mantilainen, Koskela, and Keinänen-Kiukaanniemi¹² reported an association between early-onset AGA and insulin resistance in males, but the mechanism of action has not been elucidated. It is possible that an excess of circulating insulin, the result of greater peripheral resistance, produces a vasoconstriction and nutritional deficit in scalp follicles, favoring the effect of dihydrotestosterone on follicular miniaturization. Microvascular insufficiency has been reported at alopecia sites and may be related to this hyperinsulinism.

In a previous study we observed higher nearly significant glucose levels in patients with AGA than in control subjects.⁸ Hirsoo et al¹⁵ found that 21% of AGA patients had diabetes versus 12% of control subjects. In the present study, 17.5% of patients with AGA had diabetes versus 5% of the control subjects.

Some authors have suggested that AGA patients present more hyperglycemia or diabetes as a result of latent hyperandrogenism, insulin resistance, and metabolic syndrome, which is more frequent in patient with AGA.^{8,14} Lower levels of SHBG found in patients with AGA may contribute along with other mechanisms to the development of hyperglycemia or diabetes.

In the present study, AGA patients with abdominal obesity (>102 cm for males and 88 cm for females) presented lower significant levels of SHBG and higher significant levels of glucose. However, binary logistic regression showed that the strong association between reduced SHBG levels and hyperglycemia persisted after an additional adjustment for sex, abdominal obesity, and testosterone; therefore reduced SHBG levels are an independent predictor factor of glycemic change in patients with AGA.

SHBG may play an important role in the pathogenesis of type 2 diabetes, by modulating the biologic effects of sex hormones (testosterone and estrogen) on peripheral tissues (muscle, liver, and fat). In addition, SHBG has been shown to have direct cellular antagonistic properties against estrogen,¹⁶ and this could be related to hyperglycemia in patients with AGA.

In this study, patients with AGA presented higher significant levels of free testosterone. Despite some studies¹⁷ suggesting that middle-aged patients with type 2 diabetes usually present lower levels of testosterone, a recent prospective study showed that free testosterone was not associated with type 2 diabetes and that SHBG may contribute to the risk of type 2 diabetes, through non-androgenic mechanisms.¹⁸

Various authors have investigated the relationship between AGA and cardiovascular involvement, such as hypertension^{19,20} or dyslipidaemia.⁸ In addition, hyperglycemia and diabetes can be associated with AGA as we show in this case-control study and may contribute to higher frequency of metabolic syndrome and carotid atheromatosis found in these patients.⁸

Although case-control studies can show a possible selection bias, the distribution of the potentially confounding factors was homogeneous in the two groups. The study of a wider sample of AGA patients would confirm these findings and would permit the analysis of the pathogenic mechanisms underlying the increase in cardiovascular risk in patients with AGA. In addition, with a larger number of premenopausal women, differences in mean glucose and SHBG values could be analyzed between menopausal and premenopausal women; in the present study

the majority of the women were menopausal or perimenopausal.

To conclude, an association between early-onset AGA and hyperglycemia/type 2 diabetes and low levels of SHBG was observed in the current study. Further prospective studies are needed to establish our observation. Low levels of SHBG could be a marker of insulin resistance and diabetes in AGA patients. If this observation is extended and confirmed in additional studies, it may be prudent to follow up patients with AGA and low levels of SHBG for the development of cardiovascular risk factors to permit an earlier diagnosis of an unknown hyperglycemia or diabetes and initiation of appropriate treatment.

REFERENCES

- Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361:1152-63.
- Hirso P, Laakso M, Matilainen V, Hiltunen L, Rajala U, Jokelainen J, et al. Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health* 2006;14:78-81.
- Lescko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA* 1993;269:998-1003.
- Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, Hennekens CH, Manson JE. Male pattern baldness and coronary heart disease: the Physicians Health Study. *Arch Intern Med* 2000;160:165-77.
- Herrera CR, D'Agostino RB, Gerstmann BB, Bosco LA, Belanger AJ. Baldness and coronary heart disease rates in men from Framingham study. *Am J Epidemiol* 1996;142:828-33.
- Ford ES, Freedman DS, Byers T. Baldness and ischemic heart disease in a national sample of men. *Am J Epidemiol* 1996;143: 651-7.
- Matilainen VA, Mäkinen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case control study. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:147-51.
- Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and woman: A comparative study. *J Am Acad Dermatol* 2010. doi:10.1016/j.jaad.2009.10.018. In press.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-72.
- Adult Treatment Panel III. Executive summary on the third report of the national cholesterol education program (NECP): expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, Szklo M, Gapstur S, Kopp P, et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 1289-95.
- Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet* 2000;356:1165-6.
- Ekmekci TR, Ucak S, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol* 2007;17:21-5.

14. González-González JG, Mancillas-Adame LG, Fernández-Reyes M, Gómez-Flores M, Lavallo-González FJ, Ocampo-Candiani J, et al. Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:494-9.
15. Hirso P, Rajala U, Hiltunen L, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Näyhä S. Obesity and low-grade Inflammation among young Finnish men with early-onset alopecia. *Dermatology* 2007;214:125-9.
16. Catalano MG, Frairia R, Boccuzzi G, Fortunati N. Sex hormone-binding globulin antagonizes the anti-apoptotic effect of estradiol in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2005;230:31-7.
17. Hernández-Mijares A, García-Malpartida K, Solá-Izquierdo E, Bañuls C, Rocha M, Gómez-Martínez MJ, et al. Testosterone levels in males with type 2 diabetes and their relationship with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease. *J Sex Med* 2010;7:1954-64. Epub 2010 Feb 25.
18. Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:503-9.
19. Arias-Santiago S, Gutierrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Naranjo-Sintes R. Elevated aldosterone levels in patients with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2009;161:1196-8.
20. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmeron MT, Buendía-Eisman A, Girón-Pireto MS, Naranjo-Sintes R, et al. Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2010;162:786-9. Epub 2009 Nov 10.

UNCORRECTED PROOF

Acta Derm Venereol 2010; 90: 485–487

INVESTIGATIVE REPORT

A Comparative Study of Dyslipidaemia in Men and Women with Androgenic Alopecia

Salvador ARIAS-SANTIAGO, María Teresa GUTIÉRREZ-SALMERÓN, Agustín BUENDÍA-EISMAN, María Sierra GIRÓN-PRIETO and Ramón NARANJO-SINTES
Dermatology Unit, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain

Several studies have analyzed the relationship between androgenetic alopecia and cardiovascular disease (mainly heart disease). However few studies have analyzed lipid values in men and women separately. This case-control study included 300 patients consecutively admitted to an outpatient clinic, 150 with early onset androgenetic alopecia (80 males and 70 females) and 150 controls (80 males and 70 females) with other skin diseases. Female patients with androgenetic alopecia showed significant higher triglycerides values (123.8 vs 89.43 mg/dl, $p=0.006$), total cholesterol values (196.1 vs 182.3 mg/dl, $p=0.014$), LDL-C values (114.1 vs 98.8 mg/dl, $p=0.0006$) and lower HDL-C values (56.8 vs 67.7 mg/dl, $p<0.0001$) versus controls respectively. Men with androgenetic alopecia showed significant higher triglycerides values (159.7 vs 128.7 mg/dl, $p=0.04$) total cholesterol values (198.3 vs 181.4 mg/dl, $p=0.006$) and LDL-C values (124.3 vs 106.2, $p=0.0013$) versus non-alopecic men. A higher prevalence of dyslipidemia in women and men with androgenetic alopecia has been found. The elevated lipid values in these patients may contribute, alongside other mechanisms, to the development of cardiovascular disease in patient with androgenetic alopecia. **Key words:** male and female androgenetic alopecia; cardiovascular risk factors; lipid levels; body mass index; weight.

(Accepted April 26, 2010.)

Acta Derm Venereol 2010; 90: 485–487

Salvador Arias Santiago, Dermatology Unit, San Cecilio University Hospital, Av Dr. Oloriz 16, ES-18012 Granada, Spain. E-mail: salvadorarias@hotmail.es

Androgenetic alopecia (AGA) is the most common type of alopecia in both men and women, but its prevalence and pathogenic mechanisms have been investigated mainly in men. That male AGA could be a risk factor for coronary heart disease (CHD) was first suggested by Cotton et al. (1). Some subsequent studies, almost all conducted in male patients, appear to support this association (2–4). Only a few studies have analysed the relationship between AGA and CHD in women (5–6). Mansouri et al. (5) support the hypothesis that AGA is associated with CHD in women under the age of 55 years, according to angiographic studies.

The mechanism of the association of CHD and AGA has not been elucidated. The relationship between lipid profile and CHD has been analysed in several studies (7); however, few papers have analysed lipid values in men and women with AGA, which was the objective of this study.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

This case-control study included 300 patients, 150 with AGA (80 males and 70 females) and 150 controls (80 males and 70 females) consecutively admitted to the outpatient clinic (Dermatology Department, San Cecilio Hospital, Granada, Spain). The control group presented skin diseases other than alopecia. Diagnosis of AGA was based on family history and clinical findings, including: early age of onset (<35 years), pattern of increased hair thinning on frontal/parietal scalp with greater hair density on occipital scalp for males; retention of frontal hairline (in females); and the presence of miniaturized hairs and diversity of hair diameter (by dermoscopy). Detailed study of the consumption of drugs, iron intake and thyroid metabolism ruled out other causes of alopecia. The degree of AGA was determined by application of Ludwig scales (II–III) and Ebling scales (III–V). Inclusion criteria were: men and women; aged 35–60 years; presence of early-onset AGA (age <35 years) with Ebling degree III or above for males (vertex and frontal alopecia); and Ludwig degree II or above for females; and signing of informed consent to study participation. Exclusion criteria were: receipt of hormone replacement therapy with testosterone or corticoids for >1 month (chronic corticoid therapy). Inclusion criteria for controls were: males or females with other dermatological diseases (mainly naevi, seborrheic keratosis, actinic keratosis and basal cell carcinoma); aged 35–60 years; and signing of informed consent to study participation. Exclusion criteria were as described above and the presence of AGA.

Clinical parameters and measurements of lipid levels

Serum total cholesterol (C), triglycerides, high-density lipoprotein (HDL)-C and low-density lipoprotein (LDL)-C levels were studied in samples drawn between 08.00 h and 09.00 h after a 12-h fasting period. Also, total-C/HDL-C and LDL-C/HDL-C ratios were calculated. Data were also gathered on age, weight, height and body mass index ($BMI = kg/m^2$) smoking, alcohol consumption, sedentarism, personal or family history of cardiovascular disease. Dyslipidaemia was diagnosed if triglycerides were >150 mg/dl, total C was >200 mg/dl or LDL-C was >130 mg/dl, or if treatment for dyslipidaemia was ongoing.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed with the SPSS/PC software (Version 15.0 for windows SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Table I. Mean (SD) values for biometrics and lipid levels age in men and women with androgenic alopecia (AGA) and their respectively controls (no AGA). p-values of the t-test

	Men		p-value	Women		p-value
	AGA (n=80)	No AGA (n=80)		AGA (n=70)	No AGA (n=70)	
Age (years)	47.1 (8.4)	45.3 (9.2)	0.19	48.2 (9.1)	47.9 (8.1)	0.83
Weight (kg)	84.1 (13.4)	82.2 (10.8)	0.32	72.4 (13.7)	68.9 (13.1)	0.12
Height (cm)	173.7 (7.9)	174.8 (8.1)	0.38	162.1 (6.3)	163.7 (7.2)	0.16
BMI (kg/m ²)	27.87 (4.3)	26.95 (3.9)	0.15	27.6 (5.9)	25.9 (5.6)	0.082
Triglycerides (mg/dl)	159.7 (98)	128.7 (97.7)	0.04	123.8 (82.4)	89.43 (63.9)	0.0067
HDL-C (mg/dl)	48.7 (14.2)	48.9 (15.2)	0.93	56.8 (14.7)	67.7(14.1)	<0.0001
LDL-C (mg/dl)	124.3 (34)	106.2 (35.7)	0.0013	114.1 (27.3)	98.8 (24.1)	0.0006
Total cholesterol (mg/dl)	198.3(37.2)	181.4 (39.8)	0.0062	196.1 (33.6)	182.3 (32.1)	0.014
Total cholesterol/HDL	4.07 (1.1)	3.70 (1.2)	0.043	3.45 (1.2)	2.69 (0.64)	<0.0001
LDL-C/HDL-C	2.55(0.95)	2.17(0.97)	0.013	2.1 (1)	1.45 (0.4)	<0.0001

LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol; BMI: body mass index.

Student's *t*-test was used to compare mean values of quantitative variables, and the Levene test to study the variance. Qualitative variables were analysed with χ^2 test. Correlations among variables were studied using the Pearson's coefficient. $p \leq 0.05$ was considered significant in all analyses.

RESULTS

A total of 150 Caucasian patients with AGA were studied (70 women: 58% II Ludwig degree and 42% III, and 80 men: 29% Ebling degree III, 41% IV and 30% V). Mean age was 47.7 years (SD 9.3) in the AGA patient group and 46.6 years (SD 8.7) in the sex-matched control group ($p=0.31$). Mean time since alopecia onset was 16.7 years (16.2 years for women and 17.1 years for men; $p=0.22$). No significant differences were found between AGA patients and controls with respect to tobacco or alcohol consumption, sedentarism, personal or familiar history of CHD. No AGA patient or control had family hyperlipidaemia or treatment for hyperlipidaemia.

Mean age, weight, height and BMI values are summarized in Table I for men and women with AGA and controls. Men with AGA presented higher significant mean weight (84.1 vs. 72.4 kg; $p < 0.001$) and height (173.7 vs. 162.1 m; $p < 0.0001$) than women with AGA. Men with AGA presented higher significant values in cholesterol total/HDL-C, LDL-C/HDL-C, triglyceridaemia, LDL-C and total cholesterol than non alopecic men (Table I). No significant differences

were observed between Ebling degree (III–V) of AGA and lipid parameters.

Women with AGA showed higher significant mean values than non-alopecic women for all the parameters (triglyceridaemia, LDL-C, total cholesterol, total cholesterol/HDL-C and LDL-C/HDL-C; Table II) and lower significant HDL-C than controls. No significant differences were observed between Ludwig degree (II–III) of AGA in lipid parameters. Men and women with AGA presented significantly higher prevalence of dyslipidaemia than controls (Table II).

Comparing lipid profile in men and women with AGA, we found significant differences in HDL-C, higher for alopecic women (48.7 vs. 56.8 mg/dl; $p=0.0009$). Men with AGA presented significantly higher triglyceridemia mean values (159.7 vs. 123.8 mg/dl; $p=0.01$), LDL-C values (124.3 vs. 114.1 mg/dl; $p=0.04$), total cholesterol/HDL-C (4.07 vs. 3.45; $p=0.0012$) and LDL-C/HDL-C (2.55 vs. 2.1; $p=0.005$) than women with AGA. There was no significant correlation between all these lipids parameters and weight between men and women with AGA except for HDL-C in alopecic men ($r=-0.48$, $p < 0.001$).

DISCUSSION

This study found significantly higher lipid levels in men and women with AGA than healthy controls.

Sadighha et al. (8) studied the lipid profile of men with AGA, and found significantly higher levels of triglyceride and total cholesterol/HDL-cholesterol ratio in men with AGA and significantly lower HDL-C values. However, in our study we did not find significant differences in HDL-C values between men with AGA and the control group. Guzzo et al. (9) evaluated lipid levels in men with Ebling degree III compared with randomly obtained serum lipid profiles of age-matched men referring to the reference laboratory. Although no statistically significant difference was measured in lipid indices between AGA patients and controls, their finding

Table II. Prevalence of dyslipidaemia in men and women with androgenic alopecia (AGA) and their respectively controls. p-values of the χ^2 test and odds ratio with 95% confidence interval

Gender		Dyslipidaemia (%)	χ^2 test	
			(p-value)	OR (95% CI)
Men (n=80)	AGA	66.2	<0.0001	4.58 (2.35–8.91)
	No AGA	30		
Women (n=70)	AGA	55.7	0.0006	3.63 (1.77–7.42)
	No AGA	25.7		

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

is questioned because of confounding factors affecting serum lipid profiles (secondary hyperlipidaemia and familial hyperlipidaemia) were ignored.

Few studies have analysed the relationship between AGA in women and cardiovascular disease. Matilainen et al. (10) support the hypothesis that women with some markers of insulin resistance have significantly increased risk for female AGA, but they did not find significant differences in lipid profiles. Giltay et al. (11) analysed 81 female-to-male transsexual subjects treated with testosterone esters and 38.3% developed AGA; however, no differences in lipid values or weight were found.

The pathogenetic mechanisms of atherosclerosis are quite well known, but the pathogenetic link between alopecia and atherosclerosis is not clear (12, 13). Higher cholesterol- and triglyceride-levels participate along with other mechanisms initiating atheromatous plaque. HDL-C on the other hand protects the vascular wall from aggressive factors (endothelial adhesion, migration of monocytes, etc.) and facilitates the reverse transport of cholesterol. The unfavourable lipid profile in men and women with AGA could explain its association with CHD. In addition, Matilainen et al. (13) found higher LDL-C and triglycerides in men with AGA in patients who had undergone coronary artery bypass graft or percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Increased LDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio has already been considered a sensitive predictor for CHD in men, and total cholesterol/HDL-C ratio has been found to be an even better predictive metabolic index for CHD risk in a large study (14). Sharrett et al. (15) stated that high levels of triglycerides and low levels of HDL-C are associated with the transition from atheroma to atherothrombosis. Therefore, control of these two cardiovascular risk factors is essential in patients with subclinical disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

No funding sources were received for this research.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, Evans DW. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J* 1972; 34: 458–464.
2. Lescko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA* 1993; 269: 998–1003.
3. Herrera CR, D'Agostino RB, Gerstmann BB, Bosco LA, Belanger AJ. Baldness and coronary heart disease rates in men from Framingham study. *Am J Epidemiol* 1996; 142: 828–833.
4. Ford ES, Freedman DS, Byers T. Baldness and ischemic heart disease in a national sample of men. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 651–657.
5. Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, Mazinani M. Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatol Online J* 2005; 11: 2
6. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study. *J Am Acad* 2010. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.018. In press.
7. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 675–687.
8. Sadigha A, Zahed GM. Evaluation of lipid levels in androgenetic alopecia in comparison with control group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 80–81.
9. Guzzo CA, Margolis DJ, Johnson J. Lipid profiles, alopecia, and coronary disease: any relationship? *Dermatol Surg* 1996; 22: 481.
10. Matilainen VA, Mäkinen PK, Keinänen-Kiukaanniemi SM. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 147–151.
11. Giltay EJ, Toorians AW, Sarabdjitsingh AR, de Vries NA, Gooren NJ. Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. *J Endocrinol* 2004; 180: 107–112.
12. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Naranjo-Sintes R. Elevated aldosterone levels in patients with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1196–1198
13. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2010; 162: 786–789.
14. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Cantin B, Bergeron J, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2685–2692.
15. Sharrett AR, Sorlie PD, Chambless LE, Folsom AR, Hutchinson RG, Heiss G, et al. Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 843–852.

Correspondence

Lipid levels in women with androgenetic alopecia

Editor,

That male androgenetic alopecia (AGA) could be a risk factor for cardiovascular disease was first suggested by Cotton *et al.*,¹ who showed an association between the occurrence of coronary artery disease and baldness. Some subsequent studies, almost all conducted in male patients, appeared to support this association.² However, few studies have analyzed the relationship between AGA in women and cardiovascular disease.^{3,4} The relationship between lipid parameters and cardiovascular disease has been analyzed recently⁵ and thus the objective of this study was to evaluate lipid levels in women with early-onset AGA and in healthy controls.

This case-control study included 120 patients, of whom 60 were women with AGA and 60 were healthy female controls recruited from within the Dermatology Department, San Cecilio Hospital, Granada, Spain. The diagnosis of AGA was based on family history and clinical findings. Inclusion criteria required study participants to be women aged 35–60 years, to demonstrate the presence of early-onset AGA (at <35 years of age) with Ludwig stage II or higher loss of hair, and to sign informed consent to participation in the study. Candidates who were in receipt of replacement therapy with corticoids (chronic corticoid therapy) were excluded.

Serum testosterone, total cholesterol, triglyceridemia, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were studied in samples drawn between 08.00 h and 09.00 h after a 12-h fasting period. Total cholesterol : HDL-C and LDL-C : HDL-C ratios were calculated. Data were also gathered on age, weight, height and body mass index (BMI, kg/m²) smoking, alcohol consumption, sedentarism, and personal and family history of cardiovascular disease.

Statistical analyses were performed using SPSS Version 15.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Student's *t*-test was used to compare the mean values of quantitative variables as the two samples were obtained independently; the Kolmogorov–Smirnov test was used to examine the normality of the distribution. A *P*-value of ≤ 0.05 was considered significant in all analyses.

Mean age, weight, height, BMI and testosterone values are summarized in Table 1 for women with and without AGA. The mean time since alopecia onset was

Table 1 Mean (standard deviation [SD]) age, weight, height, body mass index (BMI) and testosterone level in women with androgenetic alopecia (AGA) and control subjects

	Women with AGA	Women without AGA	<i>P</i> -value
Age, years	47.8 (8.2)	46.3 (7.1)	0.28
Weight, kg	71.3 (11.2)	68.5 (11.6)	0.38
Height, m	162.8 (6.2)	163.6 (6.7)	0.49
BMI, kg/m ²	26.9 (5.1)	25.65 (4.2)	0.14
Testosterone, ng/ml	0.35 (0.39)	0.25 (0.18)	0.07

P-values are given using the two-sample *t*-test. All parameters were normally distributed.

Values are given as mean (SD).

16.29 years; 64% of the women with AGA had Ludwig stage II loss of hair and 36% had Ludwig stage III loss. No significant differences between groups were found in tobacco or alcohol consumption, sedentarism, or personal or family history of cardiovascular disease. None of the AGA patients or the controls had secondary or familial hyperlipidemia and none had received treatment for hyperlipidemia. No patients or controls presented thyroid or autoimmune diseases or exposure to toxic substances. Women with AGA showed higher significant mean values than non-alopecic women for all study parameters

Table 2 Mean (standard deviation [SD]) triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol, and total cholesterol : HDL-C and LDL-C : HDL-C ratios in women with and without androgenetic alopecia (AGA)

	Women with AGA	Women without AGA	<i>P</i> -value
Triglycerides, mg/dl	128.6 (85.0)	90.1 (46.2)	0.0027
HDL-C, mg/dl	57.6 (14.8)	66.1 (14.6)	0.002
LDL-C, mg/dl	115.6 (31.4)	98.3 (22.1)	0.0007
Total cholesterol	198.7 (36.4)	180.1 (33.2)	0.0041
Total cholesterol : HDL-C	3.44 (1.3)	2.72 (0.8)	<0.0004
LDL-C : HDL-C	2.01 (1.1)	1.48 (0.4)	<0.0008

P-values are given using the two-samples *t*-test. All parameters were normally distributed.

Values are given as mean (SD).

2 Correspondence

(triglyceridemia, LDL-C, total cholesterol, total cholesterol : HDL-C and LDL-C : HDL-C) (Table 2). Non-significant differences in lipid parameters were observed between subjects with Ludwig stages II and III AGA. Adjustment for BMI and weight did not show any differences and thus lipid values are regarded as independent of BMI or weight. Positive non-significant correlations between testosterone values and lipid profiles were observed in women with AGA ($r = 0.23$, $P = 0.35$ for triglycerides; $r = 0.15$, $P = 0.14$ for LDL-C; $r = 0.26$, $P = 0.43$ for total cholesterol). In addition, positive significant correlations between triglycerides and total cholesterol ($r = 0.47$, $P < 0.001$) and between triglycerides and LDL-C ($r = 0.32$, $P = 0.01$) were observed in women with AGA.

In a recent study of lipid parameters in men with AGA, Sadighha and Zahed⁶ found significant increases in triglyceride levels and the total cholesterol : HDL-C ratio and significantly lower HDL-C values in men with AGA. Guzzo *et al.*⁷ evaluated the lipid profiles of men with AGA stages III and IV in the vertex of the scalp but failed to find statistically meaningful differences in lipid indices between the two groups; however, their findings are questionable because they ignored certain confounding factors.⁶

Mansouri *et al.*³ supported the hypothesis that AGA in women aged <55 years is associated with coronary artery disease according to angiographic studies, but did not study lipid levels or weight. Matilainen *et al.*⁴ did not find significant differences in lipid profiles but did find higher mean BMI values in women with AGA.

An increased LDL-C : HDL-C ratio has already been considered a sensitive predictor of cardiovascular risk and a recent large study found the total cholesterol : HDL-C ratio to be an even better predictor than the metabolic index for cardiovascular risk.⁸ Sharrett *et al.*¹⁰ stated that higher values of triglycerides and low levels of HDL-C were associated with the transition from atheroma to atherothrombosis and therefore control of these two cardiovascular risk factors is essential in patients with subclinical disease.

Although larger studies are warranted to establish the pathogenetic mechanisms between AGA and cardiovascular disease, the current findings support the recommendation that serum lipid values should be evaluated in women with AGA in order to permit an earlier diagnosis of previously unidentified hyperlipidemia and the initiation of appropriate treatment.

Salvador Arias-Santiago, MD
María Teresa Gutiérrez-Salmerón, PhD

Agustín Buendía-Eisman, PhD
María Sierra Girón-Prieto, MD
Ramón Naranjo-Sintes, PhD
Dermatology Unit
San Cecilio University Hospital
Granada
Spain
E-mail: salvadorarias@hotmail.es

Conflicts of interest

None.

References

- 1 Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, *et al.* Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J* 1972; 34: 458-464.
- 2 Arias-Santiago S, Gutierrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, *et al.* Elevated aldosterone levels in patients with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1196-1198.
- 3 Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, *et al.* Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatol Online J* 2005; 11: 2.
- 4 Matilainen V, Laakso M, Hirso P, *et al.* Hair loss, insulin resistance, and heredity in middle-aged women. A population-based study. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10: 227-231.
- 5 Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, *et al.* Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 675-687.
- 6 Sadighha A, Zahed GM. Evaluation of lipid levels in androgenetic alopecia in comparison with a control group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 80-81.
- 7 Guzzo CA, Margolis DJ, Johnson J. Lipid profiles, alopecia, and coronary disease any relationship? *Dermatol Surg* 1996; 22: 481.
- 8 Grundy SM, Zahed GM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95: 1-4.
- 9 Lemieux L, Lamarche B, Couillard C, *et al.* Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2685-2692.
- 10 Sharrett AR, Sorlie PD, Chambless LE, *et al.* Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Epidemiol* 1999; 149: 843-852.

ANDROGENETIC ALOPECIA AS EARLY MARKER OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA.

S Arias-Santiago*

MA Arrabal-Polo**

A Buendía-Eisman

MT Gutiérrez-Salmerón

M Arrabal-Martín**

A Jiménez-Pacheco**

R Naranjo-Sintes

MS Girón-Prieto

S Serrano-Ortega

A Zuluaga-Gómez**

Dermatology and Urology Unit .San Cecilio University Hospital, Granada (Spain)**

Corresponding author*:

Salvador A. Arias Santiago

San Cecilio University Hospital.

Av Dr. Oloriz 16. Granada. 18012. Spain.

salvadorarias@hotmail.es

Key words: Androgenic alopecia, androgens, benign prostatic hyperplasia, prostate volume, maximum urinary flow.

Words count: 2563. References: 27

Tables: 4. Figures 1

No funding sources.

No conflict of interest.

All authors approve the submission

All authors have participated sufficiently to take public responsibility for appropriate portions of the work.

ANDROGENETIC ALOPECIA AS EARLY MARKER OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA***Background:***

Androgenetic alopecia (AGA) and benign prostatic hyperplasia (BPH) are both androgen-dependent entities that respond adequately to the blocking of 5-alpha-reductase.

Objectives:

The objective of this study was to determine whether prostatic volumes and urinary flow changes were higher in patients with early-onset AGA than in healthy controls.

Methods:

Observational case-control study of 87 males: 45 with early-onset AGA diagnosed in the Dermatology Department and 42 controls. End-point variables were prostatic volume, measured by transrectal ultrasound, and urinary flow, measured by urinary flowmetry. A hormone study was performed in all subjects, and the International Prostate Symptom Score (IPSS) and International Index of Erectile Function (IIEF) score were determined.

Results:

The groups did not significantly differ in mean age (cases, 52.7 yrs vs. controls, 49.8 yrs; $P=0.12$). AGA patients had significantly higher mean prostate volume (29.65cc vs. 20.24cc, $P<0.0001$), IPSS (4.93 vs. 1.23, $P<0.0001$) and PSA value (1.53 ng/ml vs. 0.94 ng/ml $P<0.0001$) versus controls and significantly lower maximum urinary flow (14.5 ml/sec vs. 22.45 ml/sec, $P<0.0001$). Binary logistic regression analysis showed a strong association between the presence of AGA and BPH after adjusting for age, urinary volume, urination time, IPSS score, abdominal obesity, glucose levels, systolic blood pressure, insulin levels, fibrinogen and C reactive protein (OR= 5.14, 95%CI 1.23-47.36, $P=0.041$).

Limitations:

The study of larger sample sizes would facilitate stratified analyses according to Ebling type.

Conclusion:

There is a relationship between the presence of AGA and prostate growth-associated urinary symptoms, attributable to their pathophysiological similarity. This study suggests that early-onset AGA may be an early marker of urinary/prostatic symptomatology. Future studies may clarify if treatment of patients with AGA may benefit the concomitantly benign prostatic hypertrophy, which would be present at an earlier stage in its natural evolution.

Key words: Androgenetic alopecia, androgens, benign prostatic hyperplasia, prostate volume, maximum urinary flow.

ANDROGENETIC ALOPECIA AS EARLY MARKER OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

INTRODUCTION

Male androgenetic alopecia (AGA) is the most prevalent form of alopecia and is largely determined by genetic factors and the peripheral action of androgens. Various authors have reported a relationship between AGA and cardiovascular involvement¹⁻³. The aim of the present study was to analyze the relationship between AGA and urinary symptoms associated with prostate growth.

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is highly prevalent among elderly males but infrequent in under 40-yr-olds. Its prevalence progressively increases above the age of 60 yrs. The two most important factors implicated in BPH have been patient age and androgenic function.

Both AGA and BPH are androgen-dependent diseases in which testosterone and dihydrotestosterone (DHT) are involved and in which the enzyme 5- α -reductase, which transforms testosterone into DHT, plays a key role. In the scalp, the DHT responsible for follicular miniaturization is largely produced by the action of 5- α -reductase type 2 on testosterone. In the prostate, DHT derived from the action on testosterone of both isoenzymes (5- α -reductase types 1 and 2) is implicated in the growth and development of the prostate gland.

Some authors reported increased DHT concentrations in the prostate tissue of BPH patients versus healthy tissue⁴, whereas others found no differences⁵. Nevertheless, the activity of 5- α -reductase and number of androgenic receptors are still considered to be higher in BPH patients than in controls. Scalp biopsies of AGA patients have shown increased DHT concentrations and 5- α -reductase activity^{6,7}.

Since both entities share a common pathogenesis and AGA manifests some decades before BPH onset, AGA may serve as an early marker of prostate symptoms. The main objective of this study was to determine whether early-onset AGA behaves as an early subclinical marker of prostate signs and symptoms in patients with no previous history of urinary/prostate symptoms. Study end-point variables were the prostate volume, measured by studio transrectal ultrasound, and the maximum urinary flow in AGA patients and healthy controls. Secondary variables were hormone study results,

International Prostate Symptom Score (IPSS), and International Index of Erectile Function (IIEF) score.

PATIENTS AND METHODS

Study subjects and design

This case-control study included 87 Caucasian subjects aged 35-65 yrs: 45 with AGA consecutively examined in the outpatient clinic of San Cecilio University Hospital and 42 without AGA. Control subjects were recruited among workers at the hospital (guards, security guards, healthcare workers). Study inclusion criteria for the patient group were: early onset (< age of 35 yr) type III, IV or V AGA on the Ebling scale, age between 35 and 65 yrs, and written informed consent for study participation. Exclusion criteria were: history of prostate disease; prostatitis; neurogenic bladder; previous consultation with urologist or family physician for prostate problems; and treatment with minoxidil (in previous 6 months), α -blockers, testosterone, 5-alpha-reductase inhibitors, or any other hormone therapy. The study was approved by the Ethics Committee of San Cecilio University Hospital.

Clinical parameters

The AGA diagnosis was based on clinical findings: pattern of increased hair thinning on frontal/parietal scalp with greater hair density on occipital scalp; the presence of miniaturized hairs and diversity of hair diameter (measured by dermoscopy), and the Ebling type. Patients were asked about any family history of AGA or BPH, personal history of cardiovascular disease, alcoholism (>40g/day), smoking (>5 cigarettes/day), sedentarism (physical exercise <30 min/day), diet (sodium intake) and drug intake (antihypertensives, diuretics, hypocholesterolemic and oral antidiabetics). Data were collected by a single examiner.

Total testosterone, FSH, LH, prolactin, estrogen, albumin, PSA, SHBG triglycerides, HDL-C, LDL-C, glycaemia, insulin levels, fibrinogen, and C reactive protein (CRP) were studied in samples drawn between 8 and 9 am after a 12-h fasting period; all blood analyses were carried out in the central hospital laboratory. Free testosterone was calculated using Vermeulen's formula⁸. Data were also gathered on age, weight, height, body mass index ($BMI=Kg/m^2$). Systolic and diastolic blood pressure (BP) was measured after a 5-min rest and again 10 min later, recording the mean value.

All subjects underwent transrectal ultrasound examination at the Urology department (single examiner who did not know the purpose of the study) to determine the prostate volume and were studied with urinary flowmetry to determine the maximum flow rate, the urination time and volume. Tests were performed after a minimum of 4 h without urinating. Patients and controls completed the IPSS and IIEF questionnaires. The IPSS (for prostate symptoms) comprises 7 items scored from 0 to 5, giving a maximum global score of 35 points. The IIEF test comprises 30 items on the frequency of erection during sexual activity, number of sexual partners, and ejaculation and satisfaction in sexual relationships, yielding a maximum score of 30 points.

BPH was defined by⁹: prostate volume > 30 cc (by transrectal ultrasound), peak urinary flow rate < 15 ml/s, mean urinary flow rate < 10 ml/s, void volume of 200-400 ml, and PSA < 10 ng/ml.

Statistical analyses

SPSS version 16.0 for Windows™ (SPSS Inc, Chicago, IL) was used for the univariate, bivariate and stratified analyses of the data. Qualitative variables were analyzed by constructing contingency tables with Pearson's chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test, when conditions for the former were not met. The Student's t test was applied for the comparison of quantitative variables after establishing their normal distribution by means of the Shapiro-Wilk test and Levene test for equality of variance. An ANOVA was used for multiple comparisons of quantitative variables. Correlations among variables were studied by using the Pearson coefficient and binary logistic regression models (Wald method), obtaining adjusted ORs with 95% confidence intervals (CI) for the association between prostate volume >30 cc and AGA. Differences were considered significant at $p \leq 0.05$ and marginally significant at $0.05 < p \leq 0.1$.

RESULTS

All 87 subjects completed the study: 45 in the early-onset AGA group and 42 in the control group. The groups did not significantly differ in age (AGA, 52.7 yrs vs. controls, 49.8 yrs; $P=0.128$) or BMI (27.71 vs. 27.08 kg/m²; $P=0.062$). The mean age at AGA onset was 27.6 yrs; 36.5% of the AGA group was Ebling type III, 31.1% type IV, and 33.3% type V. The AGA group more frequently reported a family history of alopecia (88% vs.

12%, $P < 0.0001$; OR: 59.2, 95%CI: 15.85-221.11) and family history of BPH (37.5% vs. 12.5%, $P=0.01$; OR: 3.64 95%CI: 1.27-10.44) versus the control group.

Patients with AGA presented higher significant abdominal perimeter (101.8 vs. 96.7 cm, $P=0.009$), systolic BP (133.8 vs. 123.7 mmHg, $P=0.017$) and glucose levels (103.6 vs. 88.7 mg/dl, $P=0.028$) than controls respectively. No significant differences were observed in diastolic BP (85.2 vs. 82.3 mmHg, $P=0.29$), triglyceridemia (164.3 vs. 137.4 mg/dl, $P=0.22$), HDL-C (47.7 vs. 49.1 mg/dl, $P=0.65$) or LDL-C (123.8 vs. 115.2 mg/dl, $P=0.22$) in patients with AGA and controls respectively. Biochemical analyses revealed that patients with AGA presented higher significant insulin levels (11.1 vs. 7.2 $\mu\text{U/ml}$, $P=0.0007$), fibrinogen (342.1 vs. 288.2 mg/dl $P=0.009$) and nearly significant CPR (0.46 vs. 0.31 mg/dl, $P=0.096$) than the control group respectively. No differences in alcohol consumption, diet (sodium intake) sedentarism, smoking, antihypertensives, anticholesterolemics or oral antidiabetics intake were found between groups. No AGA patient or control subjects had previous history of myocardial infarction or cerebrovascular disease.

No significant difference was found in total testosterone, SHBG, albumin, or IIEF score between the AGA group and controls, respectively (Table 1). Free testosterone values were higher in the AGA group versus controls (0.0978 vs. 0.0865 ng/ml, $P < 0.0001$). No significant differences were found between AGA group and controls, respectively, in oestradiol (27.45 vs. 26.01 pg/ml $P=0.28$), LH (4.7 vs. 4.52 $P=0.75$ mUI/ml), FSH (5.53 vs. 4.44 mUI/ml $P=0.27$), or prolactin (7.8 vs. 7.22 ng/ml $P=0.45$). A negative significant correlation was observed between free testosterone and SHBG values ($r=-0.43$, $P=0.04$) and a positive significant correlation between total testosterone and IIEF score ($r=0.286$ $P=0.007$)

The AGA group had a significantly higher mean prostate volume, PSA value, and IPSS and a significantly lower maximum urinary flow versus controls (Table 1). Prostate volume was negatively correlated with maximum urinary flow ($r=-0.46$, $P < 0.0001$) and positively correlated with IPSS ($r=0.48$, $P=0.0001$). No significant differences in prostate volume or urinary flow were observed as a function of Ebling alopecia type, although there was a tendency to higher prostate volume and lower urinary flow in patients with type V (Table 2).

The AGA group had a significantly lower urination volume (261.25 vs. 329.69 cc $P=0.012$) but similar urination time (38.78 vs. 35.76 s $P=0.40$) in comparison to controls, explaining the lower urinary flow. Mean prostate volume was >30 cc in 48.9% of AGA patients versus 4.8% of controls ($P<0.0001$, Fisher's exact test; OR= 19.1 95%CI= 4.11-88.85). Maximum urinary flow was >15 ml/s in 95.2% of controls versus 28.9% of AGA patients ($P<0.0001$, OR= 49.23, 95%CI=10.34-234.18). BPH diagnostic criteria⁸ were met by 48.9% of AGA patients versus 4.8% of controls ($P<0.0001$, Fisher's exact test; OR= 19.1, 95%CI= 4.11-88.85).

A positive significant correlations between prostate volume and abdominal obesity ($r=0.35$, $P=0.034$), glucose levels ($r=0.27$ $P=0.042$), insulin levels ($r=0.39$, $P=0.001$) and CRP ($r=0.29$, $P=0.025$) were found in patients with AGA.

Binary logistic regression analysis (Table 3) showed a strong association between the presence of AGA and a prostate volume >30 cc after adjusting for age, urination volume, urination time, and IPSS (OR= 9.71, 95%CI= 1.035-91.24). AGA was found to be an independent risk factor (table 4) for a urinary flow <15 ml/s after adjusting for age, prostate volume, urination time, urinary volume and IPSS (OR=8.24 95%CI=1.09-62.17; $P=0.041$). The presence of AGA was also an independent risk factor for the presence of BPH⁹ after adjusting for age, IPSS, urination time, urinary volume, abdominal obesity, glucose levels, systolic BP, insulin levels, fibrinogen and CRP (OR= 5.14, 95%CI 1.23-47.36, $P=0.041$).

DISCUSSION

In this study, patients with early-onset AGA were found to have a larger prostate, as measured by transrectal ultrasound, lower urinary flow value and higher IPSS score in comparison to individuals without AGA. Androgenetic alopecia proved to be an independent risk factor for a prostate volume >30 cc, urinary flow <15 ml/s and benign prostatic hyperplasia. None of the patients or controls reported a history of obstructive urinary symptoms or any consultations for this motive. No differences were detected between these groups in total testosterone, SHBG, or albumin or in IIEF erectile dysfunction score. According to these findings, anamnesis to evaluate obstructive or irritative urinary symptoms, physical examination, PSA levels and IPSS

test should be included in a first step algorithm in middle-aged patients with early-onset AGA. Flowmetry and ultrasound studies should be indicated in selected patients. The growth and development of the prostate gland are strongly influenced by androgens. Free testosterone in the prostate cell is rapidly metabolized by 5- α -reductase type 1 or 2 enzyme into dihydrotestosterone, which binds to the androgenic receptor. The consequent prostate cell growth activates growth factor receptors in epithelial and stroma cell membranes, with the onset of symptoms that can be predominantly irritative or obstructive and are most commonly mixed, severely impairing the quality of life of the patient.

Previous studies on the relationship between AGA and BPH were all in elderly patients and considered the patients with BPH as cases, analyzing the prevalence of alopecia (53.8-83.3%)^{9,10} in comparison to a control group, although many of them did not use rectal ultrasound to reliably rule out the presence of BPH in the controls. In our study 51.1% of the patients with AGA do not meet the ultrasound 30 cc prostate volume criteria for benign prostate hypertrophy, this may be explain because AGA patients were younger than others studies (median age was 52.7 years).

Bong et al¹⁰ studied 225 BPH patients with a mean age of around 70 yrs and detected a more severe alopecia on the Norwood scale and a greater frequency of a family history of alopecia in comparison to controls, but no correlation was found between alopecia severity and IPSS results. All BPH patients had undergone transurethral prostate resection. The presence of BPH could not be ruled out in the controls, since only digital rectal examination was used. Moreover, they used the IPSS as sole criterion for BPH diagnosis, and a correlation is not always found between obstructive/irritative symptoms and prostate size¹¹.

In our study, family history of AGA and/or BPH was more frequent in the AGA patients, indicating a greater genetic propensity to both diseases. We also observed that a greater prostate volume in AGA patients was associated with early urinary flow changes and higher IPSS scores.

In another similar study of elderly patients (mean age \approx 70 yrs), Chen et al⁹ observed a significantly higher prevalence of alopecia in those with prostate volume >30 cm³ than in those with a smaller prostate (83.3% vs. 61.3%, $P<0.05$); prostate size was slightly but non-significantly higher in the AGA patients versus the controls (42.7 vs. 35.4 cm³)

and did not vary as a function of alopecia type (Norwood-Hamilton scale). The presence of BPH in their control group cannot be ruled out because no transrectal ultrasound or urinary flowmetry studies were undertaken.

Faydaci G et al¹² found no difference in the frequency of alopecia (Norwood scale) between 108 patients with BPH and 44 patients with prostate cancer; they observed no correlations between the presence of AGA and levels of free testosterone, total testosterone, SHBG, LH, or FSH. In a later article on risk factors for AGA, they found no association between the presence of alopecia and urinary symptoms; the AGA patients in the study had fewer sexual partners but the same frequency of ejaculation¹³. In the present study, we detected no difference between AGA patients and controls in erectile dysfunction scale score.

No clinical or ultrasound findings of prostate cancer were detected in any of our patients or controls, likely attributable to their young age and the sample size. The association between AGA and prostate cancer is controversial¹⁴⁻¹⁸, with some authors reporting an adjusted OR of 1.5^{16,18}. Although there is a known relationship between testosterone levels and prostate cancer, advanced age and genetic factors appear to play a more important role¹⁹.

Finasteride (5 mg) and dutasteride have been reported to exert protective effects against prostate cancer^{20,21}. Finasteride, 5 alpha-reductase type 2 inhibitor, does not reduce plasma testosterone and the dose of 1 mg/day is used in AGA patients, higher doses (5 mg) are applied to treat BPH²². At the usual clinical dose (1 mg), finasteride reduces DHT concentrations by 70% in serum, by 64-69% in scalp, and by 85-90% in prostate. Application of 1 mg/day of finasteride for 48 weeks was reported to increase urinary flow and reduce prostate size.²³ Dutasteride, a 5 alpha-reductase type 1 and 2-inhibitor that is also used against BPH, has recently been administered to AGA patients with a good response²⁴.

Our findings may be explained by the common physiopathology of AGA and BPH, in which androgens play a pivotal role. The pathogenesis of AGA is characterized by an increase in peripheral sensitivity to the androgens responsible for follicular miniaturization, with no changes in serum levels of total testosterone, and this androgenic sensitivity may act in the prostate, favoring its hyperplasia. The presence of higher free testosterone levels along with lower SHBG²⁵ levels in the AGA patients

favors a greater peripheral action of these androgens. For this reason, AGA is not developed by patients with hypogonadism, despite the fact that it can be induced by testosterone administration²⁶, and males with genetic 5- α -reductase defects do not develop AGA or clinically palpable prostate enlargement.^{27,28} The absence of hypogonadism among our study subjects explains why there were not any differences in the IIEF erectile dysfunction scale.

Other pathogenic mechanisms that could explain the association between AGA and BPH with AGA are vitamin D levels and cardiovascular risk factors.

Lower levels of vitamin D in subjects with BPH have recently been found²⁹. In the development of BPH three main³⁰ components have been suggested, a static component related to the overgrowth of prostate gland influenced by androgens (obstructive symptoms); a dynamic component associated with detrusor muscle hypercontractility³¹ (irritative symptoms) and a third component related to chronic inflammation leading to prostate overgrowth^{32,33}. Management of BPH with $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D3 and its analogues has recently been suggested, as these drugs might have a positive impact all the three components of BPH pathogenesis. The role of vitamin D3 and vitamin D receptor (VDR) in hair cycle is controversial. Defects in the VDR are associated with alopecia³⁴ and vitamin D3 and its analogues may play a protective role in radiation and chemotherapy-induced alopecia, possibly by upregulating VDR^{35,36}. Despite a cross sectional study showed that the extent or severity of AGA does not appear to be related with serum vitamin D levels³⁷, others authors suggest³⁸ that additional studies to evaluate the role of vitamin D in androgenetic alopecia and the efficacy of vitamin D analogues in hair disorders and BPH should be done.

Patients with androgenetic alopecia present a higher prevalence of cardiovascular risk factors. Several pathogenic mechanisms have been suggested to explain the increase in cardiovascular risk³⁹⁻⁴². Interestingly some studies suggest that BPH is associated with abdominal obesity⁴³, insulin levels, diabetes, hypertension⁴⁴ and systemic inflammation⁴⁵. We have found a positive significant correlation between all these parameters and prostate volume. The physiological mechanisms by which obesity promotes BPH remain to be described. A potential explanation is inflammation; obesity may influence prostate growth through mechanisms other than sex steroid

growth pathways. Obesity is one of the main components of metabolic syndrome and is associated with systemic inflammation and oxidative stress⁴⁶. There are multiple lines of evidence connecting BPH with inflammation: BPH in surgical specimens is associated with inflammation and the extent and severity of inflammation correspond to the amount of prostate enlargement⁴⁵; also CRP is associated with higher risk of lower urinary track symptoms⁴⁷. Insulin secondary to diabetes may induce an enlarged prostate because of its structural similarity with insulin-like growth factor⁴⁸ and higher insulin is associated with lower sex hormone binding globulin (SHBG) which may rise the amount androgen/estrogen²⁵ increasing the risk of BPH.

Despite cardiovascular risk factors are connected with prostate enlargement and AGA; we have shown that AGA is an independently associated with BPH after controlling for all these parameters in a multivariate analysis.

The study of larger sample sizes would facilitate stratified analyses according to Ebling type and the exploration of possible associations with prostate cancer. Further research is also warranted into the long-term role of 5-alpha-reductase inhibitors. It would be of interest to determine whether the early application of finasteride treatment for AGA at 1 mg/day prevents the development of prostate symptoms or whether a higher dose is required. The precise role of dutasteride, widely used for BPH in AGA patients, also deserves investigation. Some authors have suggested that the protective effects of finasteride and dutasteride against prostate cancer have yet to be confirmed.

Early-onset AGA behaved as an early marker of urinary symptomatology, since these patients showed a larger prostate and incipient urinary flow changes but had not previously reported any urinary symptoms. The association is explained by their common physiopathology, in which androgens play a key role⁴⁹ other suggested pathogenic mechanisms include cardiovascular risk factor and vitamin D levels. If this observation is extended and confirmed in additional studies, dermatologists and primary care physicians should follow up patients with early-onset AGA for the development of urinary symptoms, in order to permit an earlier diagnosis. Future studies may clarify if treatment of patients with AGA may benefit the concomitantly benign prostatic hypertrophy, which would be present at an earlier stage in its natural evolution.

Legend:

Fig 1: A Normal urinary flowmetry in a control man. B Obstructive urinary flowmetry in a patient with AGA.

	AGA GROUP	CONTROL GROUP	P VALUE*
TESTOSTERONE	4.93 (1.26) ng/ml	4.72 (1.31) ng/ml	0.44
ALBUMIN	4.19 (0.22) mg/dl	4.16 (0.29) mg/dl	0.60
SHBG	37.16 (12.22) nmol/L	41.68 (12.96) nmol/L	0.157
PSA	1.53 (0.76) ng/ml	0.94 (0.41) ng/ml	<0.001
PROSTATE VOL.	29.65 (12.03) cc	20.24 (7.51) cc	<0.001
MAXIMUM FLOW	14.5 (5.42) ml/s	22.45 (4.68) ml/s	<0.001
IPSS	4.93 (4.70) points	1.23 (1.74) points	<0.001
IIEF SCORE	29 (0.73) points	29.24 (0.75) points	0.142

Table 1 Mean (standard deviation) levels of testosterone, albumin, SHBG, PSA, prostate volume (vol.), maximum urinary flow, International Prostate Symptom Score (IPSS), and International Index of Erectile Function (IIEF) score in patients and controls. AGA = androgenic alopecia *bilateral Student's t test for the comparison of quantitative variables after establishing their normal distribution by means of the Sharipo-Wilk test and Levene test for equality of variance..

Ebling type	Prostate volume (cc)	P value*	Maximum urinary flow (ml/s)	P value*
III	27.9	0.45	15.9	0.42
IV	28.0		14.4	
V	32.7		13.3	

Table 2. Differences in prostate volume and maximum urinary flow (study end-point variables) as a function of Ebling type of AGA. *ANOVA test for multiple comparisons of quantitative variables.

	OR	95%CI	P value
Presence of AGA	14.25	1.19-98.24	0.036
Age (per year)	1.08	0.98-1.19	0.098
Urination volume (per cc)	0.99	0.98-1.01	0.534
Urination time (per second)	1.07	0.99-1.15	0.067
IPSS (per point)	1.47	1.01-2.16	0.05

Table 3. Binary logistic regression analysis showing that androgenic alopecia (AGA) is an independent risk factor for a prostate volume >30 cc after adjusting for age, urination volume, urination time, and IPSS.

	OR	95% CI	P value
Presence of AGA	8.24	1.094-62.172	0.041
Age (per year)	0.981	0.90-1.07	0.663
Prostate volume (per cc)	1.123	0.991-1.273	0.070
Urination time (per second)	1.088	1.005-1.178	0.037
Urination volume (per cc)	0.975	0.958-0.992	0.004
IPSS (per point)	1.649	1.085-2.506	0.019

Table 4. Binary logistic regression analysis showing that androgenic alopecia (AGA) is an independent risk factor for a maximum urinary flow <15 cc, adjusted for age, prostate volume, urination time and volume, and IPSS.

REFERENCES

- 1-Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 2010;162:786-9.
- 2- Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Naranjo-Sintes R. Elevated aldosterone levels in patients with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 2009;161:1196-8
- 3-Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Male androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors: A case-control study. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:248-56.
- 4-Siiteri PK, Wilson JD. Dihydrotestosterone metabolism in prostate hypertrophy: the formation of content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man. *J Clin Invest.* 1970;49:1735-1745
- 5-Walsh PC, Hutchins GM and Ewing LL. Tissue content of dihydrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supranormal. *J Clin Invest.* 1983;72:1772-1777.
- 6-Dallob AL, Sadick NS, Unger W, Lipert S, Geissler LA, Gregoire SL et al. The effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:703-706
- 7-Bingham KD and Shaw DA. The metabolism of testosterone by human scalp skin. *J Endocrinology.* 1973;87:111-121.
- 8-Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3666-72.

9-Chen W, Yang CC, Chen GY, Wu MC, Sheu HM, Tzai TS. Patients with a large prostate show a higher prevalence of androgenetic alopecia. Arch Dermatol Res. 2004;296:245-9

10- Oh BR, Kim SJ, Moon JD, Kim HN, Kwon DD, Won YH, et al. Association of benign prostatic hyperplasia with male pattern baldness. Urology. 1998;51:744-8

11-Agrawal CS, Chalise PR, Bhandari BB. Correlation of prostate volume with international prostate symptom score and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. Nepal Med Coll J. 2008;10:104-7

12-Faydaci G, Bilal E, Necmettin P, Fatih T, Asuman O, Uğur K. Baldness, benign prostate hyperplasia, prostate cancer and androgen levels. Aging Male. 2008;11:189-92

13- Severi G, Sinclair R, Hopper JL, English DR, McCredie MR, Boyle P, et al. Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors. Br J Dermatol. 2003;149:1207-13

14-Greenwald P, Damon A, Kirmss V, Polan AK. Physical and demographic features of men before developing cancer of the prostate. J Natl Cancer Inst.1974; 53:341–346

15-Demark-Wahnefried W, Schildkraut JM, Thompson D, Lesko SM, McIntyre L, Schwingl P, et al. Early onset baldness and prostate cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000; 9:325–328

16-Hawk E, Breslow RA, Graubard BI. Male pattern baldness and clinical prostate cancer in the epidemiologic follow-up of the first National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000;9:523–527

17-Hsieh CC, Thanos A, Mitropoulos D, Deliveliotis C, Mantzoros CS, Trichopoulos D. Risk factors for prostate cancer: a case-control study in Greece. Int J Cancer. 1999;80:699–703

18-Giles GG, Severi G, Sinclair R, English DR, McCredie MR, Johnson W, et al. Androgenetic alopecia and prostate cancer: findings from an Australian case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11:549–553

19- Bermudo R, Abia D, Benitez D, Carrió A, Vilella R, Ortiz AR, et al. Discovery of genomic alterations through coregulation analysis of closely linked genes: a frequent gain in 17q25.3 in prostate cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1210:17-24.

20-Anderson WR, Harris NM, Holmes SA. Hormonal treatment for male-pattern hair loss: implications for cancer of the prostate? *BJU Int* 2002; 90:682–685

21-Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1192-202

22-Gormeley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnel JD et al. The effect of finasteride in men with prostatic benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1992;327:1185-1191.

23-Yoshida O, Oishi K, Okada Y, Mizutani Y, Itokawa Y, Tomoyoshi T. Effect of long-term administration of finasteride (MK-906), an inhibitor of 5 alpha-reductase, in patients with benign prostatic hiperplasia. *Hinyokika Kyo.*1996;42:323-331.

24-Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, Wilson T, Rittmaster RS; Dutasteride Alopecia Research Team. The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:1014-23

25-Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Sex hormone-binding globulin and risk of hyperglycemia in patients with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2010. 10.1016/j.jaad.2010.05.002

26-Hamilton JB. Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant common baldness. *Am J Anat.* 1942; 71:451-480

27-Anderson S, Berman DM, Jenkins EP and Ruxxel DW. Deletion of steroid 5 alpha-reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. *Nature.* 1991; 354:159-161

28-Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Godstein JL, Mc-Donald PC and Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism type II. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudo-vaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med.* 1974;291:944-949

29-Galić J, Simunović D. Prostate disease prevalence with epidemiological and hormonal analysis in randomly selected male population in Croatia. *Coll Antropol.* 2008;32:1195-202.

30-Adorini L, Penna G, Fibbi B, Maggi M. Vitamin D receptor agonists target static, dynamic, and inflammatory components of benign prostatic hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1193:146-52.

31-Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2004; 84: 935–986.

32-Nickel, J.C. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North Am;* 35: 109–115

33-Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol;*2004 172: 1784–1791.

34- Bergman R, Schein-Goldshmid R, Hochberg Z, Ben-Izhak O, Sprecher E. The alopecias associated with vitamin D-dependent rickets type IIA and with hairless gene mutations: a comparative clinical, histologic, and immunohistochemical study. *Arch Dermatol.* 2005;141:343-51

35-Baltalarli B, Bir F, Demirkan N, Abban G. The preventive effect of vitamin D3 on radiation-induced hair toxicity in a rat model. *Life Sci.* 2006;78:1646-51

36-Wang J, Lu Z, Au JL. Protection against chemotherapy-induced alopecia. *Pharm Res.* 2006; 23:2505-14.

37-Bolland MJ, Ames RW, Grey AB, Horne AM, Mason BH, Gamble GD, Reid IR. Does degree of baldness influence vitamin D status? *Med J Aust.* 2008;189:674-5

38-Amor KT, Rashid RM, Mirmirani P. Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatol Online J.* 2010;16:3.

39-Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 2010 ;63:420-9.

40-Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. A comparative study of dyslipidaemia in men and woman with androgenic alopecia. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:485-7.

41-Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Lipid levels in women with androgenetic alopecia. *Int J Dermatol.* 2010;49:1340-2.

42-Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Naranjo-Sintes R. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con alopecia androgenética: síndrome metabólico y ateromatosis carotídea. *Actual Med* 2009;94:14-23

43-Lee SH, Kim JC, Lee JY, Kim JH, Oh CY, Lee SW, et al. Effects of obesity on lower urinary tract symptoms in Korean BPH patients. *Asian J Androl.* 2009;11:663-8.

- 44-Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, et al. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2562.
- 45-Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G, Guisepe V, Luigi PA, et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003; 43: 164-75.
- 46-Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakijima Y et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-61.
- 47-Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E, Giovannucci E, Platz EA. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate* 2005; 62: 27-33.
- 48-Sarma AV, Jaffe CA, Schottenfeld D, Dunn R, Montie JE, Cooney KA, et al. Insulinlike growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and body mass index: clinical correlates of prostate volume among black men. *Urology* 2002; 59: 362-7.
- 49-Kaplan SA. Patients with a large prostate show a higher prevalence of androgenetic alopecia. *J Urol.* 2005;174:1905

Abbreviation used:

AGA: Androgenetic alopecia

BMI: Body mass index

BP: Blood pressure

BPH: Benign prostatic hyperplasia

CI: Confident interval

CRP: C reactive protein

DHT: Dihydrotestosterone

FSH: Follicle stimulating hormone

IIEF: International Index of Erectile Function

IPSS: International Prostate Symptom Score

HDL-C: High density lipoprotein Cholesterol

LDL-C: Low density lipoprotein Cholesterol

LH: Luteinizing hormone

OR: Odds ratio

PSA: prostate-specific antigen

SHBG: Sex hormone-binding globulin

VDR: Vitamin D receptor

IV. DISCUSIÓN

IV. DISCUSIÓN

IV.1. ALOPECIA ANDROGENÉTICA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

1.1. Datos generales:

La asociación entre la alopecia androgenética y la enfermedad cardiovascular fue inicialmente sugerida por Cotton en 1972 (Cotton SG y cols., 1972). Desde entonces se han realizados numerosos estudios epidemiológicos para corroborar esta asociación, con diferentes resultados. La mayoría de ellos se han centrado en el análisis de la enfermedad coronaria propiamente dicha como el infarto agudo de miocardio o la mortalidad por causas cardíacas y en pocos casos se ha estudiado la asociación con factores de riesgo cardiovascular, como criterios de síndrome metabólico o presencia de placa de ateroma carotídea. Además se han estudiado poco los mecanismos fisiopatológicos que permitan explicar esta asociación.

Al analizar inicialmente las características de ambos grupos (pacientes con AAG y controles sanos) estudiados en esta Tesis doctoral, observamos que son bastante similares en cuanto a la distribución de la edad y datos antropométricos como el peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC). La ausencia de diferencias significativas en estos parámetros es fundamental para poder establecer comparaciones posteriores, partiendo por tanto de dos grupos homogéneos. Sin embargo el perímetro abdominal es mayor en el grupo de pacientes con alopecia androgenética tanto en los varones como en las mujeres, lo que indica que en estos pacientes sin tener mayor prevalencia de obesidad medida mediante el IMC, sí que se produce una redistribución de la grasa en torno a las vísceras abdominales, dato característico y fundamental del síndrome metabólico.

Por el contrario Hirsso, si encuentra diferencias estadísticamente significativas tanto en el perímetro abdominal como en el índice de masa corporal (Hirsso P y cols., 2007).

Como era esperable los hombres con alopecia androgenética presentaron unos valores medios superiores del peso y la talla que las mujeres con alopecia androgenética pero no se observaron diferencias en los valores del índice de masa corporal que en ambos grupos estaban en torno a los valores del sobrepeso.

Aunque la medida más común de la obesidad es mediante el IMC que se calcula fácilmente dividiendo el peso entre la altura en metros al cuadrado, se le ha criticado su escasa capacidad para medir la grasa corporal puesto que no puede diferenciar entre la masa muscular y la grasa, de forma que es posible que una persona muy musculosa sea clasificada erróneamente como obesa. La ventaja del IMC es que poblacionalmente es una medida muy útil puesto que su cálculo no depende de la edad ni del sexo (OMS, 2006). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25 y la obesidad como un IMC igual o superior a 30. Estos umbrales sirven de referencia para las evaluaciones individuales, pero hay pruebas de que el riesgo de enfermedades crónicas en la población aumenta progresivamente a partir de un IMC de 21.

El sobrepeso y la obesidad tienen graves consecuencias para la salud. El riesgo aumenta progresivamente a medida que lo hace el IMC y el perímetro abdominal. El IMC elevado y el perímetro abdominal son un importante factor de riesgo de enfermedades crónicas, tales como:

- Las enfermedades cardiovasculares (especialmente las cardiopatías y los accidentes vasculares cerebrales), que ya constituyen la principal causa de muerte en todo el mundo, con 17 millones de muertes anuales.
- La diabetes, que se ha transformado rápidamente en una epidemia mundial. La OMS calcula que las muertes por diabetes aumentarán en todo el mundo en más de un 50% en los próximos 10 años.
- Las enfermedades del aparato locomotor y en particular la artrosis.
- Algunos cánceres, como los de endometrio, mama y colon.

Como otros autores pensamos que la medida de la obesidad mediante el perímetro abdominal puede aportar una aproximación más exacta al concepto de obesidad en los pacientes con alopecia androgenética y proponer actuaciones terapéuticas adecuadas (ATP-III, 2000). Los pacientes con alopecia androgenética sin tener valores más elevados de IMC presentan un mayor perímetro abdominal y esto se correlaciona directamente con un mayor riesgo de síndrome metabólico.

En nuestro estudio la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular que podrían actuar como agentes confusores al comparar con el grupo control como el tabaquismo, sedentarismo, consumo de alcohol, dieta (ingesta de sal) antecedentes personales de patología cardíaca se distribuyen de forma homogénea en los dos grupos. El consumo de fármacos relacionados con la diabetes, la hipertensión y la dislipemia también fue estudiado y a pesar de que se encontró una tendencia a que los pacientes con AAG tuviesen un consumo mayor de antihipertensivos en relación al grupo control, estas diferencias no fueron significativas.

En relación al tratamiento para la alopecia androgenética el porcentaje de varones con alopecia que recibía tratamiento con finasterida fue muy bajo sin embargo la utilización de minoxidil tópico era mayor y de forma estadísticamente significativa en las mujeres. A pesar de que se ha descrito una disminución de los valores de DHT en los pacientes con AAG en tratamiento con finasterida (Camacho FM y cols., 2008) pensamos que esto no modificará los resultados de este estudio debido al bajo porcentaje de pacientes que tenían este tratamiento.

El estudio de los valores medios de tensión arterial sistólica y diastólica en los pacientes con alopecia androgenética en relación al uso de minoxidil tópico no mostró diferencias significativas. El desarrollo inicial de este fármaco tomado por vía oral fue para el tratamiento de la hipertensión arterial debido a sus propiedades vasodilatadoras sobre todo a nivel renal, manteniendo aún su indicación para casos refractarios a múltiples tratamientos (Halling SE y cols., 2010). Algunos autores que usaban minoxidil oral para el tratamiento de la hipertensión arterial comprobaron que

se producía una mejoría importante en la alopecia androgenética (Zappacosta AR, 1980) y permitió que se comenzase a estudiar su efectividad de forma tópica. En relación a los efectos secundarios de este fármaco, que es bastante seguro (Rietschel RL, Duncan SH, 1987), ha existido siempre alguna controversia sobre si modificaba la tensión arterial motivado por su primera indicación como antihipertensivo. En los ensayos clínicos previos a la aprobación del minoxidil tópico para el tratamiento de la alopecia androgenética se describieron ocho casos de muertes de paciente, pero algunos autores han analizado que lo más probable es que estas muertes se produjeran por otras causas diferentes al uso de minoxidil tópico (Spindler JR, 1987).

No obstante se debe de utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, porque en algunos casos puede producir retención hidrosalina y taquicardia agravando un cuadro previo. En casos de absorción sistémica importante por la existencia de alguna dermatosis previa en el cuero cabelludo podría producir también fenómenos de hipotensión. Nosotros en el presente estudio no hemos recogido efectos secundarios asociados al minoxidil de tipo cardiovascular porque pensamos que la absorción sistémica es mínima salvo en los casos en que haya lesiones en el cuero cabelludo que se recomienda la suspensión del tratamiento hasta la resolución del proceso. Creemos por tanto que la utilización de minoxidil no afectará a los resultados relacionados con los estudios de hipertensión arterial en estos pacientes. Los efectos secundarios asociados a minoxidil que más frecuentemente se encontraron en este grupo de pacientes fueron irritación cutánea, prurito, descamación e hipertriosis.

El análisis de la prevalencia de antecedentes familiares de alopecia androgenética en los sujetos estudiados demostró que la mayoría de los pacientes tenían antecedentes paternos o maternos de alopecia en relación al grupo control. Recientemente se ha comprobado una asociación entre la AAG masculina y regiones variables del receptor de los andrógenos (Ellis JA y cols., 2000; Hayes VM y cols., 2005; Hillmer AM y cols., 2005; Prodi DA y cols., 2008; Hilmer y cols., 2009;) que no ha podido ser demostrada en la AAG femenina (El-Samahy MH y cols., 2009). Sin embargo deben de existir otras vías genéticas implicadas en la alopecia androgenética puesto que este gen se encuentra en el cromosoma X y se heredaría por vía materna, no pudiendo explicar

que la mayoría de los varones con alopecia androgenética tengan antecedentes paternos con este problema.

Otro aspecto muy relevante relacionado con la genética es que los pacientes con AAG presentaron una mayor prevalencia de historia familiar precoz de enfermedad cardiovascular en relación al grupo control que es considerado *per se* un importante factor de riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que los sujetos que tienen historia familiar precoz de enfermedad cardiovascular presentan con mayor frecuencia y a edades precoces problemas cardiovasculares debido a una mayor susceptibilidad genética (Ebrí Torné B y cols., 2006; Dekkers JC y cols., 2004).

El hecho de que los pacientes con alopecia androgenética presenten con más frecuencia una historia familiar común de alopecia y de enfermedad cardiovascular indica que puede existir una susceptibilidad genética heredable para padecer ambos procesos y que de alguna se podría heredar conjuntamente. En familias con síndrome de CARASIL que asocian enfermedad arterial cerebral de pequeños vasos y alopecia se ha demostrado que existe una alteración genética en una serin proteasa (HTRA1) de la familia del factor de crecimiento transformante- β (Hara K y cols., 2009; Shiga A y cols., 2010). Este factor de crecimiento se ha implicado en la patogenia de la AAG mediante un mecanismo de inhibición folicular. (Itami S y cols., 1995; Inui S y cols., 2002). Los factores genéticos cada vez juegan un papel más importante en el estudio de factores predictores y pronósticos de enfermedad cardiovascular (Shah SH y cols., 2010).

1.2. Síndrome Metabólico:

Al comparar la frecuencia de síndrome metabólico en ambos grupos, se encuentran diferencias importantes. Más de la mitad de los pacientes con alopecia cumplen tres o más de los criterios de síndrome metabólico de la ATP-III, considerando como criterio imprescindible la presencia de obesidad abdominal siguiendo las últimas recomendaciones de la *International Diabetes Federation*. La prevalencia de síndrome

metabólico en el grupo control fue mucho más baja, de forma estadísticamente significativa.

Este es el primer trabajo que ha analizado la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con alopecia androgenética como queda reflejado en el primer artículo del *Journal of the American Academy of Dermatology*. Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se indica que los pacientes varones con alopecia androgenética severa presentan un riesgo 2,6 veces superior de presentar síndrome metabólico según los criterios de la ATP-III que aquellos que tienen una alopecia moderada. Sin embargo este estudio realizado en población asiática no aporta datos de prevalencia de síndrome metabólico ni analiza lo que ocurre en mujeres con AAG (Su LH, Chen TH y cols., 2010).

La relación entre la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico está bien documentada. Recientemente se ha publicado un trabajo que determina que los individuos que cumplen los criterios de la ATP III tiene 2.59 más posibilidades de experimentar un evento cardiovascular en los próximos 10 años (Assmann G y cols. 2008). Para Choi KM, en un estudio realizado en Corea, la odds ratio para enfermedad arterial coronaria es de 3,5 en sujetos que cumplen los criterios de la ATP-III. Estos autores defienden que existe una mejor correlación entre los criterios de la ATP-III y enfermedad cardiovascular que con otros de los criterios que se han definido de síndrome metabólico (Choi KM y cols. 2007). En cualquier caso, todo sujeto que cumpla criterios de síndrome metabólico, entendido como conjunto de factores de riesgo cardiovascular, tiene más posibilidades de sufrir un evento cardiovascular de tipo coronario o cerebrovascular.

Las cifras tan elevadas de síndrome metabólico en la población estudiada con alopecia androgenética tienen una gran importancia pronóstica puesto que el desarrollo de medidas correctoras de estos factores de riesgo evitará el desarrollo de la propia enfermedad cardiovascular. El control de estos factores de riesgo deberá iniciarse en la consulta del dermatólogo ofreciendo consejo incluso tratamiento para la hipertensión,

obesidad y dislipemia pero se deberá completar con otros especialistas como los médicos de atención primaria o internistas.

Un trabajo muy reciente realizado en un grupo reducido de pacientes con alopecia androgenética muestra que el tratamiento con finasterida 1 mg durante un año en pacientes con alopecia androgenética de inicio precoz y con Ebling III produce una mejoría importante de perfil metabólico y control de la glucemia (Duskova M y cols., 2010). Quedaría por estudiar si el tratamiento del síndrome metabólico y todos los factores asociados podría conseguir una mejora en la clínica de la alopecia androgenética o al menos disminuir su progresión.

La prevalencia de síndrome metabólico es variable según el área geográfica estudiada y la comparación de la prevalencia de síndrome metabólico en nuestros pacientes con alopecia con otros estudios que analizan la prevalencia de síndrome metabólico en la población general debe de realizarse con precaución. Choi KM establece una prevalencia del 18% para el síndrome metabólico en la población general para individuos mayores de 20 años (Choi KM y cols. 2007). Sin embargo en un estudio Europeo realizado en Francia publicado en 2008 es algo inferior: 11,7% en varones y 7.5% en mujeres, cifras similares a las del grupo control de nuestro estudio (Lameira D y cols., 2008).

En la población brasileña, la prevalencia es algo mayor, en torno al 30% según el estudio publicado por Salaroli (Salaroli LB y cols., 2007). Martínez Candela publicó en 2007 un trabajo donde estudian la frecuencia de síndrome metabólico en Murcia según los diferentes criterios que se han definido y su correlación (Martínez Candela J y cols., 2007). Analizan a 317 sujetos con edades superiores a los 30 años y encuentran un porcentaje del 20,2 %, siguiendo los criterios de la ATP-III, cifra algo superior a la referida en nuestro grupo control. La prevalencia de síndrome metabólico en población general en la provincia de Albacete es también próxima al 20%, sin embargo en este grupo la edad media era de 57 años (Calbo Mayo JM y cols., 2007). El único estudio que analiza la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con AAG en población asiática establece una frecuencia global del 17% para toda la población de Comorbilidades en Alopecia Androgenética

estudio, sin aportar los valores exactos de la prevalencia en el grupo de pacientes con alopecia y dificultando la comparación de sus resultados con los obtenidos en nuestro estudio (Su LH, Chen TH, 2010).

Se ha descrito una mayor prevalencia de síndrome metabólico en muchas enfermedades inflamatorias crónicas como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide. A pesar del desarrollo de nuevos fármacos que conseguían controlar estas enfermedades, la mortalidad seguía siendo elevada y esto era debido a un mayor riesgo cardiovascular más que a complicaciones de la propia enfermedad. Hasta el momento, sin embargo, no se han publicado artículos sobre prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con alopecia androgenética a pesar de haberse asociado con mayor riesgo cardiovascular.

Se debe de tener presente que recientemente se ha descrito una mayor prevalencia de síndrome metabólico y de riesgo cardiovascular en los pacientes con psoriasis asociado con la inflamación crónica y a la presencia de niveles elevados de citoquinas en sangre que presentan estos pacientes como la IL-6, TNF- α , IL-8, IL-3... (Arias-Santiago y cols., 2010; Ruiz-Carrascosa JC, Arias-Santiago S, 2010; Ortonne JP, 2008). Ninguno de los pacientes con alopecia androgenética ni de los sujetos del grupo control presentaba psoriasis para no alterar los resultados del estudio.

Un aspecto importante en relación con el diagnóstico de síndrome metabólico es que la mayoría de los pacientes con alopecia androgenética desconocían que eran hipertensos o que tenían alteraciones del perfil lipídico o intolerancia hidrogenada. En estos casos se realizó una derivación a su médico de atención primaria para iniciar tratamiento preventivo, en algunos casos con dieta y ejercicio físico y en otros con antihipertensivos, hipolipemiantes y antidiabéticos orales.

Se analizaran a continuación todos los factores que constituyen el síndrome metabólico detalladamente, centrándose en los aspectos más relevantes.

1.3. Obesidad:

La obesidad abdominal definida recientemente como criterio imprescindible para el diagnóstico de síndrome metabólico, ha tenido un valor medio superior de forma estadísticamente significativa para los sujetos con alopecia de nuestro estudio en relación al grupo control, sin embargo como se comentó previamente no se detectaron diferencias en ambos grupos en relación al peso ni al índice de masa corporal, lo que indica que en los sujetos con alopecia se produce una redistribución abdominal de la grasa, considerándose un factor importante de riesgo cardiovascular y relacionado en muchos estudios con la resistencia a la insulina. Consideramos que la mejor medida de la obesidad en los pacientes con alopecia androgenética es mediante el perímetro abdominal por ser la grasa abdominal la que se ha relacionado con mayor número de trastornos metabólicos.

En nuestro estudio, los sujetos con alopecia, han presentado valores medios de insulina más elevados de forma estadísticamente significativa comparado con el grupo control, sugerentes de una resistencia periférica a la insulina. La relación entre la obesidad abdominal (perímetro abdominal) y las cifras elevadas de insulina se hace evidente en los estudios de correlación que muestran un coeficiente de correlación por encima de 0,35 y de forma estadísticamente significativa. De igual forma, los pacientes con síndrome metabólico tienen hiperinsulinemia (definida como niveles basales de insulina superiores a 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$), confirmándose que la resistencia a la insulina es un elemento clave en la patogenia del síndrome metabólico. Los niveles elevados de insulina de forma mantenida producen a un trastorno en las células β pancreáticas que desencadena una diabetes mellitus tipo 2. Además estos niveles elevados de insulina modifican directamente el metabolismo lipídico y producen elevación de los triglicéridos y del LDL-colesterol de partículas pequeñas y densas y reducen los niveles de HDL-colesterol en lo que se ha llamado dislipemia aterógena, que junto con la estimulación de la producción de las células musculares lisas y la disminución de la prostaciclina favorece la formación de la placa de ateroma por disfunción endotelial.

Mantilainen V estableció una asociación entre la AAG de inicio precoz y la resistencia a la insulina, pero el mecanismo mediante el cual la resistencia a la insulina contribuye a la alopecia no está claro (Matilainen V y cols., 2000). Es posible que el exceso de insulina circulante hallado en los pacientes con alopecia provoque una vasoconstricción y déficit nutricional en los folículos de cuero cabelludo, favoreciendo el efecto de la DHT en la miniaturización folicular (Matilainen V y cols., 2000). Algunos estudios previos han demostrado que la reducción del flujo sanguíneo en el cuero cabelludo podría estar relacionada con el inicio y la progresión de la alopecia androgenética de inicio precoz (Klemp P y cols., 1989).

Otros trabajos han demostrado que las alteraciones en la vascularización del cuero cabelludo y la insuficiencia microvascular al producir una situación de hipoxia relativa de los tejidos condiciona que se agrave el proceso de alopecia androgenética y aunque no son consideradas como la causa principal de la AAG, puede favorecer de forma importante su progresión (Goldman BE y cols., 1996). Por tanto los niveles elevados de insulina que presentan los pacientes con alopecia androgenética, pueden ser el resultado de un incremento de la obesidad abdominal y del aumento del perímetro abdominal. Estas cifras elevadas de insulina, pueden a su vez, acelerar el proceso de miniaturización folicular al producir trastornos de vascularización del cuero cabelludo.

1.4. Hipertensión arterial:

La hipertensión arterial es un criterio mayor de enfermedad cardiovascular, relacionado con la miocardiopatía hipertensiva y sobre todo con el accidente vascular cerebral. Es un factor de riesgo cardiovascular muy prevalente debido al incremento de la obesidad y la longevidad de la población. Las nuevas guías de práctica clínica tienden a ser cada vez más estrictas con el control de las cifras tensionales, sobre todo en las situaciones donde se combinan varios factores de riesgo, como la asociación con cifras elevadas de glucemia, de LDL-colesterol o con incremento del perímetro abdominal como medida de la obesidad, como ocurre en algunos pacientes con alopecia. El control de la tensión arterial se asocia a una disminución muy importante

de la enfermedad cardiovascular e incremento de la esperanza de vida. Las cifras que se han considerado como referencia en este estudio para definir la hipertensión son las mismas incluidas en la mayoría de los criterios de síndrome metabólico, presión arterial sistólica superior a 130 mmHg. y presión arterial diastólica superior a 85 mmHg. (Cushman WC y cols., 2010).

Los valores medios de tensión arterial diastólica y sistólica han sido superiores en el grupo de pacientes con alopecia androgenética de forma estadísticamente significativa a pesar de que algunos de los pacientes con AAG seguían tratamiento antihipertensivo y esto disminuye los valores medios de tensión arterial. Los valores medios de tensión arterial sistólica medios tanto en hombres como mujeres superaban los 130 mmHg y los de tensión arterial diastólica también eran superiores al umbral considerado de 85 mmHg. Estas cifras elevadas de tensión arterial pueden estar relacionadas con la mayor prevalencia de obesidad abdominal la resistencia a la insulina en el contexto de síndrome metabólico.

Recientemente se ha publicado un artículo que analiza la relación entre la AAG y la hipertensión, mediante un estudio prospectivo con 250 varones entre 35 y 65 años. El 38% de los pacientes eran hipertensos y el 65% presentaba algún grado de alopecia androgenética, prevalencia algo superior a la comunicada en otros estudios. El 82% de los pacientes con hipertensión (>140/90) tenían alopecia, frente al 56% de los normotensos ($P < 0.001$) y confirmaron que tal asociación era independiente de la edad (Ahouansou S y cols., 2007).

Los autores proponen dos explicaciones para esta asociación: la primera es que los andrógenos implicados en la patogenia de la AAG se unan a los receptores esteroideos favoreciendo el aumento de la presión sanguínea y la segunda que el hiperaldosteronismo primario, que subyace a la mayoría de los casos de hipertensión, participe directamente en el desarrollo de la alopecia, basándose en un estudio realizado con ratones transgénicos con sobreexpresión cutánea de receptores mineralcorticoideos que desarrollaban alopecia (Sainte Marie Y y cols., 2007). Sin embargo no analizaron los valores de aldosterona en este estudio.

Nosotros hemos estudiados los niveles de aldosterona en los pacientes con AAG y en el grupo control en muestras obtenidas entre las 8 y 9 am y tras treinta minutos de reposo. Las cifras de aldosterona en los pacientes alopécicos fueron muy superiores al grupo control apoyando la hipótesis anterior como queda recogido en los dos estudios publicados en el *British Journal of Dermatology*. Además los resultados de los test de correlación muestran un progresivo incremento de las cifras de tensión arterial cuando se produce un aumento de la aldosterona.

Las hormonas esteroideas desempeñan un papel muy importante regulando numerosas funciones en el organismo y también en la piel. Los receptores de estas hormonas son de la superfamilia de receptores intranucleares ligando-dependientes de factores de transcripción. Esta familia incluye el receptor de mineralcorticoides, de glucocorticoides y otros esteroides como andrógenos, estrógenos, gestágenos, hormonas tiroideas, vitamina D o ácido retinoico (Gronemeyer H y cols., 2004; Lu N Z y cols., 2006; Schmuth M y cols., 2008; Zouboulis C y cols., 2008).

La acción moduladora de estas hormonas sobre el ciclo de crecimiento del pelo es conocida, se ha comentado el papel de los andrógenos en el ciclo del pelo, la triyodotironina y la tiroxina estimulan el crecimiento de queratinocitos epidérmicos y de la matriz del pelo e intervienen en la regeneración de la piel y del folículo piloso (Radoja N y cols., 2004; Alonso L C y cols., 2003). Los análogos de la vitamina D, sus metabolitos y el ácido retinoico producen una inhibición de la proliferación de queratinocitos y esto ha permitido su uso terapéutico en pacientes con psoriasis (Lehmann B, 2009; Safer J D y cols., 2005; Schacke H y cols., 2002).

Algunos estudios desarrollados en ratones han demostrado que la alteración de estos receptores conduce a anomalías importantes en la homeostasis de la epidermis produciendo displasia del folículo piloso y alopecia (Li M y cols., 2001; Li Y C y cols., 1997; Xie Z y cols., 2002). Los receptores mineralcorticoideos sobre los que actúa la aldosterona en la piel han sido poco estudiados, aunque se ha demostrado su presencia en piel humana (Kenouch S y cols., 1994). Modelos de experimentación con ratones donde hay una sobreexpresión de receptores para la aldosterona han

Comorbilidades en Alopecia Androgenética

demostrado que se producen anomalías en el crecimiento del folículo piloso y reducción del número de folículos (Sainte Marie Y y cols., 2007). Estos resultados muestran que el receptor de la aldosterona está implicado en el crecimiento del pelo, el desarrollo del folículo piloso y regulación de la composición iónica del sudor (Conn J W, 1963).

Además la aldosterona tiene un papel muy importante en el control de la tensión arterial pues regula el volumen extracelular al reabsorber sodio en la parte distal de la nefrona (Fuller P J, Young M J y cols., 2005). Asimismo se ha demostrado la presencia de receptores de aldosterona en cardiomiocitos, células endoteliales y células de musculo liso (Viengchareun S y cols., 2007; Funder J W, 2009) y lo que es más importante que la estimulación de estos receptores que puede favorecer el desarrollo de patología cardiovascular como arritmias cardíacas, hipertensión o fallo cardíaco por un mecanismo independiente al aumento de la presión arterial (Fiebeler A y cols., 2007; Young M J, 2008). También se ha estudiado la implicación de la aldosterona en la formación de la placa de ateroma y la aterosclerosis a través de su acción sobre el receptor Lox-1 (Taye A y cols., 2010). Se ha demostrado que los niveles elevados de aldosterona son un factor independiente para predecir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Además la aldosterona está implicada en el metabolismo del adipocito, con lo cual en situaciones de niveles elevados de esta hormona podría condicionar trastornos en los lípidos y obesidad (Caprio M y cols., 2007).

También se ha demostrado que el uso de fármacos como la espironolactona o eplerrenona en pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio previo produce una mejora importante de la morbi-mortalidad. Estos fármacos son útiles cuando hay un hiperaldosteronismo franco pero también en casos de valores discretamente supra-normales de aldosterona y permitirían actuar sobre el síndrome metabólico de forma integral (Guo C y cols., 2008; Farman N y cols., 2010).

En los pacientes con AAG e hipertensión que además presentan niveles elevados de aldosterona, la utilización de antagonistas de la aldosterona, podría tener un doble efecto beneficioso, por un lado el control de la tensión arterial y por otro la detención

de la progresión de la alopecia. El desarrollo de nuevos fármacos antagonistas selectivos de los receptores de aldosterona, podrían resultar útiles para el tratamiento de la alopecia androgenética asociada a hipertensión. La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio, antagonista de la aldosterona, que es muy usado como antihipertensivo. Presenta un núcleo esteroide con cuatro anillos y su principal metabolito, la canrenona es el que desempeña la acción diurética más importante (Price VH y cols., 2000). Se utiliza la espironolactona fuera de indicación aprobada para el tratamiento de mujeres con alopecia androgenética, con buena respuesta en muchos casos. Su uso queda limitado en varones por sus efectos antiandrogénicos.

Clásicamente los efectos beneficiosos de la espironolactona en la alopecia androgenética se han atribuido a que reduce la producción adrenal de andrógenos y realiza un bloqueo competitivo de los receptores androgénicos (Rathnayake D y Sinclair R, 2010). Sin embargo creemos que sus efectos beneficiosos pueden también venir mediados por su acción antagónica directa sobre la aldosterona, porque hemos demostrado que los pacientes con AAG presentan niveles superiores de aldosterona en comparación con el grupo control. El desarrollo de antagonistas selectivos de la aldosterona que no ejerzan acción antiandrogénica como la eplerrenona, permitiría su uso en varones actuando a través de esta vía (Hu X y cols., 2005; Struthers A, 2008).

Por tanto la aldosterona desempeña un papel muy importante en los pacientes con AAG que presentan hipertensión. Debido a la importancia que tiene el diagnóstico precoz de la hipertensión en la prevención de la enfermedad cardiovascular, la realización de un *screening* en los pacientes con alopecia androgenética permitiría su diagnóstico y la indicación de un tratamiento adecuado. Un aspecto muy importante es que la determinación de los niveles de aldosterona en pacientes con alopecia androgenética podría predecir el riesgo de hipertensión arterial en el futuro. Un estudio reciente muestra que los niveles elevados de aldosterona, incluso dentro del rango fisiológico considerado como normal se asocian con un mayor riesgo de hipertensión arterial (Vasan RS y cols., 2004). Existe una conexión muy importante entre los niveles elevados de aldosterona y la resistencia a la insulina. Como queda recogido en nuestros datos hay una correlación importante entre los valores elevados

de insulina y de aldosterona, esto indica que los pacientes con AAG que presenta cifras elevadas de insulina en el contexto de la obesidad y el síndrome metabólico también asocian elevación de la aldosterona, recientemente se ha demostrado que la aldosterona se asocia a insulínresistencia también en sujetos normotensos y de forma independiente a otros factores de riesgo cardiovascular (Garg R y cols., 2010; Bentley-Lewis R y cols., 2007). Ambas hormonas aldosterona e insulina juegan un papel muy importante en la patogenia del síndrome metabólico y la hipertensión arterial respectivamente, pero además las dos hormonas tiene implicaciones patogénicas en el desarrollo y progresión de la alopecia androgenética.

Son pocos los trabajos que analizan la prevalencia de hipertensión en los pacientes con alopecia androgenética, algunos trabajos ponen de manifestó que la presencia de hipertensión es más frecuente en pacientes de más edad. Hirsso un estudio realizado en hombres finlandeses de 63 años encuentra cifras tensionales significativamente más elevadas en pacientes con alopecia androgenética en relación con grupo control (65% vs. 45%), así como una mayor frecuencia de diabetes y de hiperinsulinemia (Hirsso P y cols., 2006). Sin embargo en pacientes jóvenes (menos de 35 años) con alopecia androgenética no se hallan diferencias significativas (Hirsso P y cols., 2007).

El seguimiento durante años de pacientes jóvenes con AAG permitiría estudiar qué factores se asocian al desarrollo de hipertensión, la monitorización de los niveles de aldosterona en estos pacientes podría ser de gran ayuda para predecir que pacientes tiene más riesgo de desarrollar hipertensión arterial (Vasan RS y cols., 2004).

La hipertensión arterial en mujeres ha sido poco estudiada, nosotros hemos comprobado como las mujeres con AAG presentan cifras elevadas de tensión arterial sistólica y diastólica más elevada en relación al grupo control con una correlación muy estrecha con los valores de aldosterona. Mansouri P (Mansouri P y cols., 2005) en su estudio sobre enfermedad coronaria en mujeres con AGA establece un riesgo relativo de hipertensión arterial de 1,69 ($P < 0,02$).

1.5. Dislipemia:

El análisis del perfil lipídico de los pacientes con AAG es muy interesante porque se asocia de forma importante al incremento del riesgo cardiovascular y el arsenal terapéutico disponible actualmente permite un adecuado tratamiento y control de esta enfermedad. De forma exhaustiva se analizó el perfil lipídico en los pacientes con AAG tanto hombres como mujeres en los estudios publicados en *Acta Dermatovenereologica* y en *International Journal of Dermatology*.

El análisis de los valores lipídicos en mujeres con alopecia androgenética mostró unos niveles medios significativamente más elevados de triglicéridos, LDL-C y colesterol total y más bajos de HDL-C en relación al grupo control. Se analizaron además las ratios colesterol total/HDL-C y LDL-C/HDL-C que fueron significativamente mayores en el grupo de mujeres con alopecia. Los hombres con alopecia androgenética presentaron diferencias significativas en todos los parámetros en relación al grupo control salvo en los valores de HDL-C, en los que no hubo diferencias. La prevalencia de dislipemia entendida como trigliceridemia mayor a 150 mg/dl, colesterol total mayor a 200 mg/d, LDL mayor a 130 mg/dl o tratamiento hipolipemiante fue significativamente mayor en hombres y mujeres con AAG en relación al grupo control.

Pocos estudios han analizado el perfil lipídico en los pacientes con alopecia androgenética. La mayor prevalencia de síndrome metabólico que presentan estos pacientes podría explicar la elevada incidencia de dislipemia. En una serie importante de pacientes se ha demostrado recientemente que la obesidad abdominal se asocia directamente con la hipertrigliceridemia (Lee S y cols., 2010).

Matilainen en un estudio sobre alopecia y enfermedad coronaria mostró que un grupo de pacientes varones de 60 años con alopecia que habían sido sometidos a procedimientos de revascularización cardíaca, tenían niveles de triglicéridos más elevados en relación al grupo control (Matilainen y cols., 2001). Recientemente se ha publicado un estudio del perfil lipídico en pacientes varones con AAG que mostraba

valores medios significativamente superiores de triglicéridos y de colesterol total/HDL-C y significativamente inferiores de HDL-C en relación a un grupo control. Sin embargo, a diferencia de nuestros hallazgos, no había diferencias en los niveles de colesterol total ni de LDL-C (Sadighha A, Zahed GM, 2009). Nosotros no hemos hallado diferencias en los valores medios de HDL-C en el grupo de varones con AAG en relación al control, presentando ambos grupos (varones con AAG y controles) valores bajos. Los niveles plasmáticos de HDL-C se relacionan estrechamente con el ejercicio físico, por lo que las tasas tan elevadas de sedentarismo en ambos grupos podrían explicar estos resultados, existe además una buena correlación negativa entre los niveles de HDL-C y el peso corporal en varones con AAG.

Guzzo evaluó los niveles lipídicos en pacientes varones con alopecia androgenética (III y IV) y un grupo control sin encontrar diferencias significativas (Guzzo CA y cols., 1996), sin embargo para algunos autores estos resultados son cuestionables por no haber considerado ciertos factores de confusión (Sadighha A, Zahed GM, 2009). Algunos autores han demostrado un incremento de los triglicéridos y la lipoproteína (a) en los pacientes con alopecia androgenética sobre todo de tipo vértex (Sasmaz S y cols., 1999). Dicho incremento se asocia a un mayor riesgo de enfermedad coronaria (Ari Z, Yigitoglu MR, 1997) y algunos autores recomiendan su determinación para estratificar el riesgo de enfermedad coronaria en estos pacientes (Galán M y Moreno JC, 2003).

La dislipemia, como el resto de factores de riesgo cardiovasculares, ha sido poco estudiada en mujeres con alopecia androgenética. Mansouri que analiza la relación entre la enfermedad coronaria medida mediante estudios angiográficos y la alopecia androgenética femenina no incluye parámetros lipídicos en su trabajo (Mansouri P y cols., 2005). Matilainen en su estudio donde analiza la resistencia a la insulina en un grupo de mujeres con alopecia androgenética no encuentra diferencias en los valores lipídicos (Matilainen V y cols., 2003). Nosotros hemos comprobado que las mujeres con AAG estudiadas presentan valores lipídicos superiores al grupo control. El estudio comparativo de los valores lipídicos en hombres y mujeres con AAG mostró que las mujeres presentan niveles significativamente superiores de HDL-C, sin embargo los varones presentaron cifras más elevadas de triglicéridos, LDL-C, colesterol total/HDL-C

y LDL-C/HDL-C. La presencia de niveles elevados de HDL-C en mujeres con alopecia en relación a los varones era esperable puesto que sus niveles están asociados al sexo del individuo, sin embargo el resto de parámetros parecen no estar tan influidos por el género y los valores límite para el diagnóstico dislipemia son similares en hombres y mujeres. La ausencia de diferencias en los valores lipídicos según los distintos grados de alopecia sugiere que el estudio de dislipemia se debe hacer de forma similar en todos los pacientes.

El estudio que nos presenta Giltay es muy interesante, en él analiza a 81 mujeres transexuales tratadas con ésteres de testosterona y observa que un 40% desarrollan alopecia de patrón androgenético sin embargo no evidencia diferencias en el peso o perfil lipídico, probablemente debido a que el período de seguimiento fue muy limitado. Estos autores sugieren que el incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con AAG es independiente de la acción de los andrógenos (Giltay EJ y cols., 2004). Nosotros creemos que la relación entre la AAG y la enfermedad cardiovascular es explicable por la interacción de múltiples factores analizados en esta Tesis Doctoral y que la inflamación crónica mostrada por los parámetros elevados de reactantes de fase aguda y la obesidad abdominal en el contexto del síndrome metabólico tan prevalente en los pacientes con AAG pueden justificar la dislipemia (Lee S y cols., 2010).

Sí existe una clara relación entre la dislipemia y la enfermedad cardiovascular, mediante la promoción de la formación de la placa de ateroma. Los niveles elevados de triglicéridos y colesterol se asocian con la formación y desarrollo de la placa de ateroma (Bayturan O y cols., 2010). Por el contrario el HDL-C parece tener un papel protector preservando la pared vascular de factores agravantes de la placa de ateroma como la adhesión endotelial o la migración de monocitos y facilitando el transporte reverso del colesterol (Otokozawa S y cols., 2010). Los pacientes estudiados, presentaban niveles elevados de colesterol (total y LDL-C) y triglicéridos y bajos de HDL-C, asociado a una mayor prevalencia de placa de ateroma. El incremento de la mortalidad por causas cardiovasculares definida por algunos autores (Lescko SM y cols., 1993 Herrera CR y cols., 1996) podría deberse entre otras causas a la presencia Comorbilidades en Alopecia Androgenética

de una dislipemia no controlada, que provocase el desarrollo de una placa de ateroma y sus irreversibles consecuencias. Además, recientemente se ha comprobado que los niveles de triglicéridos y HDL-C se asociaban fuertemente con la enfermedad coronaria, así se ha sugerido que los valores elevados de triglicéridos y bajos de HDL-C se relacionan con la transición de ateroma a aterotrombosis y que por tanto el control de estos dos factores de riesgo cardiovascular es fundamental en pacientes con enfermedad subclínica (Sharrett AR y cols., 1999). La mayoría de los pacientes con dislipemia desconocían que tenían este problema y por lo tanto no estaban recibiendo ningún tipo de tratamiento.

Esta claramente demostrado que el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas (inhibidoras de la HMG CoA reductasa) reducen la morbi-mortalidad por infarto de miocardio o ictus asociada a la dislipemia, debido no solamente a la reducción de los niveles de colesterol sino también por los efectos a nivel vascular: reducción de la inflamación, mejora de la función endotelial, estabilización de la placa de ateroma, disminución de la migración y proliferación vascular de la musculatura lisa e inhibición de la agregación plaquetaria (Sadowitz B y cols., 2010).

1.6. Hiperglucemia-Diabetes:

La hiperglucemia, junto con la obesidad, dislipemia e hipertensión arterial constituyen los principales factores de riesgo cardiovascular y por ello su análisis en los pacientes con AAG es uno de los objetivos primordiales de esta Tesis Doctoral. La diabetes es una enfermedad muy prevalente que afecta a más de 220 millones de personas en el mundo ocasionando unas tasas de mortalidad muy elevadas (1,1 millones de personas en 2005) la mayoría mujeres y con menos de 70 años. (OMS, 2010). Se prevé un importante incremento de la incidencia de diabetes en los próximos años y de la mortalidad, por lo que resulta fundamental el establecer marcadores de riesgo de esta enfermedad, la realización de un diagnóstico precoz y la promoción de actividad física

y dieta saludable, para prevenir o retrasar su aparición como recomienda la Organización Mundial de la Salud.

La diabetes *mellitus* tipo 2 también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta se produce por una utilización ineficaz de la insulina asociada al peso corporal excesivo y la inactividad física y representa más del 90% de todos los casos de diabetes. El deterioro de la tolerancia de la glucosa y la alteración de la glucemia basal son dos estados de transición entre la normalidad y el desarrollo de diabetes que se deben de vigilar estrechamente para evitar la progresión a una diabetes franca.

Si bien la diabetes produce poca sintomatología, con el tiempo produce lesiones irreversibles en el sistema cardio-circulatorio (cardiopatía isquémica y accidente vascular cerebral), renal (nefropatía diabética), sistema nervioso (neuropatía diabética) y ocular (retinopatía) (OMS, 2010). El diagnóstico y tratamiento precoz de este problema de salud es muy importante porque evitaría la progresión de la enfermedad.

Nuestro estudio inicial publicado en *Journal of the American Academy of Dermatology* (2010) mostró que los valores de glucemia basal estaban más elevados en el grupo de pacientes alopécicos en relación al control, de forma estadísticamente significativa en las mujeres y próximo a la significación en el caso de los varones. El análisis posterior de un número más elevado de pacientes (*Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011) confirmó que las diferencias eran estadísticamente significativas en ambos grupos. El 39% de los pacientes con AAG presentaba hiperglucemia (definida como glucemia basal superior a 110 mg/dl) frente al 12,5% de los controles y casi el 18% de los pacientes con AAG presentó diabetes *mellitus* tipo 2 frente al 5% del grupo control.

En el artículo de Hirsso antes referido, destaca una frecuencia de diabetes del 21% en los sujetos con alopecia androgenética y de un 12% en el grupo control (Hirsso P y cols., 2006), valores similares a los nuestros en los pacientes con alopecia androgenética. La prevalencia de diabetes en el grupo control es más elevada que en nuestro estudio, sin embargo otros trabajos publicados en España sitúan la prevalencia

de diabetes en la población general (30-65 años) en el 6,5% (Arteagoitia JM y cols., 2003), resultados similares a nuestro grupo control.

La resistencia a la insulina, elemento clave de la patogenia del síndrome metabólico (Rodríguez Bernardino A y cols., 2010) y directamente relacionada con la hiperglucemia/diabetes se demostró mediante el estudio de los valores de insulina basales y del índice HOMA-IR. Se observó además una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de insulina y la obesidad abdominal. Los hombres y mujeres con alopecia androgenética presentan una resistencia a la insulina en el contexto de la presencia de una redistribución abdominal de la grasa y mayor perímetro abdominal. La consecuencia tardía de este fenómeno es el desarrollo de una hiperglucemia inicialmente, que si pasa desapercibida se puede transformar en una diabetes franca. Algunos autores han demostrado una asociación entre la alopecia androgenética y la resistencia a la insulina (Matilainen V y cols., 2000; Matilainen V y cols., 2003). Se ha sugerido que el exceso de insulina circulante puede producir una vasoconstricción y un déficit nutricional en el folículo pilosos favoreciendo el efecto de la DHT en la miniaturización folicular (Klemp P y cols., 1989). La presencia de áreas de insuficiencia microvascular en el cuero cabelludo de pacientes con AAG se ha relacionado con niveles basales de insulina elevados (Goldman BE y cols., 1996).

Aunque la hiperinsulinemia no es la causa principal de la alopecia androgenética parece que puede contribuir a su progresión en aquellos pacientes con síndrome metabólico. Es posible por tanto, que el tratamiento de la hiperglucemia/diabetes tenga un doble efecto beneficioso en el paciente. El primero y más importante es el control de un factor de riesgo cardiovascular que puede tener consecuencias muy negativas para su salud y el segundo que detenga o mejore su patrón de alopecia androgenética, produciendo en muchos casos un mayor bienestar y mejora de su calidad de vida.

Durante trabajo de campo de este estudio pudimos comprobar que la mayoría de los pacientes con trastornos en la regulación de la glucemia, sobre todo en la fase inicial de hiperglucemia, desconocían que tenían este problema de salud y por tanto no

realizaban ningún tipo de tratamiento ni con dieta ni farmacológico. El seguimiento de muchos de estos pacientes en los que se instauró tratamiento no solo para la hiperglucemia sino para el conjunto de problemas del síndrome metabólico nos permitió observar una mejoría importante de su calidad de vida y de la progresión de la alopecia androgenética. A pesar de que ésta podía mejorar debido al tratamiento específico de la enfermedad como se ha demostrado recientemente (Duskova M y cols., 2010), pensamos que la mejora de la enfermedad metabólica que presentan estos pacientes influye de forma positiva en el control de la alopecia.

El segundo aspecto importante relacionado con la hiperglucemia/diabetes en los pacientes con AAG es el papel de la SHBG. En el trabajo que publicamos en *The American Journal of Dermatology* (2011) pudimos comprobar que los pacientes con AAG, tanto varones como mujeres, presenta niveles estadísticamente inferiores de SHBG en relación al grupo control. Esto se traduce en que los pacientes con alopecia androgenética presentan mayor cantidad de testosterona libre que puede ejercer su acción a nivel periférico a pesar de que no existan diferencias en relación a la testosterona total en ambos grupos. La primera consecuencia es que los niveles elevados de testosterona libre al transformarse en el folículo piloso por la acción de la 5 α -reductasa en DHT favorece la miniaturización folicular.

En segundo lugar, recientemente se ha demostrado que los niveles bajos de SHBG, independientemente de los valores de testosterona, son un predictor muy importante para el desarrollo de diabetes en la población general (Ding EL y cols., 2009). Además demostramos que los pacientes con AAG y obesidad abdominal presentaban niveles más bajos de SHBG y una mayor alteración en los niveles basales de glucosa. Parece claro que los niveles bajos de SHBG desempeñan un papel importante en el desarrollo del síndrome metabólico. Se ha propuesto además que el descenso en la testosterona plasmática (Saad F y Gooren LJ, 2010; Allan CA y McLachlan RI, 2010; Saad F, 2009) puede influir en el desarrollo de enfermedad cardiovascular mediante la promoción del síndrome metabólico en los varones a partir de una cierta edad, nosotros no podemos apoyar esta afirmación puesto que nuestros pacientes que presentan niveles más bajos de SHBG tienen niveles más elevados de testosterona libre. Probablemente

Comorbilidades en Alopecia Androgenética

en pacientes varones de edad avanzada en los que se produce un descenso en los niveles plasmáticos de testosterona exista una relación el síndrome metabólico.

1.7. Ateromatosis carotidea: Placa de ateroma y grosor íntima-media:

La mayoría de trabajos que han estudiado la relación de la AAG con la enfermedad cardiovascular, analizan precisamente el riesgo de infarto de miocardio o de mortalidad por causas cardíacas (Lescko SM y cols., 1993). El problema de estos estudios, como se ha comentado, es que sólo analizan a los sujetos que han sobrevivido a la enfermedad coronaria, con lo que se pierden los datos de pacientes que fallecen y no tienen en cuenta a los individuos con enfermedad coronaria asintomática. Nosotros pensamos que es más interesante conocer el perfil de riesgo cardiovascular y los factores de riesgo que presentan estos pacientes para así poder actuar directamente sobre ellos. La primera parte de esta Tesis Doctoral está dedicada al análisis de los elementos que componen el síndrome metabólico y como éstos se interrelacionan con la alopecia androgenética a través de distintos mecanismos fisiopatogénicos.

El estudio de la ateromatosis carotidea mediante la determinación de la prevalencia de placa de ateroma y el análisis del grosor íntima media es muy interesante, pues nos permite observar si el desequilibrio metabólico que manifiestan los pacientes con alopecia androgenética tiene una repercusión directa sobre la pared arterial y por tanto requiere de medidas terapéuticas más agresivas porque el riesgo de un evento cardiovascular es mucho mayor. Se asume en muchos estudios, que la patogenia es similar para la aterosclerosis coronaria y cardíaca, y que por tanto, la presencia de placa de ateroma carotidea predice también el daño coronario (Sharrett AR y cols., 1999). La prevalencia de placa de ateroma, no ha sido estudiada previamente en pacientes con AAG, a pesar de que para algunos autores se correlaciona mejor con el infarto de miocardio que el grosor íntima media (Johnsen SH y cols., 2007). El análisis

del grosor íntima media (GIM), además de ser considerado un importante factor de riesgo cardiovascular cuando es mayor a 1 mm, es útil para reevaluar al paciente tras un periodo prolongado de tratamiento. Algunos artículos han demostrado que el tanto el tratamiento farmacológico como una dieta adecuada consiguen reducir el volumen arterial carotideo, sobre todo asociado a la reducción de peso y al mejor control de la tensión arterial (Shai I y cols., 2010).

Más del 30% de los pacientes con AAG presentaron placa de ateroma carotidea en la mayoría de los casos unilateral y con las características descritas en el artículo publicado en el *Journal of the American Academy of Dermatology* (2010). Esta cifra es bastante elevada teniendo en cuenta la edad media de los pacientes y significativamente superior a la que presentan los controles y no existían diferencias en función del sexo. La mayoría de los pacientes no presentaba trastornos hemodinámicos asociados a la presencia de la placa de ateroma, aunque en algunos casos sí que se observó alteración en el flujo sanguíneo mediante el estudio con doppler color y requirió la realización de una angio-resonancia magnética nuclear y la valoración por el cirujano cardiovascular.

La presencia de placa de ateroma se asoció de forma significativa con la mayoría de los elementos del síndrome metabólico, obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial e hiperglucemia. Los pacientes con AAG y síndrome metabólico de nuestro estudio presentan un riesgo 2,3 veces superior de tener placa de ateroma carotidea.

En aquellos casos en los que esté disponible, la realización de una ecografía carotidea, que es una técnica no invasiva, puede ser muy útil para completar la estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes con alopecia androgenética, sobre todo los que asocien muchos de los componentes de síndrome metabólico.

El análisis del grosor íntima-media mostró que los pacientes con AAG tenían valores medios significativamente superiores al grupo control a pesar de que el porcentaje de pacientes con GIM superior a 1 mm no fue muy elevado. Esto nos ha permitido

comprobar cómo en un grupo reducido de pacientes con AAG en los que se inició tratamiento con estatinas (datos no publicados) tras un año de tratamiento se produjo una reducción del GIM (reducción media de 0,156 mm) que no ocurrió sin embargo en aquellos pacientes que no tomaron este tratamiento.

Mansouri plantea un estudio diferente para analizar la relación de la alopecia androgenética con la enfermedad coronaria, en mujeres. Analiza a 106 pacientes menores de 55 años, a las que les practicó un cateterismo coronario por la sospecha de enfermedad cardíaca, encontrando que aproximadamente la mitad de las pacientes presentaban enfermedad coronaria. La alopecia androgenética estaba presente en el 29% de las pacientes con lesiones vasculares y en el 11% de las pacientes sin enfermedad coronaria ($P=0.01$, RR 1.26). Además encuentra una asociación estadísticamente significativa entre la alopecia androgenética y la historia de infartos previos e hipertensión arterial (Mansouri P y cols., 2005). A pesar de que el diseño del estudio presenta algunas limitaciones en la selección de la muestra, porque sólo considera mujeres que habían tenido sintomatología coronaria, es el único trabajo publicado realizado en mujeres con alopecia androgenética que tiene estas características. Además aunque la angiografía coronaria es el *gold standar* para el estudio de la patología coronaria, es una técnica invasiva y que no estaría indicada para sujetos con AAG asintomáticos por los posibles riesgos asociados.

Recientemente se ha publicado un trabajo sobre calvicie e infarto de miocardio con intención de replicar el clásico artículo de Lescko (Lescko SM y cols., 1993), planteando un análisis de casos (pacientes con infarto) y controles (Shahar E y cols. 2008). A pesar de que los autores establecen una OR de infarto de miocardio de 1.43 (IC 95% 1.05-1.86) para el grupo de pacientes varones con alopecia moderada en la zona del vértex, concluyen que el patrón masculino de alopecia, no es un factor de riesgo importante para el infarto de miocardio o la aterosclerosis asintomática. De nuevo en este trabajo tienen en cuenta sólo los casos prevalentes de enfermedad coronaria, no considerando los pacientes que no sobreviven al evento cardiovascular o individuos con patología coronaria asintomática. Realizan un análisis muy interesante, de medición del grosor íntima-media, en los sujetos sin enfermedad cardiovascular y Comorbilidades en Alopecia Androgenética

comparan los resultados según el grado de alopecia. No encuentran diferencias estadísticamente significativas en el grosor íntima-media según el grado de alopecia, a pesar de analizar a un número importante de pacientes. Sin embargo, no analizan si la presencia de placa de ateroma, difiere en ambos grupos, sobre todo teniendo en cuenta que para algunos autores se correlaciona mejor con el infarto de miocardio que el grosor íntima-media (Johnsen SH y cols., 2007).

Dogramaci si encuentra una relación positiva y estadísticamente positiva entre la alopecia androgenética masculina severa y un mayor grosor íntima media, aunque no realiza un estudio de prevalencia de placa de ateroma (Dogramaci AC y cols., 2009). No encuentra alteraciones en la ecocardiografía/ electrocardiograma basal o tras ejercicio físico en estos pacientes en relación al grupo control. La edad media de este grupo de pacientes fue de 43 años, similar a la de los pacientes incluidos en nuestro estudio, los cambios en el grosor de las arterias carótidas preceden a las alteraciones cardíacas, por lo que el estudio de lesiones subclínicas en estos pacientes es muy útil para indicar tratamientos adecuados que mejoren el daño arterial que como nosotros hemos comprobado puede ser reversible.

Salvo el estudio antes citado de Mansouri P que presenta un diseño muy peculiar y no está exento de sesgos, no hay estudios previos que analicen el GIM en mujeres con AAG y a pesar de que dos estudios han analizado el GIM en varones, en ninguno de ellos se han aportado datos sobre la prevalencia de placa de ateroma. Los datos que presentamos en esta Tesis Doctoral son muy relevantes, puesto que hay un grupo de pacientes con AAG que no solo presenta un GIM elevado, además tiene placa de ateroma con el mayor riesgo de que se produzcan trastornos del flujo o disrupción de la placa con las fatales consecuencias de su embolismo en una arteria de menor tamaño.

Los valores del GIM de nuestro grupo de pacientes y de controles son discretamente inferiores (0,15 mm más bajos de media) a los que han sido publicados recientemente (Shahar E y cols. 2008). La explicación más probable sea que los pacientes de nuestro estudio son más jóvenes que los incluidos en el estudio referido y la ateromatosis en Comorbilidades en Alopecia Androgenética

general es un proceso directamente relacionado con la edad (Junyent M y cols., 2005). En segundo lugar la prevalencia de placa de ateroma de nuestro grupo control es equivalente a la de sujetos sanos de edad similar publicada recientemente (Junyent M y cols., 2005). En el citado trabajo realizado en Barcelona se analiza la frecuencia de placa de ateroma en 125 hombres y 125 mujeres de entre 20 y 81 años. Encuentran prevalencia de placas de ateroma superiores a EEUU, centro Europa y países nórdicos y frecuencias similares a las observadas en Japón, Francia e Italia, que concuerdan con el conocido gradiente cardiovascular norte-sur.

Este es el primer trabajo que estudia la prevalencia de placa de ateroma carotídea en pacientes con AAG, tanto hombres como mujeres, siendo este parámetro más fácil que medir que el grosor íntima-media y muy útil para valorar el riesgo cardiovascular global de nuestros pacientes. El análisis del grosor íntima-media también es muy interesante en aquellos pacientes que no presentan placa de ateroma y permite comprobar si el control de los factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, diabetes, hipertensión o dislipemia se traduce en una reducción del GIM. En cualquier caso la ecografía carotídea es una técnica más adecuada y con menos riesgos que otras propuestas como la coronariografía o el TAC multicorte (Mansouri P y cols., 2005). Es una técnica no invasiva, fiable, reproducible con bajo costo para la detección de la aterosclerosis preclínica, lo cual permite una estratificación más allá de los factores de riesgo comunes. También se ha sugerido que la calcificación en las arterias coronarias es mejor predictor del riesgo cardiovascular que el grosor íntima-media y la placa de ateroma en la población general, pero algunos estudios recientes sugieren que esto cierto en pacientes de raza negra pero no en caucásicos (El-Saed A y cols., 2008) y recomiendan la medición del GIM carotídeo (Taylor AJ y cols., 2008).

La mayoría de los artículos que analizan la relación entre el infarto de miocardio o la mortalidad por causas cardíacas y la alopecia androgenética no incluyen ninguna explicación plausible. En algunos casos proponen un exceso de andrógenos como vínculo de unión entre los dos procesos (Herrera CR, Lynch C, 1990; Lesko SM y cols., 1993; Wilson PWF, Kannel WB, 1993; Ford ES y cols., 1996; Rebora A, 2001; Gutersohn T y Scheidegger EP, 2005). Algunos artículos sugieren que los andrógenos pueden

Comorbilidades en Alopecia Androgenética

promover la aterosclerosis y producir vasoconstricción. Sin embargo, nosotros no hemos podido comprobar que los pacientes con AAG tenga niveles más elevados de testosterona total, aunque sí que presentan como consecuencia del descenso en los valores de SHBG mayor testosterona libre. No hemos podido demostrar una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles de testosterona total o libre y el grosor íntima-medio carotídeo. Trabajos recientes muestran que en los varones en general, el incremento del riesgo cardiovascular a partir de una cierta edad, se debe a un descenso en las concentraciones plasmáticas de testosterona, porque ésto se asocia a mayor riesgo de síndrome metabólico y se ha propuesto un tratamiento con testosterona en los pacientes con hipogonadismo secundario (Saad F y Gooren LJ, 2010; Allan CA y McLachlan RI, 2010; Saad F, 2009). Además Debing y cols. demostraron una asociación positiva entre los niveles bajos de andrógenos y una ateromatosis carotidea más severa. Por todo ello actualmente se piensa que existe una correlación negativa entre los niveles de testosterona total y la enfermedad coronaria (Debing E y cols., 2008). Teniendo en cuenta todos estos datos nosotros no podemos apoyar la hipótesis del hiperandrogenismo como causa del aumento de la prevalencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con alopecia. Además algunos autores sugieren que las concentraciones plasmáticas de DHT no son indicadoras de la existencia de un hiperandrogenismo (Stanczyk FZ, 2006).

Pensamos que tal explicación es compleja y está basada en la interacción de diferentes alteraciones hormonales como se pone de manifiesto en esta Tesis Doctoral. El síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal, entre otros factores, desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de placa de ateroma. Nuestros pacientes con AAG y síndrome metabólico presentan un riesgo 2,3 veces superior de tener ateromatosis carotidea. Otro aspecto interesante a analizar es la actividad de la enzima 5 α -reductasa que además de encontrarse en el folículo piloso también se halla en la capa muscular de las arterias (Fujimoto R y cols., 1994; Sheridan PJ y cols., 1989). Cuando la testosterona es transformada en DHT a nivel arteriolar, se produce una proliferación de la musculatura lisa que es un elemento muy importante junto con el depósito lipídico en el inicio de la placa de ateroma (Heller RF y cols., 1981; McGill HC y cols., 1980). Pensamos que es posible que los pacientes con AAG

Comorbilidades en Alopecia Androgenética

tengan una mayor actividad de dicha enzima a nivel del cuero cabelludo y también en las arterias y arteriolas favoreciendo en un caso la miniaturización folicular y en el otro el inicio, promoción y desarrollo de la placa de ateroma a través de la DHT.

1.8. Parámetros de inflamación crónica:

En algunas enfermedades inflamatorias crónicas como el lupus eritematoso, la artritis reumatoide o la psoriasis (Arias-Santiago S, 2010) se ha demostrado una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular asociada a la presencia de inflamación crónica. Se ha demostrado que algunas de las citoquinas y mediadores inflamatorios implicados en estas enfermedades se asocian de forma directa con el daño arterial y el síndrome metabólico (Chung CP y cols., 2008). Las nuevas teorías sobre el desarrollo de la aterosclerosis conceden mucha importancia a factores inflamatorios, infecciosos y autoinmunes. La proteína C reactiva, que es una proteína de fase aguda relacionada con la inflamación, se ha asociado con la severidad de la aterosclerosis y se ha utilizado para evaluar el riesgo cardiovascular (Ridker PM y cols., 2001; Leu HB y cols., 2004; Sabatine MS y cols., 2007). Se ha sugerido que los niveles elevados de PCR se relacionan con la presencia de macrófagos y linfocitos T en la placa de ateroma asociados a una mayor inestabilidad de la placa y al desarrollo de un evento isquémico, con lo que la determinación de la PCR-us puede ser muy útil en pacientes con riesgo de ateromatosis carotidea (Álvarez García B y cols., 2003). Si bien es cierto que debe de valorarse en conjunto, asociada al resto de factores de riesgo cardiovascular como se ha sugerido recientemente (Olsen MH y cols., 2006).

Aunque la alopecia androgénica no es una enfermedad típicamente inflamatoria, en algunos casos las biopsias de pacientes exhiben cierto grado de inflamación y fibrosis perifolicular sobre todo en estadios más avanzados (Mahe YE y cols., 2000). Para conocer el estado global de inflamación sistémica en nuestros pacientes se determinaron algunos reactantes de fase aguda en ambos grupos como el DD, fibrinógeno, VSG y PCR. Todos estos parámetros salvo la VSG fueron estadísticamente superiores en los pacientes alopecia androgenética en relación a su grupo control. Los

pacientes con AAG y síndrome metabólico presentaron valores significativamente superiores de todos estos parámetros inflamatorios. La velocidad de sedimentación globular fue significativamente superior en los pacientes con AAG y placa de ateroma y los niveles de PCR se correlacionaron estrechamente y de forma positiva con la obesidad abdominal y los niveles elevados de glucemia, igualmente el DD elevado se correlacionó positivamente con la obesidad abdominal y la presión arterial sistólica.

Hirsso describió un incremento de la PCR ultrasensible, en pacientes varones menores de 35 años con alopecia moderada o severa, a medida que aumentaba el índice cintura-cadera (Hirsso P y cols., 2007), sin embargo Dogramaci en su análisis de enfermedad coronaria en pacientes con alopecia androgenética no encontró diferencias significativas en los niveles de PCR-us (Dogramaci AC y cols., 2009). En nuestro trabajo hemos observado que los sujetos con AAG presentan un perfil pro-inflamatorio superior a los controles, además de que existe una relación entre estos parámetros inflamatorios y la presencia de placa de ateroma y síndrome metabólico.

La inflamación puede contribuir al desarrollo de síndrome metabólico mediante la interrelación de diferentes mecanismos. La acción de diversas citoquinas atenúa la acción de la insulina y favorece la insulinresistencia, la disfunción endotelial y la enfermedad cardiovascular (Nilsson J y cols., 1998; Yudkin JS y cols., 1999). Como hemos comprobado nosotros, la inflamación se asocia con obesidad, trastornos en el metabolismo de los lípidos (elevación de los triglicéridos y descenso del HDL-C), predisposición a desarrollar hipertensión y disfunción endotelial (Piche ME y cols., 2005; Kathiresan S y cols., 2006). La inflamación, puesta de manifiesto por el incremento de reactantes de fase aguda, puede ser un mecanismo que participe en la asociación de síndrome metabólico con la enfermedad arterial en los pacientes con AAG.

La alopecia androgenética, es considerada una enfermedad en la que se produce una alteración del ciclo de crecimiento del pelo y un envejecimiento prematuro de la unidad pilosebácea de causa multifactorial y con un componente poligénico importante (Ellis JA y cols., 1998). Diversos autores han implicado a la

Comorbilidades en Alopecia Androgenética

microinflamación en la etiología de la alopecia androgenética (Harmon CS y Nevins TD, 1993; Philpott MP y cols., 1995) explicando la fibrosis de la vaina dérmica que rodea al folículo piloso relacionada con la miniaturización e involución de la unidad pilosebácea (Lattanand A y Johnson WC, 1975; Jaworsky C y cols., 1992; Whiting DA, 1993; Pierard GE y cols., 1996). Más del 50% de los pacientes con AAG presentan un infiltrado inflamatorio mononuclear y de linfocitos constituido principalmente por linfocitos T y macrófagos (Lattanand A y Johnson WC, 1975; Jaworsky C y cols., 1992). La miniaturización folicular se ha asociado al depósito de colágeno y la fibrosis perifolicular y en zonas de progresión de la AAG se ha podido comprobar un engrosamiento de la vaina dérmica (Mahe YE y cols., 2000). La presencia de inflamación a nivel del infundíbulo que se encuentra entre el 40-50% de los pacientes con AAG parece asociarse a una peor respuesta al tratamiento con minoxidil (Whiting DA, 1993). El ácido araquidónico, como precursor de prostaglandinas y leucotrienos, parece tener un papel importante en la regulación de la inflamación que ocurre en el cuero cabelludo en los pacientes con AAG y la inhibición de las enzimas (lipoxigenasa o prostaglandin sintetasa) que participan en este proceso podría ser beneficiosa en estos pacientes reduciendo la inflamación, la activación del complemento, la vasodilatación y la quimiotaxis inespecífica de otras moléculas proinflamatorias (Rang HP, Dalle MM, 1991).

Se ha especulado mucho sobre cuales los factores desencadenantes de la inflamación en el cuero cabelludo en estos pacientes. Se ha propuesto la infección por diversos agentes como *Propionibacterium sp*, *Staphylococcus Sp*, o *Malassezia ovalis* u otros presentes en la flora bacteriana del cuero cabelludo (Pierard GE y cols., 1996). Otros factores como el estrés, los traumatismos, la contaminación o la radiación UV también se han implicado como desencadenantes de la inflamación al favorecer la liberación de especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico, histamina, prostaglandinas, IL-1 α que son capaces de inhibir el crecimiento del folículo piloso (Harmon CS y Nevins TD, 1993; Philpott MP y cols., 1995) y estimular la fibrosis perifolicular.

La ausencia de un factor desencadenante claro de la cascada inflamatoria que ocurre en el folículo piloso en los pacientes con AAG, nos hace pensar que quizás estos Comorbilidades en Alopecia Androgenética

pacientes experimenten un proceso de inflamación sistémico puesto de manifiesto por la elevación plasmática de reactantes de fase aguda. El papel de los andrógenos en la inflamación, parecer quedar limitado a que favorece el crecimiento y desarrollo de la glándula sebácea facilitando la colonización bacteriana del infundíbulo y de las propias glándulas (Imperato-McGinley J y cols, 1993). De esta forma se intenta integrar la inflamación en la patogenia de la alopecia androgenética, clásicamente explicada por la interacción de la acción de los andrógenos y la genética. Los andrógenos favorecerían la colonización folicular y el inicio de la inflamación y en segundo lugar la inflamación y la liberación de citoquinas también favorece la regulación local al alza del metabolismo androgénico y mayor actividad de la 5 α -reductasa.

Por tanto esta situación proinflamatoria sistémica en el contexto del síndrome metabólico podría favorecer la liberación de citoquinas en el folículo piloso contribuyendo a la miniaturización y fibrosis folicular además de promover la inflamación arterial y el desarrollo de ateromatosis carotídea. De forma que esa microinflamación que se encuentra en el folículo piloso y que puede estar relacionada con la patogenia de la alopecia, podría ser una manifestación local de una inflamación sistémica, relacionándose con la mayor frecuencia de síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular en sujetos con alopecia. El estudio de aquellos pacientes con AAG de patrón “inflamatorio” mediante la determinación de la IL-1 α que ha sido propuesto para determinar la respuesta al tratamiento (Mahe YE y cols., 2000), podría ser útil también para valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes. El uso de otros marcadores como el fibrinógeno, la PCR o el dímero D quizás sea más accesible en la práctica clínica y presenten un menor coste que la determinación de citoquinas como la propuesta IL-1 α .

1.9. Estudio hormonal:

Las hormonas son sustancias producidas y liberadas por unas células para interactuar con otras células del entorno o a distancia, son por tanto un mecanismo de comunicación celular. La Dermato-Endocrinología se encarga de investigar el papel de

las hormonas en la piel y su integración con el resto de órganos y aparatos del organismo y se fundamenta en los siguientes puntos: La piel es un órgano endocrino *per se* y es capaz de producir hormonas, la piel es un órgano diana y expresa multitud de receptores hormonales, las hormonas generadas en la piel pueden producir efectos sistémicos (Chen WC, Zouboulis CC, 2009). En definitiva existe una clara interrelación entre la piel y el resto de órganos a través de mecanismos hormonales.

Dentro de la piel la unidad pilosebácea se encarga de la producción hormonal más importante; la complejidad del ciclo de crecimiento del pelo ha estimulado el estudio de la regulación hormonal por numerosos autores. Los andrógenos han sido muy estudiados en la biología cutánea porque trastornos tan comunes como la alopecia, el acné, el hirsutismo o la seborrea están mediados por estas hormonas. El folículo piloso y las glándulas sebáceas disponen de todas las enzimas necesarias para la síntesis y metabolismo de los andrógenos. Los andrógenos se pueden generar de *novo* a través del colesterol o mediante la DHEAS (Chen W y cols., 2006). La DHT proviene de la testosterona mediante la acción de la 5 α -reductasa e interactúa con el folículo piloso a través del receptor androgénico que se localiza principalmente en la papila dérmica, queratinocitos de la epidermis y glándulas sebáceas (Pelletier G, Ren L, 2004; Thornton MJ y cols., 2003). La alopecia androgenética se produce, entre otros mecanismos, por la acción de la DHT sobre el folículo pilosebáceo produciendo una miniaturización progresiva. En general los pacientes con AAG no presentan niveles más elevados de testosterona total como hemos comprobado en nuestro estudio aunque sí valores más elevados de testosterona libre debido a una disminución de la hormona transportadora SHBG. Se piensa que un “hiperandrogenismo cutáneo” podría explicar el desarrollo de la alopecia androgenética debido a una mayor producción de andrógenos en la unidad folículo sebácea por una mayor actividad enzimática y a una mayor expresión de receptores androgénicos (Chen WC, Zouboulis CC, 2009). Algunos estudios han confirmado estas hipótesis, mostrando una mayor actividad de las enzimas implicadas en la síntesis de andrógenos en pacientes con alopecia androgenética y la mayor expresión de receptores androgénicos en zonas del cuero cabelludo típicamente afectadas por AAG en relación a aquellas que suelen permanecer respetadas (Hibberts NA y cols., 1998; Sawaya ME, Price VH, 1997).

En relación al estudio hormonal realizado a nuestros pacientes no encontramos diferencias significativas en los niveles de testosterona total en ambos grupos, resultado esperable porque es conocido que los sujetos con alopecia androgenética no tienen niveles más elevados de hormonas masculinas, sino una mayor sensibilidad periférica a los andrógenos. La testosterona se transforma por acción de la 5 α -reductasa en DHT, actuando a nivel del folículo piloso y provocando la miniaturización del mismo.

Como se ha comentado previamente parece poco probable que los niveles plasmáticos de testosterona puedan explicar la relación entre la alopecia androgenética y el síndrome metabólico. A pesar de que los pacientes de nuestro estudio presentan niveles elevados de testosterona libre asociado a una disminución de la SHBG y mayor posibilidad de actuar a nivel periférico (Dusková M y cols., 2004). Los últimos estudios muestran que, es precisamente el descenso en los niveles de testosterona lo que se asocia a mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en los varones (Debing E y cols., 2008). Sin embargo sí que resulta interesante analizar que la enzima 5 α -reductasa además de encontrarse en el folículo piloso también se encuentra en la capa muscular de las arterias y en el músculo cardíaco (Fujimoto R y cols., 1994; Sheridan PJ y cols., 1989). Esto significa que a nivel arterial la testosterona es transformada en DHT y ésta estimula la proliferación de la musculatura lisa, que es un elemento muy importante junto con el depósito lipídico en el inicio de la placa de ateroma (Heller RF y cols., 1981; McGill HC y cols., 1980). De la misma forma que se ha demostrado que los pacientes con alopecia androgenética tienen una mayor actividad de la 5 α -reductasa a nivel folicular es posible que su actividad también esté incrementada a nivel arteriolar explicando, al menos parcialmente, la mayor prevalencia de ateromatosis carotidea en los individuos con AAG.

El análisis de la aldosterona en los pacientes con alopecia androgenética que fue publicado en dos trabajos en el *British Journal of Dermatology* (2009 y 2010) es muy interesante y permite explicar la asociación entre la alopecia androgenética y la hipertensión arterial. A pesar de que durante años se ha utilizado la espironolactona

para el tratamiento de la AAG femenina con buenos resultados no hay publicaciones previas que analicen los valores plasmáticos de aldosterona en estos pacientes ni que lo relacionen con la hipertensión arterial.

Los pacientes con AAG de nuestro estudio presentan niveles de aldosterona estadísticamente superiores al grupo control, no presentan un verdadero hiperaldosteronismo primario o secundario, pero la mayoría de los pacientes tiene valores por encima del límite superior sobre todo si asocian hipertensión arterial.

Observamos además que existía una correlación positiva entre los valores de tensión arterial sistólica y diastólica y las cifras de aldosterona.

Los valores de aldosterona elevados en los pacientes con AAG se podrían comportar como un marcador futuro de hipertensión arterial como ha demostrado recientemente Vasan en un estudio prospectivo con más de mil pacientes en el que concluyen que las cifras altas de aldosterona, aunque dentro del rango fisiológico, predisponen al desarrollo de hipertensión, destacando el papel de esta hormona en la hipertensión esencial (Vasan RS y cols., 2004). La aldosterona promueve la retención renal de sodio (Stewart PM, 1999), potencia la acción de la angiotensina II (Hatakeyama H y cols., 2004), altera la función endotelial (Rocha R, Funder JW, 2002) y reduce la *compliance* arterial (Blacher J y cols., 1997) favoreciendo el desarrollo de hipertensión arterial.

Además algunos estudios han mostrado que la aldosterona puede inducir inflamación, neoformación de colágeno y fibrosis en diferentes tejidos como el corazón y el riñón (Williams JS, Williams GH, 2003) y que el tratamiento con antagonistas de la aldosterona (eplerrenona) en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio mejora la supervivencia (Iraqi W y cols., 2009). El segundo aspecto importante es la existencia en la piel de receptores mineralcorticoideos y de algunas enzimas implicadas en el metabolismo de la aldosterona como la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa descrita por Kenouch. Se encuentran localizadas en los queratinocitos, en las glándulas sudoríparas y sebáceas y en el folículo piloso (Kenouch S y cols., 1994).

Primero se comprobó que los canales epiteliales de sodio dependientes de aldosterona se expresan en la piel y folículo piloso y que algunas alteraciones genéticas en este canal se asocian con hiperplasia epidérmica y anomalías en la permeabilidad cutánea (Brouard M y cols., 1999; Roudier-Pujol C y cols., 1996; Mauro T y cols., 2002; Leyvraz C y cols., 2005). También se sabe que la sobreexpresión de receptores glucocorticoideos en la piel se ha asociado con displasia ectodérmica (Cascallana JL y cols., 2005; Cascallana JL y cols., 2003; Pérez P y cols., 2001; Priolo M, Lagana C, 2001). Estudios posteriores han demostrado que la sobreexpresión de estos receptores mineralcorticoideos en animales de experimentación se asocia con alopecia tardía y otros trastornos cutáneos. La mayoría de estos cabellos que permanecían en anagen eran más cortos, distróficos y de menor tamaño, sin asociarse a un importante infiltrado inflamatorio (Sainte Marie Y y cols., 2007).

La piel es un órgano con capacidad importante de producir esteroides que estarían implicadas en la regulación del ciclo de folículo piloso, sin embargo la aldosterona no se puede producir a este nivel. El exceso de aldosterona circulante que presentan los pacientes con alopecia androgenética e hipertensión podría favorecer la hipertensión al incrementar la reabsorción renal de sodio e incrementar la progresión de la alopecia al interactuar con los receptores mineralcorticoideos de los folículos pilosos del cuero cabelludo. Los antagonistas de la aldosterona que han sido utilizados en pacientes con alopecia androgenética con buenos resultados en algunos pacientes, es posible que actúen por este mecanismo y no sólo por su acción antriandrogénica como se creía hasta ahora. Además la activación de estos receptores mineralcorticoideos que se encuentran también localizados en el corazón se asocia con expresión de genes que podrían precipitar arritmias e insuficiencia cardíaca (Latouche C y cols., 2010; Gómez AM y cols., 2009).

La utilización de fármacos antagonistas de la aldosterona en los pacientes con alopecia androgenética puede ser beneficioso, en primer lugar porque controlan la tensión arterial en aquellos pacientes hipertensos y mejoran la supervivencia en pacientes con historia previa de enfermedad cardíaca y en segundo lugar porque puede mejorar la progresión de la alopecia androgenética (Rathnayake D, Sinclair R, 2010; Yazdabadi A y

cols., 2009; Camacho-Martínez FM, 2009). Hasta ahora se consideraba que la espironolactona era eficaz en la alopecia androgenética por sus efectos antiandrogénicos al reducir los niveles de la citocromo P450 dependientes de enzimas como la 17- β -hidrolasa o la desmolasa que intervienen en la síntesis de andrógenos. El bloqueo de los receptores mineralcorticoideos probablemente también un papel importante en el control de la progresión de la alopecia androgenética.

Otro de los nexos de unión importante entre la alopecia androgenética y el síndrome metabólico es la insulina. Hemos demostrado que los pacientes con alopecia androgenética presentan valores medios de insulina superiores al grupo control, además un número importante de ellos tenía resistencia a la insulina medida mediante el índice HOMA-IR o con valores de insulina mayores a 10 μ U/mL. La resistencia a la insulina es frecuente en la población general y ocurre entre un 10-25% de los sujetos, cifras similares a las de nuestro grupo control (Ovalle F, Azziz R, 2002). La determinación de la resistencia a la insulina es compleja y se han desarrollado numerosas técnicas e índices para determinar la sensibilidad de la insulina.

Nosotros hemos utilizado la insulinemia basal y el índice HOMA-IR porque son los dos métodos más generalizados y de mayor aplicación práctica (Matsuda M, DeFronzo R, 1997; Ekmekci TR y cols., 2007). La resistencia a la insulina es el elemento clave en la patogenia del síndrome metabólico, como pudimos comprobar, los pacientes con AAG y síndrome metabólico y/o placa de ateroma tenían niveles más elevados de insulina.

Además existe una correlación positiva entre los valores de insulina y la obesidad abdominal. De igual forma hay una correlación muy positiva y estadísticamente significativa entre los valores insulina y de glucemia, esta asociación que a priori podría parecer contradictoria, lo que indica realmente es que los pacientes con alopecia presentan resistencia periférica a la insulina, es decir, que ésta no actúa de forma correcta y sus concentraciones son insuficientes para regular una respuestas fisiológica normal. Una de las consecuencias de la resistencia a la insulina es la hiperglucemia, intolerancia a los hidratos de carbono y el desarrollo ulterior de diabetes mellitus tipo 2 cuando fracasan las células β pancreáticas.

Hay alguna evidencia de que la administración de andrógenos en hombres y mujeres induce insulinresistencia (Pugeat M y cols., 2000). Los andrógenos median con receptores vasculares y de otros órganos favoreciendo la resistencia a la insulina.

Como se ha comentado la DHT favorece la aterosclerosis al la proliferación del musculo liso de la pared vascular generando disfunción endotelial. Se ha demostrado que el endotelio vascular de capilares y arteriolas juega un papel esencial en la patogenia de la insulinresistencia porque el endotelio es una de las dianas donde la insulina ejerce su acción (Matilainen V y cols., 2000). Esto podría explicar algunas situaciones de resistencia a la insulina no asociadas a la obesidad y que se justificarían por un hiperandrogenismo periférico (Pugeat M y cols., 2000).

En el segundo trabajo publicado en *The Journal of the American Academy of Dermatology (2011)* demostramos que los pacientes con AAG presentan mayor frecuencia de hiperglucemia y de diabetes tipo 2, justificado entre otros factores por la resistencia a la insulina que estaba presente en el 68% de los sujetos con alopecia.

Algunos autores han estudiado la resistencia a la insulina en los pacientes con alopecia androgenética encontrando una asociación positiva tanto en varones como en mujeres (Matilainen V y cols., 2000, Matilainen V y cols., 2003; Hirsso P y cols., 2005). Otros autores han propuesto la utilización del índice HOMA-IR para determinar la resistencia a la insulina en los pacientes con AAG, considerando como tal si este índice estaba por encima de 3,2 (Ekmekci TR y cols., 2007; Reaven G, 1988; Marques-Vidal P y cols., 2002). Un estudio reciente en varones jóvenes (<35 años) con alopecia androgenética mostró que estos pacientes presentaban resistencia a la insulina (González-González JG y cols., 2009) medida mediante el índice HOMA-IR y recomienda el estudio de insulinresistencia en pacientes varones jóvenes con alopecia, para evitar el desarrollo futuro de hipertensión, diabetes y dislipemia, lo que se ha llamado síndrome de insulinresistencia, que está en el contexto del síndrome metabólico (Reaven G, 1988; DeFronzo R, Ferrannini E, 1991). Por tanto, la determinación de los valores de insulina basal o del índice HOMA-IR puede ser útil para predecir las alteraciones futuras en la glucemia basal, el riesgo de diabetes y la enfermedad cardiovascular (Huan Y, Falkner

Comorbilidades en Alopecia Androgenética

B, 2009). Además *per sé* la propia insulina aumenta el riesgo cardiovascular reduciendo la distensibilidad arterial, actuando mediante el bloqueo de la producción del óxido nítrico y favoreciendo la activación de los receptores vasculares de la angiotensina II (Brillante DG y cols., 2009). La actuación en este punto con dieta y actividad física o con fármacos que mejoren la resistencia a la insulina de tipo insulinomiméticos o insulinosensibilizadores como las biguanidas (metformina) y las tiazolidinedionas (rosiglitazona y tioglitazona) o con los antagonistas de la angiotensina, permitiría retrasar el desarrollo de una diabetes franca y las lesiones arteriales producidas por la propia insulina (Brillante DG y cols., 2009). Los fármacos insulinosensibilizadores potencian el efecto de la insulina o disminuyen la resistencia a ella, reducen la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, con lo que la célula beta queda en reposo además pueden tener otros efectos beneficiosos, sobre todo a nivel vascular. Faltaría por demostrar si el control de este trastorno metabólico, la reducción de la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina se asocia con una disminución de la progresión de la alopecia androgenética. Sí se ha demostrado que el tratamiento con finasterida 1mg durante 12 meses, mejora el perfil metabólico en una serie limitada de pacientes se produjo un descenso en los niveles de LDL-C y de la hemoglobina glicosilada (Duskova M y cols., 2010).

La presencia de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y alopecia androgenética de inicio precoz (<30 años) en los varones se ha sugerido como la variante masculina del síndrome de ovarios poliquísticos en la mujer y en los individuos que se sospeche esta asociación se debería solicitar niveles de glucosa basal y test de tolerancia a la glucosa, testosterona libre y SHBG, además de evaluar a los familiares de primer grado por si también presentan este trastorno con importante carga genética (Kurzrock, R. & Cohen, P.R., 2007; Starka L y cols., 2005; Yilmaz M y cols., 2005). Los varones con alopecia androgenética incluidos en este estudio presentan cifras inferiores de SHBG y consecuentemente mayores de testosterona libre, sin embargo no hemos observado un incremento en la ratio LH/FSH característico del síndrome de ovarios poliquísticos.

La existencia de un hiperandrogenismo en los pacientes con alopecia es un tema controvertido. Nosotros no encontramos diferencias en cuanto al grupo control en relación a los niveles de testosterona total, pero sí que hallamos valores medios más elevados de testosterona libre en hombres y mujeres con alopecia androgenética asociado a una disminución en la SHBG. Según algunos autores no todas las mujeres con AAG muestran signos bioquímicos de hiperandrogenismo y por eso se ha propuesto el concepto de alopecia de patrón femenino (Birch MP y cols., 2002). Algunos estudios establecen que hasta el 60% de las mujeres con AAG no presentan trastornos en los niveles de andrógenos, sin embargo estos porcentajes son inferiores cuando asocian hirsutismo o trastornos menstruales (Vexiau P y cols., 2000; Futterweit W y cols., 1998; Schmidt JB y cols., 1991).

Nosotros pudimos comprobar que la mayoría de las mujeres presentaba niveles de testosterona libre discretamente superiores al grupo control aunque que se excluyeron causas clínicas de hiperandrogenismo como el síndrome de ovarios poliquísticos, hirsutismo, virilización, galactorrea o trastornos menstruales e infertilidad de este origen. La mayoría de las mujeres que presenta alopecia androgenética asociada a hiperandrogenismo presenta un patrón masculino de alopecia. Teniendo en cuenta que el resto de marcadores de hiperandrogenismo (testosterona total, DEHAS, androstendiona, LH/FSH, prolactina, TSH, cortisol, 17-hidroxiprogesterona) fueron normales, creemos que el incremento en la testosterona libre se justifica por el descenso en la SHBG.

Hemos comprobado que los pacientes varones y mujeres con AAG y obesidad abdominal presentan mayor intolerancia a los hidratos de carbono, explicable por la relación entre la obesidad y la insulinresistencia, sin embargo el análisis multivariante pone de manifiesto una clara asociación entre la AAG y la disregulación del metabolismo de la glucosa tras controlar por obesidad abdominal, sexo, edad y niveles de testosterona libre. También comprobamos como la alopecia androgenética se asocia a la hiperinsulinemia (insulina > 10 μ U/ml) tras ajustar por obesidad abdominal y la testosterona (OR=4,1, IC95%=2,2-7,3).

En este punto creemos importante destacar el papel de la SHBG y su implicación en el desarrollo de hiperglucemia y diabetes *mellitus* tipo 2 en los pacientes con AAG. La SHBG que es una proteína de origen hepático, se encarga del transporte de las hormonas sexuales (estradiol, testosterona). Recientemente se ha demostrado en un estudio con una serie importante de pacientes que los niveles bajos de SHBG se asocian con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 en la población general (Ding EL y cols., 2009).

En el estudio que publicamos en *The Journal of the American Academy of Dermatology* (2011) confirmamos que existe una asociación entre los niveles bajos de SHBG en los pacientes con AAG y el riesgo de hiperglucemia/diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes con AAG e hiperglucemia o diabetes mellitus mostraron valores de SHBG inferiores al grupo de pacientes con alopecia sin alteración en el metabolismo de la glucosa.

Además la asociación entre niveles bajos de SHBG e hiperglucemia solo ocurrió en los pacientes con AAG y no en el grupo control. Además comprobamos que existe una correlación negativa y estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de SHBG e insulina. Ding El sugirió que las diferencias en los polimorfismos de SHBG estaban asociadas con una mayor insulínresistencia (Ding EL y cols., 2009). La SHBG juega un papel importante en el desarrollo de diabetes tipo 2 modulando los efectos biológicos de las diferentes hormonas esteroideas en los tejidos periféricos, pero también ejerce un efecto antagónico a la acción de los estrógenos en las células favoreciendo el desarrollo de hiperglucemia (Catalano MG y cols., 2005). Los valores bajos de SHBG pueden contribuir junto con la insulínresistencia al desarrollo de hiperglucemia/diabetes en los pacientes con alopecia androgenética y además su utilización en la práctica clínica sería muy útil porque permitiría identificar a aquellos sujetos con mayor riesgo de desarrollar trastornos en el metabolismo hidrocarbonado.

De la misma forma que la aldosterona era útil para evaluar el riesgo futuro de desarrollo de hipertensión arterial en pacientes con AAG. A pesar de los que los pacientes con obesidad presentaron niveles inferiores de SHBG y superiores de glucemia, el estudio multivariante demostró que los valores bajos de SHBG son un Comorbilidades en Alopecia Androgenética

predictor independiente de hiperglucemia tras ajustar por sexo, obesidad abdominal y testosterona.

La relación entre los niveles bajos de SHBG y la alopecia es consecuencia del incremento de la testosterona libre que favorece la formación de DHT a nivel del folículo piloso y la miniaturización folicular. Además los niveles elevados de insulina parecen provocar una vasoconstricción de las arterias encargadas de la irrigación folicular favoreciendo el proceso de la miniaturización folicular (Klemp P y cols., 1989; Goldman BE y cols., 1996).

La interacción entre todos estos elementos es muy importante como se ha comentado a lo largo de la discusión. Los niveles elevados de testosterona libre se deben al descenso en la concentración plasmática de SHBG y tanto los andrógenos como la proteína transportadora participan en el desarrollo de hiperglucemia/diabetes. La hiperinsulinemia igualmente se asocia a niveles bajos de SHBG y ambas favorecen los trastornos metabólicos de la glucosa. La aldosterona que se relaciona con la hipertensión arterial se asocia de forma positiva con niveles elevados de insulina favoreciendo en un caso la hipertensión arterial y en otro la diabetes. La aldosterona, insulina, y los andrógenos por sí mismos inducen daño arterial y aterosclerosis, constituyen la base patogénica del síndrome metabólico, y se han asociado con la patogenia de la alopecia androgenética por diversos mecanismos.

1.10. Teorías que explican el incremento del riesgo cardiovascular en sujetos con alopecia androgenética:

La mayoría de fenómenos que explicarían el incremento del riesgo cardiovascular demostrado en los pacientes con alopecia androgenética tanto hombres como varones han sido esbozados a lo largo de la discusión, el objetivo de esta sección es resumirlos y agruparlos para facilitar su comprensión.

1-La alopecia androgenética se produce por una mayor sensibilidad periférica a los andrógenos, de forma que la testosterona libre se transforma por acción de la 5 α -reductasa en DHT, favoreciendo la miniaturización folicular. Igualmente, se ha determinado la presencia de la enzima 5 α -reductasa en los vasos sanguíneos junto a la existencia de receptores de DHT, implicados en la proliferación de la musculatura lisa de los vasos, fenómeno clave en la arterioesclerosis junto con el depósito lipídico. Uno de los mecanismos para explicar el incremento de la prevalencia de ateromatosis carotídea en los pacientes con alopecia androgenética podría ser el incremento de sensibilidad a los andrógenos tanto a nivel de cuero cabelludo, favoreciendo la miniaturización folicular, como a nivel vascular, promoviendo la formación y desarrollo de placas de ateromas. La mayor actividad de la enzima 5 α -reductasa que se ha implicado en la patogenia de la AAG y las cifras superiores de testosterona libre debido al descenso en la SHBG, favorecerían este fenómeno. El bloqueo de la 5 α -reductasa produce una mejoría en la progresión de la alopecia y de la misma forma podría mejorar el perfil de riesgo cardiovascular.

2-Los niveles plasmáticos elevados de aldosterona que presentan los pacientes con alopecia androgenética permitirían explicar en primer lugar la mayor prevalencia de hipertensión en este grupo en relación a los controles, puesto que la aldosterona se asocia con una reabsorción renal de sodio y desarrollo de hipertensión. En segundo lugar, se ha comprobado recientemente que la sobreexpresión de receptores mineralcorticoides en la piel de animales de experimentación se asocia con trastornos en el folículo piloso que producen alopecia con lo que la aldosterona sería un vínculo de unión importante entre la alopecia y la hipertensión. La determinación de los niveles de aldosterona en los pacientes con AAG podría ayudar a predecir aquellos que tienen más riesgo de desarrollar hipertensión y el bloqueo de la aldosterona de forma farmacológica podría contribuir a evitar la progresión de la alopecia y el control de la tensión arterial.

3-La hiperinsulinemia producida por un incremento de la resistencia a su acción periférica también se ha considerado para explicar la relación entre la alopecia androgenética y la afectación cardiovascular. Los niveles elevados de insulina

constituyen el eje central de síndrome metabólico, favoreciendo la intolerancia hidrocarbonada y la obesidad abdominal de tipo central. Además se ha sugerido que la insulina favorece la vasoconstricción y déficit nutricional en los folículos de cuero cabelludo, incrementando el efecto de la DHT en la miniaturización folicular. Ya se había comentado que la reducción del flujo sanguíneo en el cuero cabelludo podría estar relacionada con la alopecia androgenética de inicio precoz. Además se ha documentado la existencia una insuficiencia microvascular en áreas de alopecia. En nuestro estudio hemos hallado cifras de insulina más elevadas en los pacientes con AAG y sobre todo en aquellos que tenían síndrome metabólico. La determinación de la insulínresistencia mediante el índice HOMA-IR permitiría detectar a aquellos individuos con AAG predispuestos a desarrollar intolerancia hidrocarbonada y diabetes mellitus. De la misma forma el control de la insulínresistencia sería fundamental para controlar los factores de riesgo cardiovascular asociados al síndrome metabólico y posiblemente disminuirían la progresión de la alopecia.

4- Los niveles bajos de SHBG, que se asocian con mayor testosterona libre, por sí mismos favorecen el desarrollo de hiperglucemia y diabetes tipo 2 mediante mecanismos asociados a la promoción de la resistencia a la insulina y por la interferencia directa de algunos polimorfismos en el metabolismo hidrocarbonado. El estudio de la SHBG en los pacientes con AAG permitiría analizar la testosterona libre y el estado de hiperandrogenismo y en segundo lugar su papel como predictor del riesgo futuro de desarrollar hiperglucemia y diabetes.

5-La genética también tiene un papel muy importante para explicar la relación alopecia y la enfermedad cardiovascular. Se subraya el papel tan importante que tienen los antecedentes familiares para el desarrollo de alopecia y de igual forma, la enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico tiene un importante componente hereditario. En nuestro estudio, como era esperable, hemos encontrado una relación muy significativa entre la presencia de AAG y los antecedentes familiares de la misma, pero además los antecedentes familiares de patología cardíaca, han sido superiores en el grupo de pacientes con alopecia en relación al grupo control.

6-La presencia de parámetros de inflamación crónica (fibrinógeno, dímero D, proteína C reactiva), más elevados en pacientes con alopecia androgenética en relación al grupo control, permite explicar en parte la relación con enfermedad cardiovascular. De forma que esta situación proinflamatoria que subyace a la alopecia androgenética y que se manifiesta con la presencia de valores medios de reactivantes de fase aguda más elevados en sujetos alopécicos, podría favorecer el incremento de citoquinas proinflamatorias encontradas en la pared arterial y en el folículo piloso. La microinflamación que se encuentra en el folículo piloso objetivable en la presencia de fibrosis perifolicular e infiltrado linfocitario y que puede estar relacionada con la patogenia de la alopecia, podría ser una manifestación local de una inflamación sistémica, relacionándose con la mayor frecuencia de síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular en sujetos con alopecia.

Parece claro que existe una asociación entre la AAG y el mayor riesgo cardiovascular (síndrome metabólico y ateromatosis carotidea) en un grupo importante de pacientes con AAG, pero no en todos. La explicación a este fenómeno no es sencilla y en cualquier caso no se debe exclusivamente a la acción de los andrógenos como ha sido propuesto por algunos autores. La obesidad abdominal, la resistencia a la insulina, la testosterona libre, la aldosterona, la SHBG, los parámetros de inflamación crónica y la herencia son factores que actúan directamente e interrelacionados para promover un mayor riesgo cardiovascular en algunos pacientes con AAG.

IV.II. ALOPECIA ANDROGENÉTICA E HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

El tercero de los grandes objetivos de esta Tesis Doctoral es estudiar si los pacientes varones con alopecia androgenética de inicio precoz y con una edad media de unos 50 años presentaban datos de hiperplasia benigna prostática mediante la realización de una ecografía transrectal y estudio de flujometría urinaria. El objetivo planteado fue estudiar a pacientes con alopecia androgenética que no habían referido sintomatología urinaria relacionada con un mayor crecimiento prostático y analizar si había enfermedad subclínica en relación con el grupo control. De esta forma podríamos comprobar si la alopecia androgenética de inicio precoz se comporta como un marcador inicial de síntomas prostáticos. Este trabajo, que fue expuesto en el 68th *Meeting of the American Academy of Dermatology* celebrado en Miami (FL) en Marzo de 2010, recibió el Primer Premio del Congreso.

La hiperplasia benigna de próstata se caracteriza por un crecimiento progresivo de la glándula prostática que produce una obstrucción al flujo de salida urinario y se manifiesta clínicamente por los denominados síntomas del tracto urinario inferior que pueden alterar mucho la calidad de vida del paciente con este problema (Brenes FJ y cols., 2007; Jacobsen SJ y cols., 1996). La prevalencia de enfermedad prostática comienza en la edad media y aumenta de forma progresiva con el envejecimiento. La prevalencia en España según algunos estudios se sitúa en el 12% pero oscila mucho según la edad, desde el 0,75% en varones de 40-49 años hasta más del 30% en individuos con más de 70 años. Otros estudios muestran cifras superiores con una prevalencia del 50% en la década de los cincuenta años y del 88% en la década de los 90 años (Berry SJ y cols., 1984). Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la edad y el estado hormonal del paciente. La próstata es un órgano andrógeno dependiente y la transformación de la testosterona en DHT por la 5 α -reductasa activa el crecimiento prostático. La alopecia androgenética y la hiperplasia benigna de próstata

presentan una fisiopatología general común, la acción de la DHT sobre el folículo piloso produce miniaturización folicular y a nivel prostático estimula su crecimiento.

Este estudio pone de manifiesto que los pacientes con alopecia androgenética de inicio precoz presentan un tamaño de próstata superior al grupo control medido mediante ecografía transrectal y una alteración de los valores basales de la flujometría, con una puntuación mayor en la escala de medición de síntomas urinarios IPSS. En ningún caso ni los pacientes ni los controles referían sintomatología obstructiva en la anamnesis, ni habían consultado por este motivo en ningún momento. No se han detectado diferencias significativas en los niveles de hormonas estudiados en ambos grupos (testosterona total, SHBG, albúmina) ni en la escala utilizada para la medición de disfunción eréctil IIEF. Los valores de SHBG fueron inferiores en el grupo de varones con alopecia androgenética pero sin alcanzar significación estadística, el incremento del tamaño muestral probablemente habría mostrado diferencias como hemos comprobados en los estudios que analizaban la AAG con la enfermedad cardiovascular.

Los pacientes con alopecia androgenética presentaron niveles superiores de testosterona libre en relación al grupo control.

Cuatro trabajos previos han analizado la relación de la AAG con la hipertrofia benigna prostática, en todos ellos se han estudiado a pacientes de mayor edad y con un diseño opuesto a nuestro estudio, considerando como grupo de casos lo pacientes con HBP y analizando la prevalencia de alopecia en relación al grupo control. Además en muchos casos no se descartó correctamente la presencia de HBP en el grupo control, pues no se realizó ecografía transrectal a este grupo y ésto puede alterar considerablemente los resultados. En nuestro estudio pretendíamos comprobar si la alopecia androgenética se comportaba como un marcador de sintomatología prostática precoz, por eso el grupo de casos eran los pacientes con alopecia androgenética y a todos los sujetos del estudio, pacientes y controles, se les realizó ecografía transrectal y flujometría urinaria.

Oh BR estudió a 225 pacientes con HBP con una edad media próxima a los 70 años y comprobó que los individuos que presentaban HBP tenían un patrón de alopecia según la escala de Norwood más acentuado y presentaban con más frecuencia antecedentes familiares de alopecia. Sin embargo, no establecieron una correlación significativa entre la severidad de la alopecia y la escala IPSS (Oh BR y cols., 1998). En este estudio a todos los pacientes se les había practicado una resección transuretral de próstata y no se pudo descartar la HBP en el grupo control puesto que sólo se le practicó un tacto rectal. Además como medida de HBP sólo se utilizó la escala IPSS y no siempre hay una correlación entre los síntomas obstructivos/irritativos y el volumen de próstata (Agrawal CS y cols., 2008). En nuestro estudio hemos observado que los pacientes con AAG presentan con mayor frecuencia antecedentes familiares de AAG y de HBP. Además hemos comprobado una relación entre los pacientes con próstatas de mayor tamaño y alteraciones precoces en la flujometría con cifras superiores en el test IPSS.

En otro estudio similar en pacientes con una edad media cercana a los 70 años se demostró que aquellos individuos con un volumen prostático superior a 30 cm³ tenían una prevalencia significativamente mayor de alopecia (83.3% vs 61.3% P<0.05). El tamaño prostático era ligeramente superior en los pacientes con AAG que en el grupo control pero sin alcanzar diferencias significativas (42.7 vs 35.4 cm³). Tampoco se describieron diferencias en el tamaño de la próstata en relación con los distintos estadios de alopecia según la escala de Norwood-Hamilton (Chen W y cols., 2004). Uno de los problemas de este trabajo es que no se pudo excluir la presencia de HBP en el grupo control puesto que no se les practicó una ecografía transrectal ni medidas de flujometría.

El tercer trabajo que analiza la relación de la alopecia androgenética con la enfermedad prostática es el de Faydaci G en el que incluye a 152 pacientes, 108 con HBP y 44 con cáncer de próstata, no encontraron diferencias significativas en la frecuencia de alopecia androgenética medida mediante la escala de Norwood. Tampoco se estableció ninguna correlación entre los niveles de testosterona libre, testosterona total, SHBG, LH o FSH y la presencia de alopecia androgenética (Faydaci G y cols., 2008).

En 2003 se publicó otro artículo sobre prevalencia de AAG y factores de riesgo y no se halló una asociación entre la presencia de alopecia y los síntomas urinarios aunque tampoco se realizó ni ecografía prostática ni flujometría urinaria. Los pacientes con alopecia de este estudio tenían una frecuencia menor de parejas sexuales, pero no había diferencias significativas en la frecuencia de eyaculación (Severi G y cols., 2003).

Nosotros no hemos encontrado diferencias en relación al grupo control en la escala de medición de disfunción eréctil entre pacientes con AAG y el grupo control, explicado porque no había diferencias en los valores de testosterona total y la testosterona libre era superior en los pacientes con AAG (no se detectó ningún caso de hipogonadismo) y por que los pacientes tenían una edad media cercana a los 50 años. Sin embargo algunos estudios realizados en varones de mayor edad sí que muestran una relación entre la hiperplasia benigna de próstata y una mayor puntuación en el *International Index of Erectile Function*. La edad, los valores en el test IPSS, la flujometría urinaria, el volumen residual y la nocturia se relacionaron con una puntuación superior en el test de disfunción eréctil.

Además estos autores comprobaron que la mejoría de esta sintomatología prostática mediante el tratamiento con α -bloqueantes producía una disminución en la puntuación de la escala de disfunción eréctil (Jung JH y cols., 2009). Proponen que la mejoría en el vaciado urinario y el reducir los síntomas prostáticos se asocia con una mejor función eréctil.

En otro estudio reciente se ha demostrado que los pacientes con hiperplasia benigna de próstata que presentaban disfunción eréctil, ésta era mayor si los pacientes además presentaban diabetes *mellitus* o hipertensión (Lee SH y cols., 2009). Se ha propuesto que la disfunción eréctil puede ser un indicador de enfermedad cardiovascular por su asociación con el síndrome metabólico e incrementos en los valores de la PCR (Zambon JP y cols., 2010). El daño endotelial y la disfunción vascular que se produce en las arterias del organismo como consecuencia de la diabetes, hipertensión o dislipemia interfiere en los mecanismos patogénicos de la erección. La disfunción endotelial que ocurre en el contexto de la arterioesclerosis produce una disminución en la producción

del óxido nítrico que es un vasodilatador y además juega un papel muy importante en la relajación del cuerpo cavernoso en la erección (Vallance P, Chan N, 2001; Sullivan ME y cols., 1999; Wheatcroft SB y cols., 2003). Heidler S demostró que es a partir de los 50 años cuando el síndrome metabólico es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de disfunción eréctil, no siendo así en varones de edad inferior (Heidler S y cols., 2007).

Los pacientes con alopecia androgenética presentan una mayor prevalencia de obesidad abdominal y resistencia a la insulina como demostramos en los artículos publicados. Algunos autores han sugerido que la obesidad abdominal de tipo central se asocia al desarrollo de sintomatología por hiperplasia benigna de próstata (Lee SH y cols., 2009; Parsons JK y cols., 2009), hallazgos que también pudimos comprobar nosotros en el grupo de pacientes estudiados. No se encuentra una explicación clara al incremento de la enfermedad prostática en pacientes con obesidad abdominal y se cree que la inflamación sistémica y el estrés oxidativo relacionados con la obesidad y el síndrome metabólico podría jugar un papel importante (Haffner S, Taegtmeier H, 2003; Furukawa S y cols., 2004).

Hay evidencias para afirmar que la inflamación participa activamente en el crecimiento prostático. En la mayoría de las biopsias prostáticas de pacientes con HBP se hallan signos importantes de inflamación y existe una correlación positiva entre la inflamación y el tamaño prostático (Nickel JC y cols., 1999; Theyer G y cols., 1992; Anim JT y cols., 1998; Di Silverio F y cols., 2003). Otros estudios han mostrado que los niveles elevados de PCR se asocian con más sintomatología prostática (Rohrmann S y cols., 2005), como también hemos observado nosotros. Además el uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedad prostática se ha demostrado que reduce la sintomatología, mejora el flujo urinario y disminuye el crecimiento prostático (St Sauver JL y cols., 2006). El desequilibrio hormonal que provoca la obesidad, al favorecer la conversión periférica de testosterona a estrógenos también ha sido implicada para explicar la mayor incidencia de enfermedad prostática en pacientes obesos, sin embargo como se ha comentado parece que la obesidad

actúa por mecanismos independientes de los andrógenos para favorecer el crecimiento prostático (Parsons JK y cols., 2009).

La diabetes mellitus también se ha implicado en la patogenia de la hiperplasia benigna prostática (Sarma AV y cols., 2009). Nosotros comprobamos como los pacientes con AAG presentan mayor prevalencia de diabetes y de dislipemia asociado a una hiperinsulinemia y niveles inferiores de SHBG. Algunos estudios han mostrado que los pacientes con diabetes presentan un tamaño prostático mayor y que existe una asociación positiva entre el volumen prostático y la insulina plasmática (Hammarsten J, Hogstedt B, 2005; Parsons JK y cols., 2006). También se ha comprobado que aquellos pacientes que tienen que ser intervenidos quirúrgicamente por sintomatología prostática presentan valores más elevados de IGF-1 y de IGF-3 (Chokkalingam AP y cols., 2002). Además el riesgo de desarrollar hiperplasia benigna prostática aumenta si además el paciente presenta elevación del LDL-C (Parsons JK y cols., 2008). La relación entre la diabetes y la HBP se puede explicar por diversos mecanismos. La hiperinsulinemia que subyace a la mayoría de los casos de diabetes estimula el crecimiento prostático y aumenta la actividad simpática nerviosa incrementando el tono muscular de la próstata (Vikram A y cols., 2010; Rohrmann S y cols., 2005; Vikram A y cols., 2010). La asociación de la resistencia a la insulina con la hipertensión arterial también parece relacionarse con un mayor crecimiento prostático (McVary KT y cols., 2005). La insulina debido a su similitud estructural con los IGF, puede unirse a los receptores prostáticos de éstos estimulando el crecimiento de la glándula prostática (Cohen P y cols., 1994; Sarma AV y cols., 2002). La hiperinsulinemia y los niveles inferiores de SHBG que presentan algunos pacientes determina que existan mayores concentraciones de testosterona libre que estimule el crecimiento de la glándula prostática al transformarse a DHT (Rohrmann S y cols., 2005). La inflamación que subyace a la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico tiene un papel muy importante en el crecimiento prostático. Se ha comprobado que hay citoquinas y otros mediadores de la inflamación que producen un crecimiento de la glándula prostática al inhibir la apoptosis de las células prostáticas (Rohrmann S y cols., 2005).

Existe una clara relación entre la alopecia androgénica y la hiperplasia benigna de próstata explicada por la presencia de una fisiopatología común. Además los mismos mecanismos que explicaban el incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con AAG parecen asociarse también a mayor hiperplasia prostática: inflamación crónica, hiperinsulinemia, niveles inferiores de SHBG y síndrome metabólico.

Un tema controvertido es la asociación entre la alopecia androgenética y el cáncer de próstata (Demark-Wahnefried W y cols., 2000; Hsieh CC y cols., 1999), aunque algunos estudios establecen un riesgo ajustado de 1,5 (Hawk E y cols., 2000; Giles GG y cols., 2002). Éste no era uno de los objetivos de nuestro trabajo, pero nosotros no encontramos datos clínicos o ecográficos sugerentes de cáncer de próstata, aunque es cierto que la edad media de nuestros pacientes era inferior a la de otros estudios publicados. Aunque hay una relación entre los niveles de testosterona y el cáncer de próstata parece que la edad avanzada y la herencia juegan un papel más importante. Recientemente se ha publicado artículos importantes que muestran un efecto protector del cáncer de próstata en pacientes que toman finasterida 5 mg o dutasterida (Anderson WR y cols., 2002; Andriole GL y cols., 2010).

Nuestros resultados establecen una clara relación entre la AAG de inicio precoz y la presencia de síntomas urinarios medidos mediante el cuestionario IPSS. Sin embargo en ocasiones no se produce una correlación entre el resultado del cuestionario y la sintomatología del paciente (Agrawal CS y cols., 2008). En relación a otros parámetros más objetivos los pacientes con AAG de este estudio presentan un volumen de próstata significativamente mayor y eso se correlaciona de forma positiva con una disminución del flujo urinario máximo. No se detectaron sin embargo, diferencias en los niveles de testosterona total, SHBG o albúmina en ambos grupos. El incremento del tamaño muestral permitiría realizar un estudio estratificado según el grado de alopecia de Ebling y facilitaría estudiar la posible asociación con el cáncer de próstata.

Son necesarios más trabajos que analicen el papel a largo plazo de los inhibidores de la 5- α -reductasa como la finasterida y dutasterida no sólo en el tratamiento de la alopecia, también en evitar el desarrollo de HBP. Finasterida es un inhibidor de la 5 α -

reductasa tipo 2 que se emplea a dosis de 1 mg/día para el tratamiento del AAG y a dosis de 5 mg/24h para la HBP (Gormeley GJ y cols., 1992). En una revisión sistemática publicada recientemente se muestra que es un fármaco útil para el tratamiento de la AAG a pesar de que presenta algunos efectos adversos con disfunción eréctil y trastornos sexuales (Mella JM y cols., 2010). Se ha demostrado que la finasterida a dosis de 1 mg reduce un 70% la concentración plasmática de DHT, un 64-69% la concentración en cuero cabelludo y un 85-90% en la próstata (Bartsch G y cols., 2002).

El tratamiento con finasterida 1 mg/día durante 48 semanas mostró reducir el volumen prostático y aumentar el flujo urinario máximo (Yoshida O y cols., 1996). A pesar de estos estudios es necesario analizar si el inicio precoz de un tratamiento con finasterida para la alopecia androgenética a dosis de 1mg/día previene el desarrollo de sintomatología prostática o es precisa una dosis superior. Se han publicado algunos estudios sobre la eficacia de dutasterida, un inhibidor de la 5 α -reductasa tipo 1 y 2 muy utilizado en la HBP, en pacientes con AAG. Dutasterida reduce en un 90% la concentración plasmática de DHT y tiene una capacidad 100 veces mayor de inhibir la 5 α -reductasa 1 que el finasterida y 3 veces más potente inhibiendo la tipo 2 (Clark RV y cols., 2004). Sin embargo se ha de tener en cuenta que la vida media de dutasterida es de 4 semanas mientras que la de finasterida es de 6-8 horas (Sudduth SL y cols., 1993).

Uno de estos estudios publicado por Olsen EA mostró que la dutasterida a dosis de 2,5 mg/día era mejor que la finasterida 5mg/día a la semana 12 y 24 (Olsen EA y cols., 2006). Recientemente un estudio en fase III, muestra que la dutasterida a dosis de 0,5 mg/día produce una mejora importante del crecimiento del pelo en pacientes con AAG comparado con placebo tras seis meses de tratamiento y con un buen perfil de seguridad (Eun HC y cols., 2010). En cualquier caso es necesario establecer la dosis más adecuada de dutasterida para el tratamiento de la AAG y de igual forma son necesarios estudios a largo plazo que demuestren si este tratamiento reduce el riesgo futuro de desarrollar hiperplasia benigna prostática.

Por tanto la AGA de inicio precoz se comporta como un marcador precoz de sintomatología urinaria explicada porque estos pacientes presentan una próstata de

mayor volumen y una alteración incipiente de la flujometría. La fisiopatología común de ambos procesos en el que los andrógenos juegan un papel muy importante explicaría esta asociación. De la misma forma los mecanismos que explican el incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con AAG están también implicados en el desarrollo de hiperplasia benigna de próstata. Los dermatólogos y médicos de atención primaria deberían realizar en los pacientes con AAG de inicio precoz un screening de sintomatología urinaria a pesar de que no manifiesten síntomas evidentes e iniciar un tratamiento apropiado.

V. PERSPECTIVAS Y CONCLUSIONES

V.I. PERSPECTIVAS

Uno de los hallazgos más importantes de esta Tesis Doctoral se relaciona con el hiperaldosteronismo que presentan los pacientes con Alopecia Androgénica. Como se ha comentado previamente los niveles elevados de aldosterona en este grupo de pacientes explicarían la mayor prevalencia de hipertensión arterial. Además, se ha demostrado en animales de experimentación, que la sobreexpresión de receptores mineralcorticoides en el folículo piloso sobre los que interactúa la aldosterona, produce atrofia folicular y alopecia. El siguiente proyecto de investigación planteado por tanto es el estudio de la expresión de receptores mineralcorticoides en pacientes con Alopecia androgénica y controles sanos y pacientes con diferentes tipos de alopecia para ver si existe diferente expresión. Este trabajo se inició en el St Thomas' Hospital de Londres y será concluido en el Hospital San Cecilio de Granada con la colaboración del Departamento de Anatomía Patológica. Los anticuerpos fueron cedidos por el Profesor Celso Gómez-Sánchez, *Professor of Medicine, University of Mississippi (USA)*. Pensamos que estos estudios aportarán datos muy interesantes y complementarios sobre la patogenia de la alopecia androgénica y ayudarán a entender mejor su relación con la enfermedad cardiovascular.

Otros aspectos interesantes a explorar son los análisis de expresión de citoquinas plasmáticas y en el folículo pilosos en los pacientes con alopecia androgénica. El papel de la inflamación sistémica como responsable de la enfermedad cardiovascular y de la alopecia es cada vez más importante. Este estudio en el que se analizarán las citoquinas IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, INF- γ , TNF- α ... se realizará en colaboración con el Instituto de Biomedicina López-Neyra. El tercer aspecto a estudiar será el papel que juega la vitamina D en la patogenia de la AAG y la enfermedad prostática.

V.II. CONCLUSIONS

1- Men and women with androgenetic alopecia presented a higher significant prevalence of metabolic syndrome according to the ATP-III criteria and all its components analyzed separately (abdominal obesity, dyslipidemia, diabetes and hypertension) compared to the control group.

2- Carotid atherosclerosis (athero plaque) and intima-media thickness is significantly higher in patients with AGA than the control group.

3- Patients with androgenetic alopecia presented higher significant medium levels of insulin and aldosterone and lower significant levels of SHBG, that could explain the relationship between androgenetic alopecia and the metabolic syndrome, hypertension and diabetes respectively.

4- Acute phase parameters (ESR, fibrinogen, D-dimer, CRP) are significantly higher in patients with AGA and are associated with the metabolic syndrome and atheroma plaque.

5- Male patients with early onset AGA presented higher significant prostate volume measured by transrectal ultrasound which correlates with lower values of maximum urinary flow and higher IPSS score.

6- Cardiovascular and prostatic symptoms screening in patients with early onset androgenetic alopecia may be useful to detect individuals at risk and start preventive treatment against the development of cardiovascular disease or benign prostatic hyperplasia.

VI. REFERENCIAS

VI. REFERENCIAS

ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.

Adams KF, Schatzkin A, Harris TB et al. Overweight, obesity, and mortality in a large cohort of persons 50–71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355:763–78.

Ahouansou S, Le Toumelin P, Crickx B, Descamps V. Association of androgenetic alopecia and hypertension. *Eur J Dermatol* 2007;17:220-2

Agrawal CS, Chalise PR, Bhandari BB. Correlation of prostate volume with international prostate symptom score and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *Nepal Med Coll J*. 2008;10(2):104-7

Alberti KGMM, Zimmet PZ for de WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part I, Dianosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553

Allan CA, McLachlan RI. Androgens and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:224-32.

Alonso L C, Rosenfield R L. Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair growth. *Horm Res* 2003; 60: 1–13.

Álvarez E, Génova R, Morant C, Freire JM. Herramientas para la gestión sanitaria: mortalidad y carga de enfermedad. *Gac Sanit*. 2004;18:58.

Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P *et al*. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1018–1024.

Anderson S, Berman DM, Jenkins EP and Ruxxel DW. Deletion of steroid 5 alpha-reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. *Nature*. 1991; 354:159-161

Anderson WR, Harris NM, Holmes SA. Hormonal treatment for male-pattern hair loss: implications for cancer of the prostate? *BJU Int* 2002; 90:682–685

Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1192-202

Anim JT, Udo C and John B: Characterisation of inflammatory cells in benign prostatic hyperplasia. *Acta Histochem* 1998; 100: 439.

Ari Z, Yigitoglu MR. Metabolism and clinical significance of lipoprotein (a). *N Engl J Med* 1997;1:24-6.

Arias-Santiago S, Ruiz-Carrascosa JC, Girón-Prieto MS, Almazán-Fernández FM, Naranjo-Sintes R. Prevalence of metabolic síndrome in patients with severe psoriasis *Actual Med*. 2010;94:12-17

Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*. 2010;162:786-9.

Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Naranjo-Sintes R. Elevated aldosterone levels in patients with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*. 2009;161:1196-8

Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Male androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors: A case-control study. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:248-56.

Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Sex hormone-binding globulin and risk of hyperglycemia in patients with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2010. 10.1016/j.jaad.2010.05.002

Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study. *J Am Acad Dermatol*. 2010 ;63:420-9.

Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. A comparative study of dyslipidaemia in men and woman with androgenic alopecia. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:485-7.

Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Lipid levels in women with androgenetic alopecia. *Int J Dermatol*. 2010;49:1340-2.

Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Naranjo-Sintes R. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con alopecia androgenética: síndrome metabólico y ateromatosis carotídea. *Actual Med* 2009;94:14-23

Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodríguez JL, Fernández I, Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known Type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. *Diabetología*. 2003;46(7):899-909

Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:S11-6

Badia X, García-Losa M, Dal-Re R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol*. 1997;31:129-40. 16.

Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from de WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) *Diabet Med* 1999;16:442-443

Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clín Esp* 2002;202:12-15.

Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, Cruz JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157-2164.

Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñiz J, Juane R. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993;67:419-445.

Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, Haillet O, Morrill B, Black L, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. *BJU Int.* 2009; 103: 919-926.

Barry MJ, Fowler Jr FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, MebustWK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *JUrol* 1992;148:1549–57. 15.

Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E, Lepor H. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: How much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol.* 1995;154:1770–4.

Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J Urol.* 2002;19:413-25

Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, Hu T, Wolski K, Schoenhagen P, Kapadia S, Nissen SE, Nicholls SJ. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med.* 2010;170:478-84

Ben Halim MM, Meyrick G, Jeans WD, et al. Myocardial infarction, androgen and skin. *Br J Dermatol.* 1978;98:63-68.

Bentley-Lewis R, Adler GK, Perlstein T, Seely EW, Hopkins PN, Williams GH, Garg R. Body mass index predicts aldosterone production in normotensive adults on a high-salt diet. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4472-5.

Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132: 474–479.

Bingham KD and Shaw DA. The metabolism of testosterone by human scalp skin. *J Endocrinology.* 1973;87:111-121.

Birch MP, Messenger JF, Messenger AG: Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 2001; 144:297-304

Birch MP, Lalla SC, Messenger AG. Female pattern hair loss. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 383-8.

Blacher J, Amah G, Girerd X, et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1326-34

Brenes FJ, Pérez N, Pimienta M, Dios JM. Hiperplasia benigna de próstata. Abordaje por el médico de Atención Primaria. *SEMERGEN*. 2007;33:529–39. 3.

Brillante DG, O'Sullivan AJ, Howes LG. Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:73-8

Brouard M, Casado M, Djelidi S, Barrandon Y, Farman N: Epithelial sodium channel in human epidermal keratinocytes: expression of its subunits and relation to sodium transport and differentiation. *J Cell Sci* 1999, 112:3343–3352

Buechner HA, Brown M, Tretola Rj. Baldness and emphisema. *J La State Med Soc*. 1964;116: 329-332

Calbo Mayo JM, Terrance de Juan I, Fernández Jiménez P, Rodríguez Martín MJ, Martínez Díaz V, Santisteban López Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the province of Albacete (Spain) *Rev Clin Esp*. 2007;2072:64-8

Camacho FM, García-Hernández M. Psychological features of androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:476-80

Camacho F, Rabineau P, Bouhanna P. Tratamiento quirúrgico de la alopecia androgenética. *Monogr Dermatol*. 2005;18:118-33

Camacho FM, García-Hernández MJ, Fernández-Crehuet JL. Value of hormonal levels in patients with male androgenetic alopecia treated with finasteride: better response in patients under 26 years old. *Br J Dermatol*. 2008;158:1121-4

Camacho-Martínez FM. Hair loss in women. *Semin Cutan Med Surg*. 2009 ;28(1):19-32

Camacho F, López Elorza F, Rodríguez Rey E, et al: Prostate-specific antigen levels as hyperandrogenism marker in women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:221-223

Camacho F. La pérdida del cabello en la mujer; in Grimalt R (ed): *Cuidemos de nuestro pelo*, Barcelona, Spain: Farmalia Com. Ed, 2007, pp 61-103

Camacho F, García-Hernández M. Clinical evolution of alopecia areata with a male androgenetic alopecia pattern to sisaipho. *Eur J Dermatol.* 2000 ;10:133-4

Camacho FM. SAHA syndrome: female androgenetic alopecia and hirsutism. *Exp Dermatol.* 1999;8:304-5.

Caprio M, Feve B, Claes A, Viengchareun S, Lombes M, Zennaro M C. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB J* 2007; 21: 2185–2194.

Carey AH, Chan KL, Short F, et al. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993;38:653-658

Cascallana JL, Bravo A, Donet E, Leis H, Lara MF, Paramio JM, Jorcano JL, Perez P: Ectoderm-targeted overexpression of the glucocorticoid receptor induces hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Endocrinology* 2005, 146:2629–2638

Cascallana JL, Bravo A, Page A, Budunova I, Slaga TJ, Jorcano JL, Perez P: Disruption of eyelid and cornea development by targeted overexpression of the glucocorticoid receptor. *Int J Dev Biol* 2003, 47:59–64

Catalano MG, Frairia R, Boccuzzi G, Fortunati N. Sex hormonebinding globulin antagonizes the anti-apoptotic effect of estradiol in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2005;230: 31-7.

Chen W, Tsai SJ, Liao CY, Tsai RY, Chen YJ, Pan BJ, et al. Higher levels of steroidogenic acute regulatory protein and type I 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the scalp of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 2006; 126:2332-5.

Chen W, Yang CC, Chen GY, Wu MC, Sheu HM, Tzai TS. Patients with a large prostate show a higher prevalence of androgenetic alopecia. *Arch Dermatol Res.* 2004;296:245-9

Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermato-Endocrinology* 2009 1:2, 81-86

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560–72.

Choi KM, Kim SM, Kim YE, Choi DS, Baik SH, Lee J; International Diabetes Federation. Prevalence and cardiovascular disease risk of the metabolic syndrome using National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions in the Korean population. *Metabolism.* 2007;56:552-8

Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J et al. Insulinlike growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2002; 52: 98.

Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:756-763

Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2179-84.

Cobb JE, White SJ, Harrap SB, Ellis JA. Androgen receptor copy number variation and androgenetic alopecia: a case-control study. *PLoS One.* 2009;4:e5081

Cohen P, Peehl DM, Rosenfeld RG. The IGF axis in the prostate. *Horm Metab Res* 1994; 26: 81.

Conn J W. Aldosteronism in man. Some clinical and climatological aspects. I, *JAMA* 1963; 183: 775–781.

- Cooke NT. Male pattern alopecia and coronary artery disease in men. *Br J Dermatol.* 1979; 101:455-458.
- Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, et al. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J.* 1972; 34: 458-64
- Cotton SG, Nixon JM, Carpenter RG, et al. Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls. *Br Heart J* 1972; 34: 458-64
- Cousen P, Messenger A. Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2010;162:1135-7
- Crabtree JS, Kilbourne EJ, Peano BJ, Chippari S, Kenney T, McNally C, et al. A mouse model of androgenetic alopecia. *Endocrinology.* 2010;151:2373-80
- Dallob AL, Sadick NS, Unger W, Lipert S, Geissler LA, Gregoire SL et al. The effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:703-706
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interaction between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54
- De Villez RL, Jacobs JP, Szpunar CA, et al. Androgenetic alopecia in the female. Treatment with 2% topical minoxidil solutions. *Arch Dermatol* 1994;130:303-7.
- Debing E, Peeters E, Duquet W *et al.* Men with atherosclerotic stenosis of the carotid artery have lower testosterone levels compared with controls. *Int Angiol* 2008; 27: 135-141.
- DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and ASCVD. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
- Dekkers JC, Podolsky RH, Treiber FA, Barbeau P, Gutin B, Snieder H. Development of general and central obesity from childhood into early adulthood in African American

- and European American males and females with a family history of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:661-8
- Demark-Wahnefried W, Schildkraut JM, Thompson D, Lesko SM, McIntyre L, Schwingl P, et al. Early onset baldness and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9:325–328
- Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003; 43: 164.
- Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361:1152-63.
- Dogramaci AC, Balci DD, Balci A, Karazincir S, Savas N, Topaloglu C, et al. Is androgenetic alopecia a risk for atherosclerosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23: 673-7.
- Duskova M, Hill M, Starka L. Changes of metabolic profile in men treated for androgenetic alopecia with 1 mg finasteride. *Endocr Regul.* 2010;44:3-8
- Dusková M, Cermáková I, Hill M, Vanková M, Sámalíková P, Stárka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Physiol Res.* 2004; 53:287-294.
- Eaton CL. Aetiology and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2003;13:7-10
- Ebling FJ. Hair. *J Invest Dermatol.* 1976;67:98-105
- Ebrí Torné B, Ebrí Verde MI, Portoles Suso A, Fuentes Solsona F, Pérez Conesa M, Cuende Melero JJ; Grupo de Estudio CIFARC del Grupo de Riesgo Vascular de la SEMI. Differences in variables representative of cardiovascular disease or repercussion between subjects with high cardiovascular risk with and without any family history of early cardiovascular events. *An Med Interna.* 2006;23:11-8.

- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28
- El-Domyati M, Attia S, Saleh F, Abdel-Wahab H. Androgenetic alopecia in males: a histopathological and ultrastructural study. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8:83-91
- Ekmekci TR, Ucak S, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol* 2007;17:21-5.
- Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol*. 2000;116:452-5
- Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Genetic analysis of male pattern baldness and the 5 α -reductase genes. *J Invest Dermatol*. 1998;110:849-53
- Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Male pattern baldness is not associated with established cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Sci*. 2001 ;100:401-4.
- El-Saed A, Sekikawa A, Edmundowicz D, Evans RW, Sutton-Tyrrell K, Kadowaki T et al. Coronary calcification is more predictive of carotid intimal medial thickness in black compared to white middle aged men. *Atherosclerosis*. 2008 ;196:913-8.
- El-Samahy MH, Shaheen MA, Saddik DE, Abdel-Fattah NS, el-Sawi MA, Mahran MZ, et al. Evaluation of androgen receptor gene as a candidate gene in female androgenetic alopecia. *Int J Dermatol*. 2009;48:584-7.
- Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, Shin HS, Kim BY, Ro BI, Cho HK, Sim WY, Lew BL, Lee WS, Park HY, Hong SP, Ji JH. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Am Acad Dermatol*. 2010 ;63:252-8
- Expert Panel On Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP-III) *JAMA* 2001;285:2486-2497.

- Farman N, Maubec E, Poeggeler B, Klatte JE, Jaisser F, Paus R. The mineralocorticoid receptor as a novel player in skin biology: beyond the renal horizon? *Exp Dermatol*. 2010 Feb;19(2):100-7
- Faydaci G, Bilal E, Necmettin P, Fatih T, Asuman O, Uğur K. Baldness, benign prostate hyperplasia, prostate cancer and androgen levels. *Aging Male*. 2008;11:189-92
- Fernández Arjona M, Pereira Sanz I. Benign prostatic hyperplasia: a highly prevalent disease in the elderly. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008; 43:44-51.
- Ferrando J, Grimalt R, Alsina M, Bulla F, Manasievska E. Unilateral gynecomastia induced by treatment with 1 mg of oral finasteride. *Arch Dermatol*. 2002;138:543-4
- Ferrando J. Capítulo 6 Alopecia Androgenética. En *Alopecias Guía de Diagnóstico y Tratamiento*. Ed Aula Médica. 2007
- Fiebeler A, Muller D N, Shagdarsuren E, Luft F C. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16: 134–142.
- Ford ES, Freedman DS, Byers T. Baldness and ischemic heart disease in a national sample of men. *Am J Epidemiol*. 1996; 143: 651-657
- Fuller P J, Young M J. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227–1235.
- Fujimoto R, Morimoto I, Morita E, Sugimoto H, Ito Y, Eto S. Androgen receptors, 5 α -reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994;50:169-74.
- Funder J W. Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. *Hypertension* 2009; 53: 286–290.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752.
- Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1998 ;19:831-6

- Galán M, Moreno JC. Alopecia androgenética y riesgo de enfermedad coronaria. *Piel* 2003;18:61-2
- Garg R, Hurwitz S, Williams GH, Hopkins PN, Adler GK. Aldosterone production and insulin resistance in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 ;95:1986-90.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160–7.
- Gertler MM, White PD. Findings on masculinity. In: *Coronary Heart Disease in Young Adults*. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1954:72-79
- Giles GG, Severi G, Sinclair R, English DR, McCredie MR, Johnson W, Boyle P, Hopper JL. Androgenetic alopecia and prostate cancer: findings from an Australian case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11:549–553
- Giltay Ej, Toorians AW, Sarabdjitsingh AR et al. Established risk factor for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. *J Endocrinol.* 2004; 180: 107-12
- Goldman BE, Fisher DM, Ringler SL. Transcutaneous PO₂ of the scalp in male pattern baldness: a new piece to the puzzle. *Plast Reconstr Surg.* 1996 May;97:1109-16.
- Gómez AM, Rueda A, Sainte-Marie Y, Pereira L, Zissimopoulos S, Zhu X, Schaub R, Perrier E, Perrier R, Latouche C, Richard S, Picot MC, Jaisser F, Lai FA, Valdivia HH, Benitah JP. Mineralocorticoid modulation of cardiac ryanodine receptor activity is associated with downregulation of FK506-binding proteins. *Circulation.* 2009;119:2179-87
- Gonzalez ME, Cantatore-Francis J, Orlow SJ. Androgenetic alopecia in the paediatric population: a retrospective review of 57 patients. *Br J Dermatol.* 2010;163:378-85
- González-González JG, Mancillas-Adame LG, Fernández-Reyes M, Gómez-Flores M, Lavallo-González FJ, Ocampo Candiani J, et al. Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71: 494-9

- Goodarzi HR, Abbasi A, Saffari M, Tabei MB, Noori Dalooi MR. MicroRNAs take part in pathophysiology and pathogenesis of Male Pattern Baldness. *Mol Biol Rep.* 2010; 37:2959-65
- Gormeley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnel JD et al. The effect of finasteride in me with prostatic benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1992;327:1185-1191.
- Greco KA, McVary KT. The role of combination medical therapy in benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008; 20 Suppl 3:S33-43.
- Gronemeyer H, Gustafsson J A, Laudet V. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 950–964.
- Grundey SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American
- Guo C, Ricchiuti V, Lian B Q et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation* 2008; 117; 2253–2261.
- Gutersohn T, Scheidegger EP. Is baldness bad for the heart? *Dermatology.* 2005;211(1):72-4.
- Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. The size of obesity differences associated with educational level in Spain, 1987 and 1995/97. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:457-460.
- Guzzo CA, Margolis DJ, Johnson J. Lipid profiles, alopecia, and coronary disease any relationship? *Dermatol Surg* 1996; 22: 481
- Haffner S and Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003; 108: 1541.

- Hamilton JB. Male hormone stimulation is a prerequisite and an incitant common baldness. *Am J Anat.* 1942; 71:451-480
- Halkin A, Keren G. Potential indications for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atherosclerotic vascular disease. *Am J Med* 2002; 112:126–34.
- Halling SE, Asling-Monemi K, Herthelius M, Celsi G, Vavilis G, Kuru NK, et al. Minoxidil therapy in children and young adult patients with renal disease and refractory hypertension: value when multidrug regimens have failed to achieve blood pressure control. *J Hum Hypertens.* 2010;24:552-4.
- Hamada K, Randall VA. Inhibitory autocrine factors produced by the mesenchyme-derived hair follicle dermal papilla may be a key to male pattern baldness. *Br J Dermatol.* 2006;154:609-18
- Hambly RI, Aintablian A, Hoffman I, et al. Is male baldness a coronary risk factor? *Clin Res.* 1977;25:226A
- Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci* 1951; 53: 708-28
- Hamilton JB: Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat.* 1942;71:451
- Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 39: 151.
- Hara K, Shiga A, Fukutake T, Nozaki H, Miyashita A, Yokoseki A et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med.* 2009 Apr 23;360(17):1729-39
- Harmon CS, Nevins TD. IL-1 α inhibits human hair follicle growth and hair fiber production in whole-organ culture. *Lymphokine Cytokine Res* 1993; 12: 197–202.
- Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005; 366:1197–209.

Hatakeyama H, Miyamori I, Fujita T, Takeda Y, Takeda R, Yamamoto H. Vascular aldosterone: biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1994;269: 24316-20.

Hayes VM, Severi G, Eggleton SA, Padilla EJ, Southey MC, Sutherland RL, et al. The E211 G>A androgen receptor polymorphism is associated with a decreased risk of metastatic prostate cancer and androgenetic alopecia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:993-6

Hawk E, Breslow RA, Graubard BI. Male pattern baldness and clinical prostate cancer in the epidemiologic follow-up of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9:523–527

Heart Association conference on scientific singses related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8

Heidler S, Temml C, Broessner C, Mock K, Rauchenwald M, Madersbacher S, Ponholzer A. Is the metabolic syndrome an independent risk factor for erectile dysfunction? *J Urol*. 2007;177:651-4

Heller RF, Jacobs HS, Vermeulen A. Androgens, oestrogens, and coronary heart disease. *BMJ* 1981;282:438-9.

Herrera CR, Lynch C. Is baldness a risk factor for coronary artery disease? A review of literature. *J Clin Epidemiolol*. 1990; 43:1255-1260

Herrera CR, DAgostino RB, Gerstmann BB, et al. Baldness and coronary heart disease rates in men from Framingham study. *Am J Epidemiol* 1996; 142(8): 828-33

Hsieh CC, Thanos A, Mitropoulos D, Deliveliotis C, Mantzoros CS, Trichopoulos D. Risk factors for prostate cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer*. 1999;80:699–703

Hibberts NA, Howell AE, Randall VA. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol* 1998;156:59-65.

Hillmer AM, Hanneken S, Ritzmann S, Becker T, Freudenberg J, Brockschmidt FF, et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. *Am J Hum Genet.* 2005;77:140-8

Hillmer AM, Freudenberg J, Myles S, Herms S, Tang K, Hughes DA, et al. Recent positive selection of a human androgen receptor/ectodysplasin A2 receptor haplotype and its relationship to male pattern baldness. *Hum Genet.* 2009;126:255-64

Hillmer AM, Flaquer A, Hanneken S, Eigelshoven S, Kortüm AK, Brockschmidt FF, et al. Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. *Am J Hum Genet.* 2008;82:737-43

Hirso P, Laakso M, Matilainen V et al. Association of insulin resistance linked disease and hair loss in elderly men. Finnish population-based study. *Cent Eur J Public Health.* 2006; 14:78-81.

Hirso P, Rajala U, Hiltunen L, Jokelainen J, Keinänen-kiukaanniemi S, Näyhä S. Obesity and Low-Grade Inflammation among Young Finnish Men with Early-Onset Alopecia. *Dermatology* 2007;214:125-129

Hoffmann R, Happle R. Current understanding of androgenetic alopecia. Part I: Etiopathogenesis. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 319-26

Hoffmann R. TrichoScan: A novel tool for the analysis of hair growth in vivo. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003;8: 109-115

Hoffmann R. Male androgenetic alopecia. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:373-382

Hu X, Li S, McMahon E G, Lala D S, Rudolph A E. Molecular mechanisms of mineralocorticoid receptor antagonism by eplerenone. *Mini Rev Med Chem* 2005; 5: 709–718.

Huan Y, Falkner B. Insulin resistance predicts future deterioration of glucose tolerance in nondiabetic young African Americans. *Metabolism.* 2009 ;58:689-95

IDF. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Berlin 14 April, 2005. www.idf.org

Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, et al. Steroid 5 alpha reductase deficiency in man: and inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*. 1974; 186: 1213-15.

Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, *et al*. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dehydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 524–528.

Instituto Nacional de Estadística. INEbase [consultado en diciembre de 2010].

Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/>

Inui S, Fukuzato Y, Nakajima T, Yoshikawa K, Itami S. Androgen-inducible TGF-beta1 from balding dermal papilla cells inhibits epithelial cell growth: A clue to understand paradoxical effects of androgen on human hair growth. *FASEB J*. 2002;16:1967-9

Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuée J, Ketelslegers JM, Vincent J, Pitt B, Zannad F. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009 12;119:2471-9

Itami S, Kurata S, and Takayasu S. Androgen induction of follicular epithelial cell growth factor is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells. *Biochem. Biophys. Res. Com*. 1995; 212, 988–994

Itami S, Inui S. Role of androgen in mesenchymal epithelial interactions in human hair follicle. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2005; 10:209-11.

Jacobsen SJ. Risk factors for benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep*. 2007; 8: 281-288

Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Rhodes T, Oesterling JE, Lieber MM. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. *JUrol* 1996;155:595–600.

- Jaworsky C, Kligman AM, Murphy GF. Characterisation of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implication for pathogenesis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 239–246.
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. 2007 ;38:2873-80.
- Jung JH, Jae SU, Kam SC, Hyun JS. Correlation between Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and sexual function in benign prostatic hyperplasia: impact of treatment of LUTS on sexual function. *J Sex Med*. 2009;6:2299-304
- Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D et al. Ecografía carotídea en la evaluación de la aterosclerosis preclínica. Distribución de valores de grosor intima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin*. 2005;125: 770-4
- Karrer-Voegeli S, Rey F, Raymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:32-45.
- Kathiresan S, Gona P, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of multiple biomarkers from distinct biological pathways to brachial artery endothelial function. *Circulation* 2006;113:938–45.
- Kenouch S, Lombes M, Delahaye F, Eugene E, Bonvalet J P, Farman N. Human skin as target for aldosterone: coexpression of mineralocorticoid receptors and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1334–1341.
- Klemp P, Peters K, Hansted B. Subcutaneous blood flow in early male pattern baldness. *J Invest Dermatol*. 1989;92:725-6.
- Kohler C, Tschumi K, Bodmer C, Schneiter M, Birkhaeuser M. Effect of finasteride 5 mg (Proscar) on acne and alopecia in female patients with normal serum levels of free testosterone. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:142-5

Kopp MS, Falger PR, Appels A, Szedmak S: Depressive symptomatology and vital exhaustion are differentially related behavioral risk factors for coronary artery disease. *Psychosom Med* 1998; 60: 752–758.

Kuster W, Happle R. The inheritance of common baldness: Two B or not two B? *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:921-6

Kurzrock R & Cohen PR. Polycystic ovary syndrome in men: Stein–Leventhal syndrome revisited. *Medical Hypotheses* 2007; 68, 480–483.

Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fotmann S, Sans S, Tolonen H et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet.* 2000;355:675-87.

Lameira D, Lejeune S, Mourad JJ. Metabolic syndrome: epidemiology and its risks *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135:S249-53

Lattanand A, Johnson WC. Male pattern alopecia. A histopathological and histochemical study. *J Cutan Pathol* 1975; 2: 58–70.

Latouche C, Sainte-Marie Y, Steenman M, Castro Chaves P, Naray-Fejes-Toth A, Fejes-Toth G, Farman N, Jaisser F. Molecular signature of mineralocorticoid receptor signaling in cardiomyocytes: from cultured cells to mouse heart. *Endocrinology.* 2010;151:4467-76

Lee S, Chun K, Lee S, Kim D. Does abdominal obesity accelerate the effect of hypertriglyceridemia on impaired fasting glucose? *Yonsei Med J.* 2010;51:360-6

Lee SH, Kim JC, Lee JY, Kim JH, Oh CY, Lee SW, Yoo SJ, Chung BH. Effects of components of metabolic syndrome on sexual function in Korean BPH/LUTS patients. *J Sex Med.* 2009;6:2292-8

Lee SH, Kim JC, Lee JY, Kim JH, Oh CY, Lee SW, Yoo SJ, Chung BH. Effects of obesity on lower urinary tract symptoms in Korean BPH patients. *Asian J Androl.* 2009;11:663-8.

Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin – facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol* 2009; 18: 97–108.

- Lescko SM, Rosenberg L, Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA*. 1993; 269: 998-1003
- Leu HB, Lin CP, Lin WT *et al*. Risk stratification and prognostic implication of plasma biomarkers in nondiabetic patients with stable coronary artery disease: the role of high-sensitivity C-reactive protein. *Chest* 2004; 126: 1032–1039.
- Leyvraz C, Charles RP, Rubera I, Guitard M, Rotman S, Breiden B, Sandhoff K, Hummler E: The epidermal barrier function is dependent on the serine protease CAP1/Prss8. *J Cell Biol* 2005, 170:487–496
- Li M, Chiba H, Warot X *et al*. RXR-alpha ablation in skin keratinocytes results in alopecia and epidermal alterations. *Development* 2001; 128: 675–688.
- Li Y C, Pirro A E, Amling M *et al*. Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 9831–9835.
- Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA *et al*. Male pattern baldness and coronary heart disease: the Physician's Health Study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 165-177
- Lu N Z, Wardell S E, Burnstein K L *et al*. International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 782–797.
- Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, *et al*. A randomised placebo controlled trial of 2% and 5% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:541–53.
- Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1997; 97:241-54
- Mahe YE, Michelet JF, Billoni N *et al*. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J Dermatol* 2000;39:576-584

Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L, Ferrieres J. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002; 25: 1371-7.

Martínez Candela J, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gallardo Martín A, López Yepes ML. Predictive capacity of the diagnostic criteria of metabolic syndrome on the insulin-resistance and the coronary risk *Med Clin (Barc)*. 2007; 3;129:601-6

Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, Mazinani M. Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatol Online J*. 2005 1;11:2.

Matilainen V, Paavo K. M, Sirkka M et al. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population- based, case control study. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8:147-151

Matilainen V, Laasko M, Hirsso P, Koskela P, Rajala U, Keinänen- Kiukaanniemi S. Hair loss, insuline resistance, and heredity in middle-aged women. A population-based study. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10: 227-231

Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet*. 2000: 30;356:1165-6.

Matsuda M, DeFronzo R. In vivo measurement of insulin sensitivity in humans. In: Draznin B, Rizza R, eds. *Clinical Research in Diabetes and Obesity: Part I: Methods, Assessment, and Metabolic Regulation*. Totowa: NJ. Humana Press, 1997: 23-65.

McGill HC, Anselmo VC, Buchanan JH, Sheridan PJ. The heart is a target organ for androgen. *Science* 1980;207:775-7.

Mauro T, Guitard M, Behne M, Oda Y, Crumrine D, Komuves L, Rassner U, Elias PM, Hummler E: The ENaC channel is required for normal epidermal differentiation. *J Invest Dermatol* 2002, 118:589–594

McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL et al. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 1327.

- Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 2005;124:606-612.
- Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2010;146:1141-50.
- Moreno-Gimenez JC. Alopecia androgenética. Año 2006. *Piel* 2006;21:1-3
- Moreno-Gimenez JC, Fernández-Vozmediano JM, Sánchez Pedreno P. Evaluación fotográfica de pacientes con alopecia androgenetica tratados con 1 mg de finasteride (Propecia). *Piel* 2003; 18:17-20
- Muñoz MA, Camacho FM. Regrowth of alopecia areata simulating the pattern of androgenetic alopecia. *Arch Dermatol.* 1997;133:114-5
- Miric D, Fabjjanic D, Ginuino L, et al. Dermatological indicators of coronary risk: a case control study. *Int J Cardiol.*1998; 67: 251-255
- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate* 2005; 62: 27.
- Neal B, MacMahon S, Chapman S. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs. *Lancet* 2000; 356:1955–64.
- Neal RH, Keister D. What's best for your patient with BPH? *J Fam Pract.* 2009; 58: 241-247.
- Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1199–202.
- Nickel JC, Downey J, Young I et al. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999; 84: 976.
- Norwood OT. Male pattern baldness: Classification and incidence. *South Med J* 1975; 68:1359-65

- Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg* 2001; 27:53-4
- Norwood OT, Lehr B. Female androgenetic alopecia: a separate entity. *Dermatol Surg* 2000;26:679-82.
- Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, Martin NG. Genetic basis of male pattern balding. *J Invest Dermatol.* 2003 ;121:1561-4
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
- Oehlke KJ, Branaugh ML. Benign prostatic hyperplasia--review of treatment options. *S D Med.* 2009; 62: 202-203.
- Oh BR, Kim SJ, Moon JD, Kim HN, Kwon DD, Won YH, Ryu SB, Park YI. Association of benign prostatic hyperplasia with male pattern baldness. *Urology.* 1998;51:744-8
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3 Suppl):S70-80
- Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, Wilson T, Rittmaster RS; Dutasteride Alopecia Research Team. The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:1014-23
- Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, Bergfeld WF, Hordinsky MK, Roberts JL, et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:301-11

Olsen MH, Christensen MK, Hansen TW *et al.* High-sensitivity C-reactive protein is only weakly related to cardiovascular damage after adjustment for traditional cardiovascular risk factors. *J Hypertens* 2006; 24: 655–661.

Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:S70-80.

Olszewska M, Rudnicka L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol.* 2005 Sep-Oct;4(5):637-40

OMS 2010. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>

Ortonne JP. Psoriasis, metabolic syndrome and its components. *Ann Dermatol Venereol.* 2008 Feb;135 Suppl 4:S235-42

Osborn D. Inheritance of baldness. *J Hered.*1916;7:347.

Otokozawa S, Ai M, Asztalos BF, White CC, Demissie-Banjaw S, Cupples LA, Nakajima K, Wilson PW, Schaefer EJ. Direct assessment of plasma low density lipoprotein and high density lipoprotein cholesterol levels and coronary heart disease: Results from the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis.* 2010 Mar 9.

Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77: 1095-105

Paik JH, Yoon JB, Sim WY, *et al.* The prevalence and type of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol* 2001; 145: 95-9

Parsons JK, Sarma AV, McVary K, Wei JT. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. *J Urol.* 2009 Dec;182(6 Suppl):S27-31

Parsons JK, Carter HB, Partin AW *et al.* Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2562.

Parsons JK, Bergstrom J, Barrett-Connor E. Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men. *BJU Int* 2008; 101: 313.

- Patterson MN. Androgen insensitivity syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1994;8:379-04
- Pathomvanich D, Pongratananukul S, Thienthaworn P, Manoshai S. A random study of Asian male androgenetic alopecia in Bangkok, Thailand. *Dermatol Surg.* 2002 ;28:804-7
- Paus R, Olsen EA, Messenger AG. Capítulo 86, Trastornos del crecimiento del pelo. En Fitzpatrick, *Dermatología en Medicina General*, 2009. Ed Panamericana
- Pelletier G, Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol* 2004; 19:629-36.
- Pérez P, Page A, Bravo A, Del Rio M, Gimenez-Conti I, Budunova I, Slaga TJ, Jorcano JL: Altered skin development and impaired proliferative and inflammatory responses in transgenic mice overexpressing the glucocorticoid receptor. *FASEB J* 2001, 15:2030–2032
- Persson B, Johansson BW. The Kockum study: twenty-two-year follow-up. *Acta Med Scan.*1984; 216: 485-493.
- Philpott MP, Sanders D, Kealey T. Cultured human hair follicles and growth factors. *J Invest Dermatol* 1995;104: 44–45.
- Piche ME, Lemieux S, Weisnagel SJ, et al. Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005;96:92–7.
- Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Nikkels-Tassoudji N, *et al.* Improvement in the inflammatory aspect of androgenetic alopecia. A pilot study with an antimicrobial lotion. *J Dermatol Treat* 1996; 7: 153–157.
- Pinto F, Racioppi M, Sacco E, Totaro A, Brescia A, Volpe A, et al. Progression, risk factors and subsequent medical management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Arch Ital Urol Androl.* 2009; 81:1-8.

- Pittaway DE. Neoplastic causes of hyperandrogenism. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1991;2:479-94.
- Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med*. 1999;341:964-72
- Price VH, Menefee E, Strauss PC. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:717-21
- Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:768–76
- Priolo M, Lagana C: Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet* 2001, 38:579–585
- Prodi DA, Pirastu N, Maninchedda G, Sassu A, Picciau A, Palmas MA et al. EDA2R is associated with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 2008;128:2268-70
- Pugeat M, Ducluzeau PH, Mallion-Donadieu M. Association of insulin resistance with hyperandrogenia in women. *Horm Res* 2000; 54: 322-6.
- Randall VA. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther* 2008; 21:314-328
- Rang HP, Dalle MM, eds. *Pharmacology*, 2nd edn. London: Churchill Livingstone Press, 1991: 262–264
- Rathnayake D, Sinclair R. Innovative use of spironolactone as an antiandrogen in the treatment of female pattern hair loss. *Dermatol Clin*. 2010 Jul;28(3):611-8.
- Radoja N, Stojadinovic O, Waseem A et al. Thyroid hormones and gamma interferon specifically increase K15 keratin gene transcription. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 3168–3179.
- Reaven G. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Rebora A. Baldness and coronary artery disease. The dermatologic point of view of a controversial Issue. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 943-47

Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL. La salud de la población española en el contexto europeo y del Sistema Nacional de Salud. Indicadores de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.

Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–8.

Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481–2485.

Rietschel RL, Duncan SH. Safety and efficacy of topical minoxidil in the management of androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:677-85.

Roberts JL, Fiedler V, Imperato-McGinley J, Whiting D, Olsen E, Shupack J, et al. Clinical dose ranging studies with finasteride, a type 2 5alpha-reductase inhibitor, in men with male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:555-63.

Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci* 2002;970:89-100.

Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, García Colmenero C, Rey Calero J. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. *Int J Epidemiol* 1996;25:1196-1201.

Rodríguez Artalejo F, Guallar Castellón P, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Rey Calero J. Socioeconomic level, sedentary lifestyle and wine consumption as possible explanations for geographical distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Stroke* 1997;28:922-928.

Rodríguez Bernardino A, García Polavieja P, Reviriego Fernández J, Serrano Ríos M. Prevalence of metabolic syndrome and consistency in its diagnosis in type 2 diabetic patients in Spain. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:60-70

Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res.* 2008; 20 Suppl 3:S11-8.

Rohrmann S, De Marzo AM, Smit E et al. Serum C-reactive protein concentration and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Prostate* 2005; 62: 27.

Rohrmann S, Platz EA, Giovannucci E. Lifestyle and benign prostatic hyperplasia in older men: what do we know? *J Men's Health Gender* 2005; 2: 230.

Ross EK, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:799-806

Roudier-Pujol C, Rochat A, Escoubet B, Eugene E, Barrandon Y, Bonvalet JP, Farman N: Differential expression of epithelial sodium channel subunit mRNAs in rat skin. *J Cell Sci* 1996, 109:379–385

Ruiz-Carrascosa JC, Arias-Santiago S. Psoriasis and metabolic syndrome. *Piel.* 2010;25:133-45

Rushton DH, Ramsay ID. The importance of adequate serum ferritin levels during oral cyproterone acetate and ethinyl oestradiol treatment of diffuse androgen-dependent alopecia in women. *Clin Endocrinol.* 1992;36:421-7

Rushton DH, Ramsay ID, Norris MJ, et al. Natural progression of male pattern baldness in young men. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:188–92.

Saad F, Gooren LJ. The role of testosterone in the etiology and treatment of obesity, the metabolic syndrome, and diabetes mellitus type 2. *J Obes.* 2011; 2011. Epub 2010 Aug 10

Saad F. The role of testosterone in type 2 diabetes and metabolic syndrome in men. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:901-7

Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA *et al.* Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115: 1528– 1536.

- Sadighha A, Zahed GM. Evaluation of lipid levels in androgenetic alopecia in comparison with control group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 80–81.
- Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V. Basic science review: Statin therapy--Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2010;44:241-51
- Safer J D, Crawford T M, Holick M F. Topical thyroid hormone accelerates wound healing in mice. *Endocrinology* 2005; 146: 4425–4430.
- Sainte Marie Y, Toulon A, Paus R, Maubec E, Cherfa A, Grossin M, *et al*. Targeted skin overexpression of the mineralocorticoid receptor in mice causes epidermal atrophy, premature skin barrier formation, eye abnormalities, and alopecia. *Am J Pathol*. 2007;171:846-60.
- Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC .Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 ;51:1143-52
- Sarma AV, Jaffe CA, Schottenfeld D et al. Insulinlike growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and body mass index: clinical correlates of prostate volume among black men. *Urology* 2002; 59: 362.
- Sarma AV, Parsons JK, McVary K, Wei JT. Diabetes and benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms--what do we know? *J Urol*. 2009 Dec;182(6 Suppl):S32-7
- Sasmaz S, Senol M, Ozcan A, Dogan G, Tuncer C, Akyol O, et al. The risk of coronary heart disease in men with androgenetic alopecia. *JEADV* 1999;12:123-5.
- Sawaya ME, Price WH. Different levels of 5 alpha reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men in androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 1997; 109: 296-300
- Schacke H, Docke W D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002; 96: 23–43.

- Schmidt JB, Lindmaier A, Trenz A, Schurz B, Spona J. Hormone studies in females with androgenic hair loss. *Gynaecol Obstet Invest* 1991; 31: 235-9.
- Schmuth M, Jiang Y J, Dubrac S, Elias P M, Feingold K R. Thematic review series: skin lipids. Peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors in epidermal biology. *J Lipid Res* 2008; 49: 499–509.
- Schnohr P, Lange P, Nyboe J, et al. Gray hair, baldness, and wrinkles in relation with myocardial infarction: The Copenhagen City Heart Study. *Am Heart J.* 1995; 142:828-833
- Schnohr P, Nyboe J, Lange P et al. Longevity and gray hair, baldness, facial wrinkles and arcus senilis in 13000 men and women: Copenhagen City Heart Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998. 53: 347-350
- Serrano S, Camacho F, Ferrando J et al. Directrices sobre los cuidados de la alopecia androgenética. *Piel.* 2000;15:31-5
- Serrano Ortega S, Dulanto Campos MC, Simon F, et al. Diámetro del tallo piloso en la alopecia androgenética femenina. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:474-476
- Serrano Ortega S, Camacho F, Ferrando J, López Bran E, Moreno Jiménez, Sánchez Pedreño P. Directrices sobre los cuidados de la alopecia androgenética. *Piel* 2000;15:31-35
- Serrano-Ortega S, Mendoza-Güil F. La fotografía en tricología. *Piel* 2004;19:177-8
- Setty LR. Hair patterns of scalp of white and Negro males. *Am J Phys Anthropol* 1970; 33:49-55.
- Severi G, Sinclair R, Hopper JL, English DR, McCredie MR, Boyle P, Giles GG. Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors. *Br J Dermatol.* 2003;149:1207-13
- Shah SH, Granger CB, Hauser ER, Kraus WE, Sun JL, Pieper K et al. Reclassification of cardiovascular risk using integrated clinical and molecular biosignatures: Design of and rationale for the Measurement to Understand the Reclassification of Disease of

- Cabarrus and Kannapolis (MURDOCK) Horizon 1 Cardiovascular Disease Study. *Am Heart J.* 2010;160:371-379.e2
- Shahar E, Heiss G, Rosamond WD, Szklo M. Baldness and myocardial infarction in men: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol.* 2008 15;167:676-83.
- Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A, et al; DIRECT Group. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation.* 2010 Mar 16;121(10):1200-8.
- Shapiro J, Price VH. Hair regrowth. Therapeutic agents. *Dermatol Clin.* 1998;16:341-56
- Shapiro J. Safety of topical minoxidil solution: a one-year, prospective, observational study. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:322-9
- Sharrett AR, Sorlie PD, Chambless LE, Folsom AR, Hutchinson RG, Heiss G, *et al.* Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 1999 1;149:843-52.
- Sheridan PJ, McGill HC, Aufdemorte TB, Triplett RGF, Holt RG. Heart contains receptors for dihydrotestosterone but not testosterone: possible role in the sex differential in coronary heart disease. *Anat Rec* 1989;223:414-9.
- Shiga A, Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Molecular pathogenesis of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Brain Nerve.* 2010 Jun;62(6):595-9
- Shirai K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:295–304.
- Siiteri PK and Wilson JD. Dihydrotestosterone metabolism in prostate hypertrophy: the formation of content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man. *J Clin Invest.* 1970;49:1735-1745

- Smith Jr SC, Greenland P, Grundy SM. AHA conference proceedings. Prevention conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patients for primary prevention: executive summary. *Circulation* 2000;101:111–6.
- Spindler JR. Deaths occurring during clinical studies of topical minoxidil. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:725-9
- St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME et al. Protective association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 760.
- Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 177–191
- Starka L, Duskova M, Cermakova I, Vrbiková J, Hill M. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul.* 2005;39:127-31.
- Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev.* 2001;81:449-494
- Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999;353:1341-7
- Störk S, van den Beld AW, von Schacky C, et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men. A prospective, population-based cohort study. *Circulation* 2004;110:344–8.
- Struthers A, Krum H, Williams G H. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol* 2008; 31: 153–158.
- Su LH, Chen TH. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: a community-based survey. *Br J Dermatol.* 2010;163:371-7
- Sudduth SL, Koronkowski MJ. Finasteride: the first 5 alphareductase inhibitor. *Pharmacotherapy* 1993;13:309-25
- Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, Khan MA, Jeremy JY, Morgan RJ et al: Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 1999; 43: 658
- Comorbilidades en Alopecia Androgenética

- Szpringer EA, Lutnicki KR, Zych IS et al. Polycystic ovary syndrome and hair unit function disturbances in dermatological practice. *Wiad Lek.* 2006; 59:848-54
- Taye A, Sawamura T, Morawietz H. Aldosterone augments LOX-1-mediated low-density lipoprotein uptake in human umbilical artery endothelial cells. *Pharmacol Rep.* 2010;62(2):311-8.
- Taylor AJ, Bindeman J, Le TP, Bauer K, Byrd C, Feuerstein IM et al. Progression of calcified coronary atherosclerosis: relationship to coronary risk factors and carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis.* 2008;197:339-45
- Theyer G, Kramer G, Assmann I et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest* 1992; 66: 96.
- Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Al-Azzawi F, Lyon CC, O'Driscoll J, Messenger AG. The distribution of estrogen receptor beta is distinct to that of estrogen receptor alpha and the androgen receptor in human skin and the pilosebaceous unit. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8:100-3.
- Tosti A, Camacho F, Dawber R. Management of androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12:205-214.
- Trevisan M, Farinaro E, Krogh V et al. Baldness and coronary heart disease risk factors. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1213-8
- Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85: 342.
- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1571-5.
- Van Neste D, Fuh V, Sanchez-Pedreno P, Lopez-Bran E, Wolff H, Whiting D, Roberts J et al. Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 2000;143:804-10

- Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351:33–41.
- Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, Fiet J, Abramovici Y, Rueda MJ, Hardy N, Reygagne P. Role of androgens in female pattern androgenetic alopecia, either alone or associated with other symptoms of hyperandrogenism. *Arch Dermatol Res* 2000; 292:598-604.
- Vexiau P, Chaspoux C, Boudou P, Fiet J, Jouanique C, Hardy N, et al. Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial. *Br J Dermatol* 2002;146:992-9.
- Viengchareun S, Le Menuet D, Martinerie L, Munier M, Pascual-Le Tallec L, Lombes M. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nucl Recept Signal* 2007; 5: e012.
- Vikram A, Jena G, Ramarao P. Insulin-resistance and benign prostatic hyperplasia: the connection. *Eur J Pharmacol.* 2010;641(2-3):75-81
- Vikram A, Jena GB, Ramarao P. Increased cell proliferation and contractility of prostate in insulin resistant rats: linking hyperinsulinemia with benign prostate hyperplasia. *Prostate.* 2010 J;70(1):79-89.
- Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Godstein JL, Mc-Donald PC and Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism type II. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudo-vaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med.* 1974;291:944-949
- Walsh PC, Hutchins GM and Ewing LL. Tissue content of dihydrotestosterone in human prostatic hyperplasia is not supranormal. *J Clin Invest.* 1983;72:1772-1777.
- Wang TL, Zhou C, Shen YW, Wang XY, Ding XL, Tian S. Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities. *Br J Dermatol.* 2010 ;162:843-7
- Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM and Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med* 2003; 20: 255.

Williams JS, Williams GH. 50th Anniversary of aldosterone. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2364-72

Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol. 1993 ;28:755-63

Whiting DA, Waldstreicher J, Sanchez M, Kaufman KD. Measuring reversal of hair miniaturization in androgenetic alopecia by follicular counts in horizontal sections of serial scalp biopsies. Results of finasteride 1 mg treatment of men and postmenopausal women. J Invest Dermatol Symp Proc 1999;4: 282-4.

Wilson PWF, Kannel WB. Is baldness bad for the heart? JAMA 1993;269:1035-6.

Winiarska A, Mandt N, Kamp H, et al. Effect of 5 alpha dihydrotestosterone and testosterone on apoptosis in human dermal papilla cells. Skin Pharmacol Physiol 2006; 19: 311-21

World Health Organization. WHO Statistical Information System (WHOSIS). [Consultado en diciembre de 2010]. <http://www3.who.int/whosis/>

Xie Z, Komuves L, Yu Q C et al. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth. J Invest Dermatol 2002; 118: 11–16.

Yoshida O, Oishi K, Okada Y, Mizutani Y, Itokawa Y and Tomoyoshi T. Effect of long-term administration of finasteride (MK-906), an inhibitor of 5 alpha-reductase, in patients with benign prostatic hiperplasia. Hinyokika Kyo.1996;42:323-331

Yilmaz M, Bukan N, Ersoy R. et al. Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction 2005; 20, 2414–2420.

Young M J. Mechanisms of mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17: 174– 180.

Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW: C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:972-78

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart Study): A case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952

Zambon JP, Mendonça RR, Wroclawski ML, Karam Junior A, Santos RD, Carvalho JA, Wroclawski ER. Cardiovascular and metabolic syndrome risk among men with and without erectile dysfunction: case-control study. *Sao Paulo Med J.* 2010;128:137-40

Zappacosta AR. Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension. *N Engl J Med.* 1980;303:1480-1

Zinkernagel MS, Trueb RM. Fibrosing alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol* 2000;136:205-11.

Zouboulis C C, Baron J M, Bohm M et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol* 2008; 17: 542–551.

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>. OMS 2006

VII. ANEXOS

ANEXO I:

Finalmente se analizaron un total de 300 individuos, 150 con AAG (77 hombres y 73 mujeres) y 150 controles. En todos ellos se estudiaron datos de síndrome metabólico según los criterios de la ATP-III y de ateromatosis carotídea (Grosor íntima-media y placa de ateroma). 17 Individuos no cumplían criterios de inclusión y no completaron el estudio. Los resultados confirman los hallazgos previos ya publicados (Arias-Santiago y cols., 2010, JAAD). Se exponen en este anexo los datos estructurados de forma similar al artículo referido, pero además se añaden nuevos datos y análisis sobre todo de tipo multivariante.

TABLA 1. Datos generales analizados por grupos.

	HOMBRE		VALOR	MUJER		VALOR
	AAG	NO AAG	P	AAG	NO AAG	P
PESO (KG)	81,65 (13,14)	82,79 (11,18)	0,56	67,91 (10,5)	65,54 (12,62)	0,22
TALLA (CM)	172,59 (7,50)	174,63 (8,2)	0,11	161,84 (6,08)	162,66 (7,03)	0,46
EDAD (AÑOS)	46,37 (7,66)	44,56 (10,05)	0,21	49,10 (9,47)	47,47 (6,17)	0,23
IMC (KG/M²)	27,34 (3,55)	27,20 (3,61)	0,81	26,05 (4,69)	24,73 (4,05)	0,078
TIEMPO MEDIO CON AAG. (AÑOS)	17,54 (7,1)	-	-	17,17 (8,45)	-	-
TABAQUISMO (%)	35,9%	25,6%	0,16	21,4%	32,9%	0,12
SEDENTARISMO(%)	59%	52,6%	0,42	60%	71,4%	0,15

Tabla 1: Tabla que analiza los varones medios del peso, talla, edad, índice de masa corporal y tiempo de evolución de la alopecia (Test T de student de comparación de medias tras comprobar supuestos de normalidad y de igualdad de varianzas). Además se compara la prevalencia de tabaquismo y sedentarismo en los diferentes grupos (Test Chi cuadrado y exacto de Fisher). No hubo diferencias en el consumo de alcohol (gr=grados x ml x 0,8/100) ni consumo de sal (determinación en orina de Na⁺, 181,3 vs 177,7 mmol/24 P>0,05, n=73) entre pacientes con alopecia y controles.

Gráficos 1 y 2. Análisis del sedentarismo y tabaquismo en pacientes y controles con alopecia androgenética.

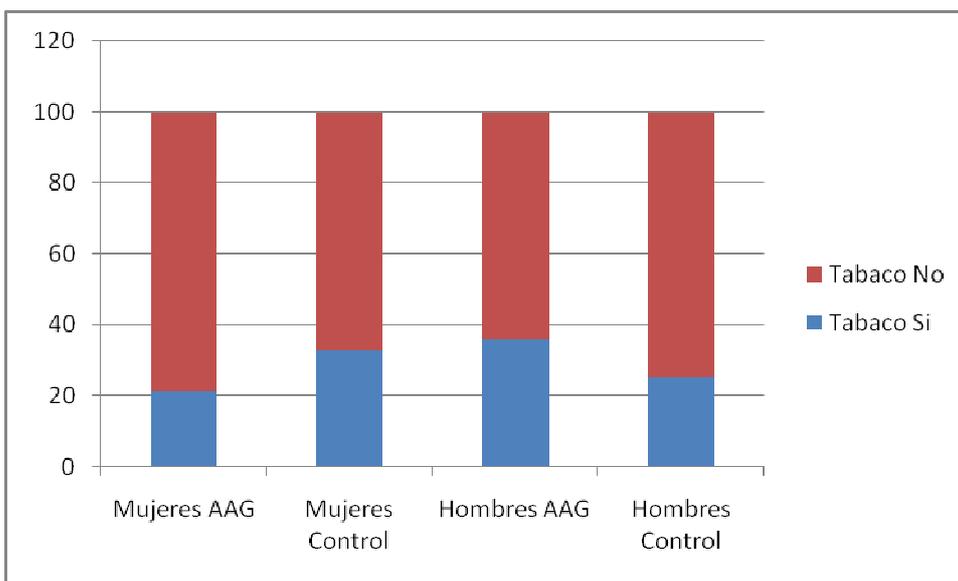


Gráfico 1. Análisis de la prevalencia de tabaquismo en pacientes con alopecia androgenética según sexos. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Test Chi cuadrado).

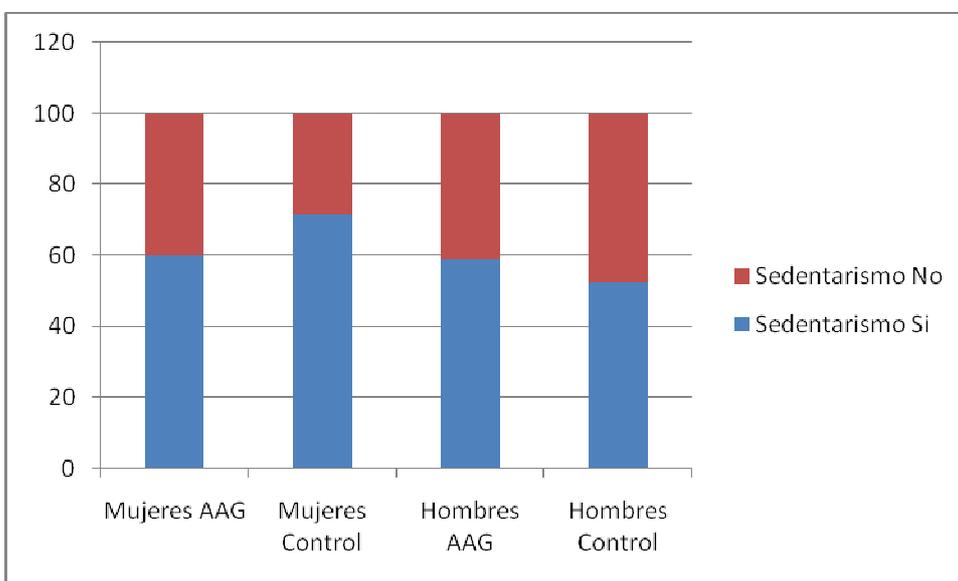


Gráfico 2. Análisis de la prevalencia de sedentarismo en pacientes con alopecia androgenética según sexos. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Test Chi cuadrado).

Gráficos 3 y 4: Distribución del patrón de alopecia androgenética en varones (Escala de Ebling n=77) y mujeres (Escala de Ludwig n=73).

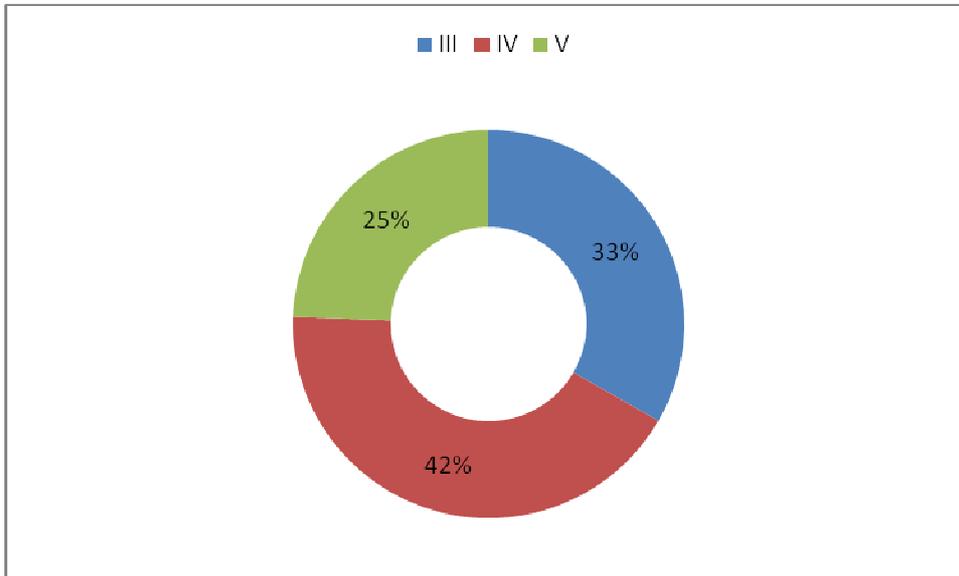


Gráfico 3. Distribución en porcentaje de los distintos grados de alopecia androgenética en los varones según la escala de Ebling (III, IV, V)

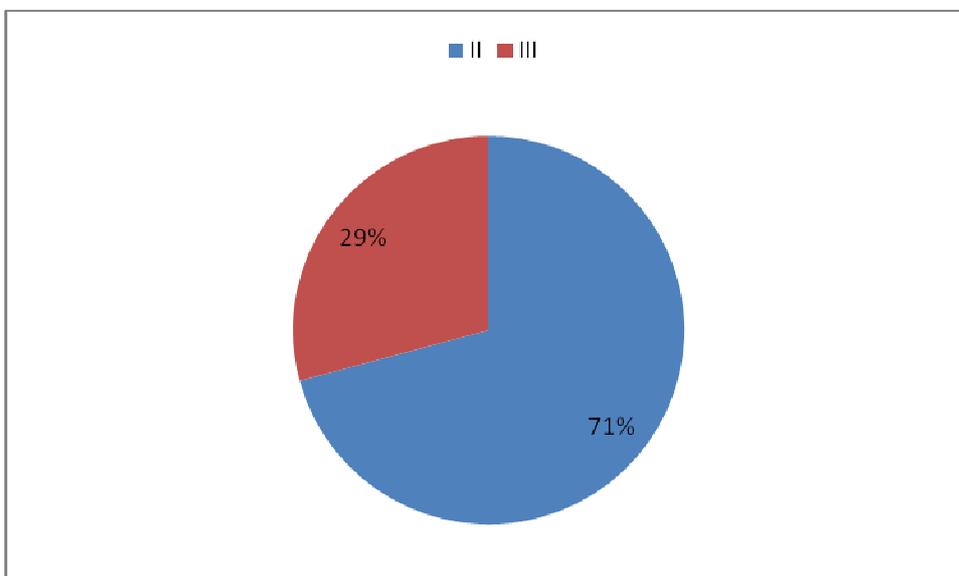


Gráfico 4. Distribución en porcentaje de los distintos grados de alopecia androgenética en las mujeres según la escala de Ludwig (II, III).

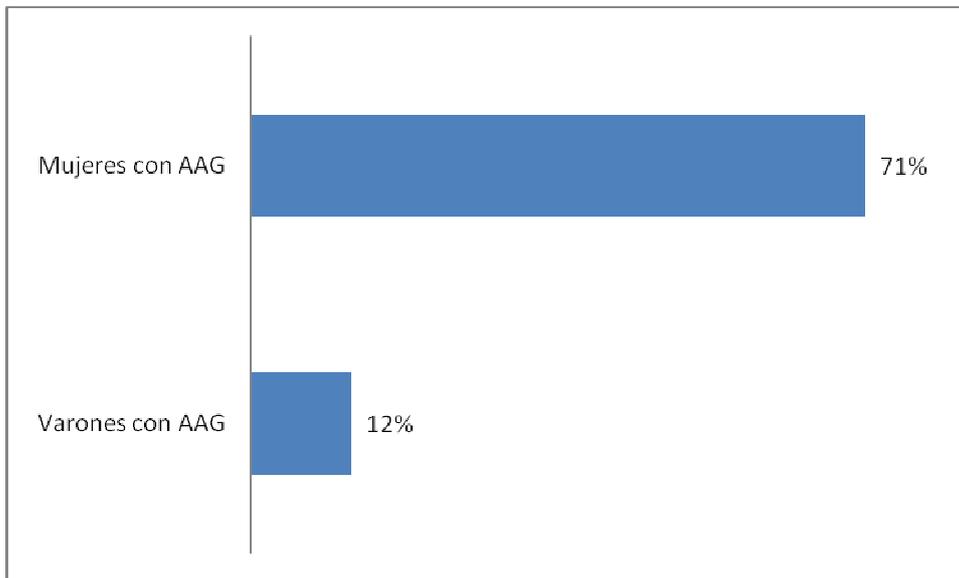
Gráfico 5. Utilización de Minoxidil.

Gráfico 5. Utilización de minoxidil en hombres (n=77) y mujeres (n=73) con AAG. $P < 0,001$ (Test Chi cuadrado). No hubo diferencias significativas en los valores medios de tensión arterial comparando los pacientes que estaban aplicando minoxidil con aquellos que no lo aplicaban ($P > 0,05$). Solamente el 9% de los varones con AAG recibía tratamiento con finasterida 1 mg/24.

Gráfico 6. Análisis comparativo del consumo de fármacos hipolipemiantes, antidiabéticos y antihipertensivos.

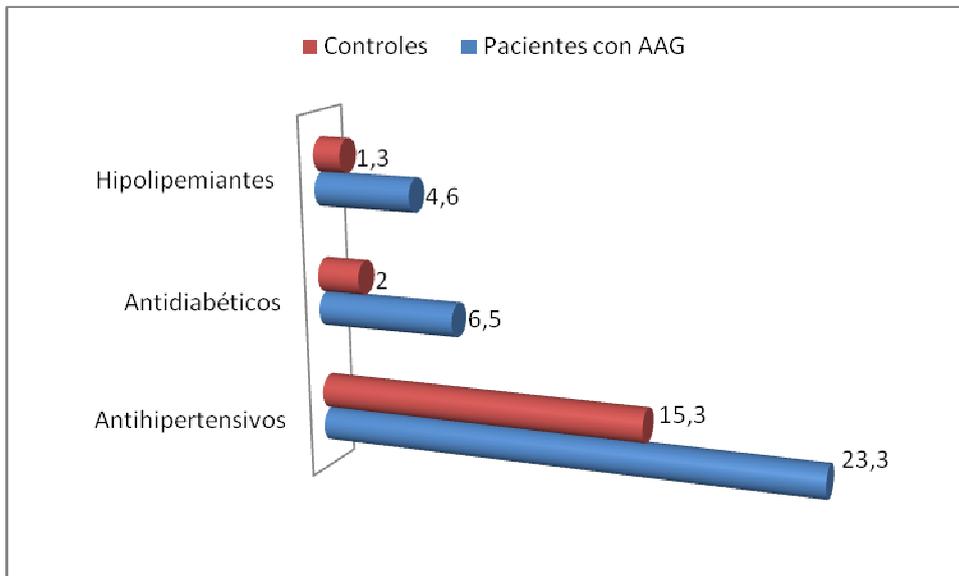


Gráfico 6. Análisis del consumo de fármacos en pacientes con AAG y controles (%). No se detectaron diferencias significativas en ninguno de los tres grupos farmacológicos estudiados (Antihipertensivos, $P= 0,10$; Antidiabéticos, $P= 0,14$; hipolipemiantes, $P=0,17$. Test Chi cuadrado)

Gráfico 7. Antecedentes familiares de Alopecia androgenética y de enfermedad cardiovascular precoz.

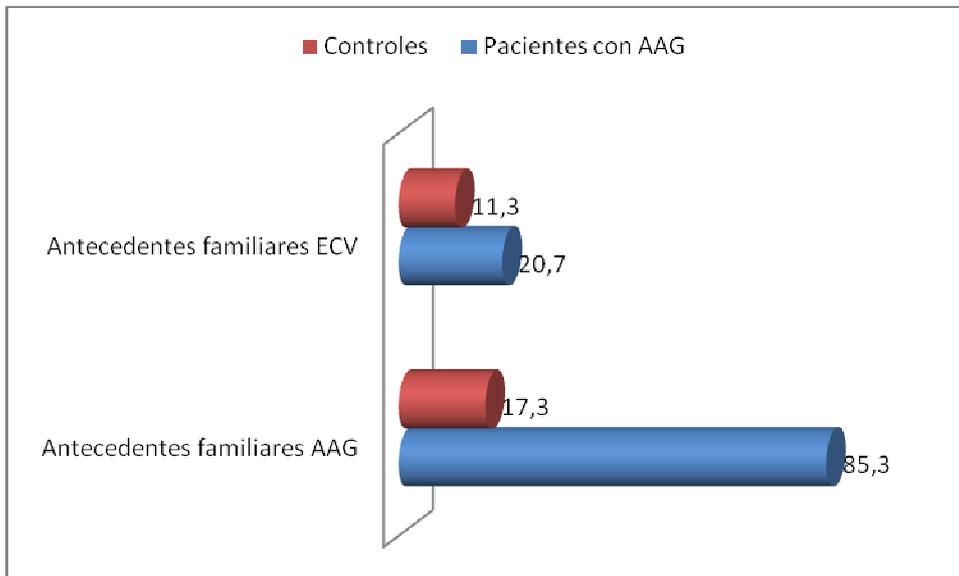


Gráfico 7. Análisis de los antecedentes familiares de alopecia androgenética y de enfermedad cardiovascular precoz en pacientes con AAG y controles (%). Los pacientes con AAG presentan con más frecuencia antecedentes familiares de AAG ($P < 0,0001$; $OR = 27,7$ $IC_{95\%} = 14,9-51,5$) y de enfermedad cardiovascular precoz ($P = 0,02$; $OR = 2,04$ $IC_{95\%} = 1,1-3,8$. Test Chi cuadrado).

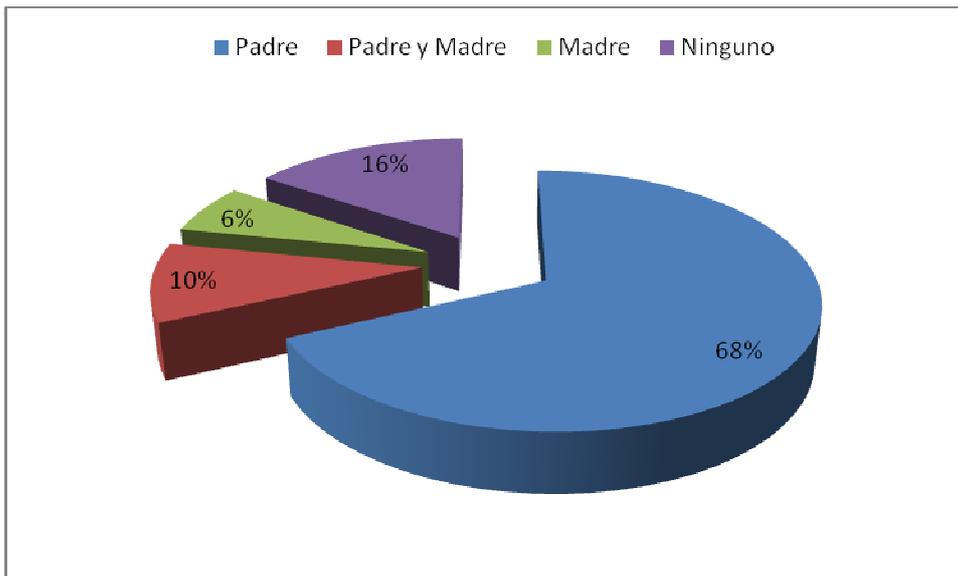
Gráfico 8. Antecedentes familiares de alopecia androgenética.

Gráfico 8. Distribución por porcentajes de los antecedentes familiares (padre, madre, ambos o ninguno) de alopecia androgenética en los varones.

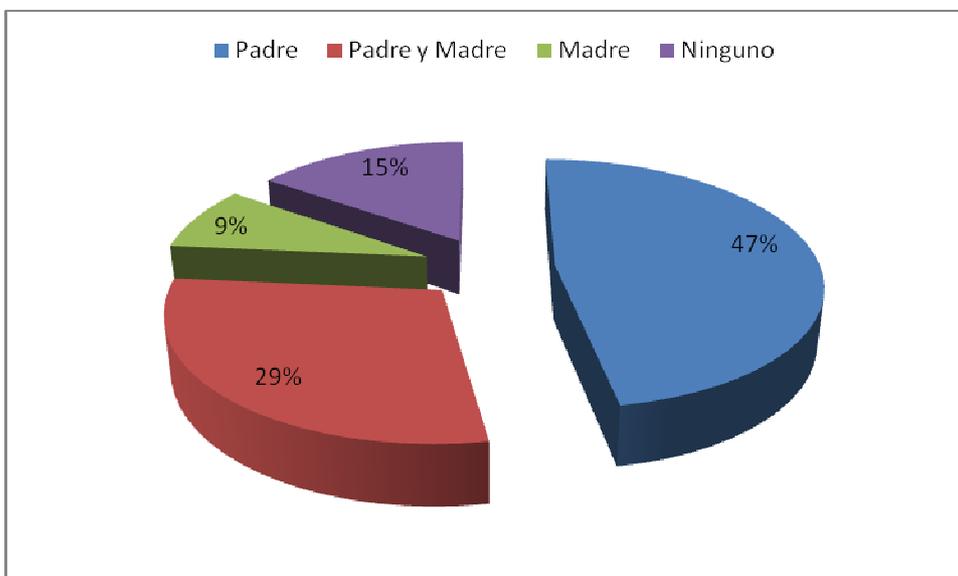
Gráfico 9. Antecedentes familiares de alopecia androgenética.

Gráfico 9. Distribución por porcentajes de los antecedentes familiares (padre, madre, ambos o ninguno) de alopecia androgenética en las mujeres.

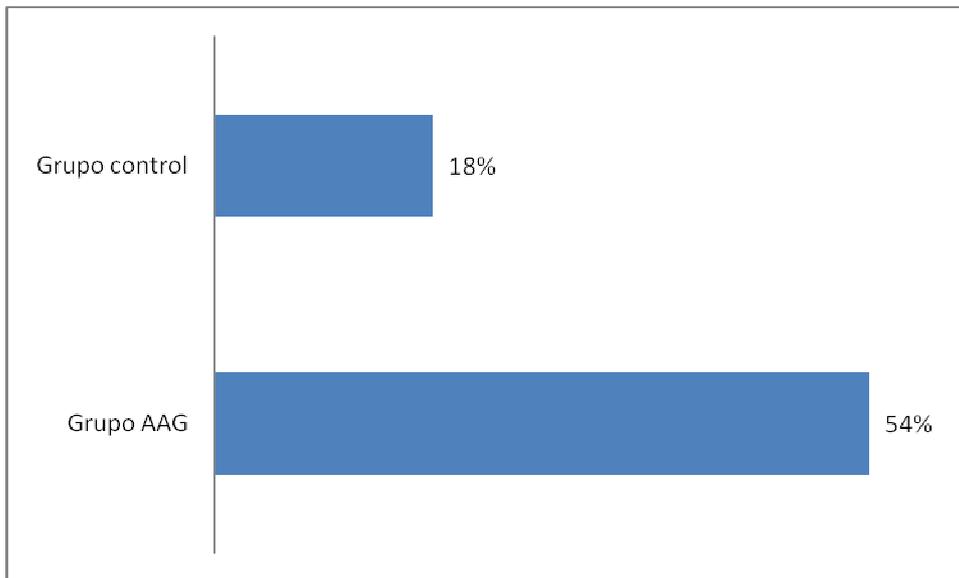
Gráfico 10. Síndrome metabólico.

Gráfico 10. Prevalencia de síndrome metabólico según los criterios de la ATP-III en los individuos con AAG y en grupo control ($p < 0,0001$, OR= 5,3 IC95%= 3,2-9,1. Test Chi cuadrado)

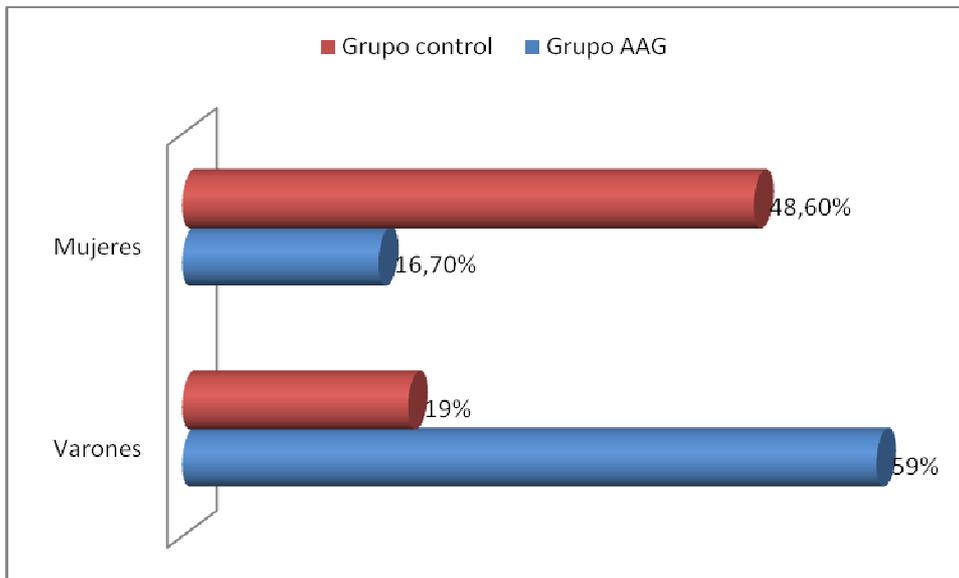
Gráfico 11. Síndrome metabólico en sujetos con AAG y controles según sexos.

Gráfico 11. Análisis de la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con AAG y controles según sexos. La prevalencia fue significativamente superior en varones y mujeres con AAG en relación al grupo control (Para los varones con AAG $P < 0,0001$; $OR = 6,03$, $IC_{95\%} = 2,9-12,4$ y para las mujeres con AAG $P < 0,0001$, $OR = 4,7$, $IC_{95\%} = 2,2-10,2$).

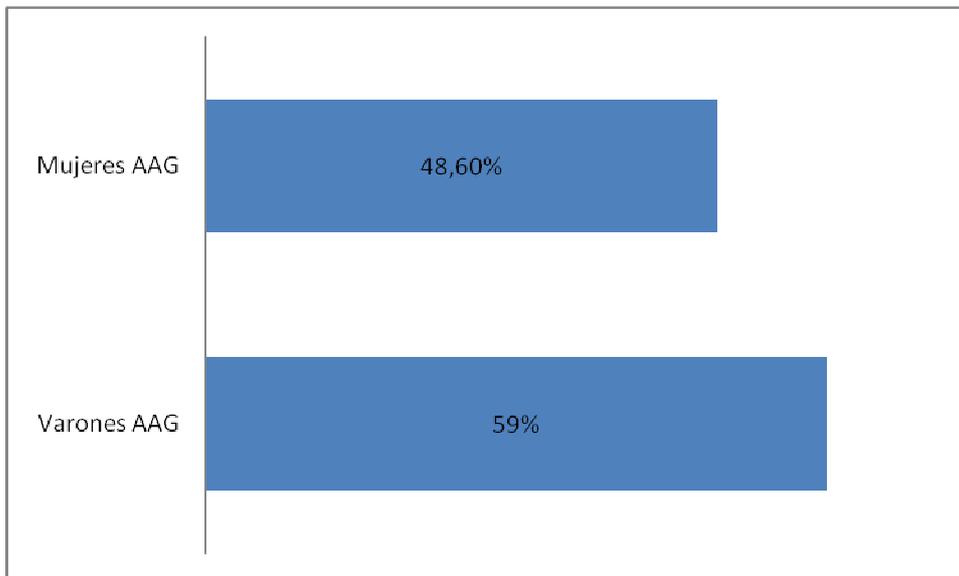
Gráfico 12. Síndrome metabólico en pacientes con AAG según sexos.

Gráfico 12. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con AAG según sexos (P=0,20).

Tabla 2. Criterios de síndrome metabólico (valores medios) en pacientes con AAG y controles según sexos.

	HOMBRES		VALOR	MUJERES		VALOR
	AAG	NO AAG	P	AAG	NO AAG	P
Perímetro abdominal (cm)	102,71 (8,39)	98,27 (8,27)	0,001	99,75 (8,26)	82,76 (11,66)	0.0001
Triglicéridos (mg/dl)	161,28 (86,97)	130,47 (90,27)	0,031	131,71 (88,42)	89,26 (45,44)	0.024
HDL-C (mg/dl)	48,90 (13,16)	49,73 (15,75)	0,860	57,10 (15,32)	66,82 (15,07)	0.0001
TA sistólica (mmHg)	133,83 (16,26)	126,62 (23,07)	0,025	138,60 (15,5)	105,43 (29,85)	0.0001
TA diastólica (mmHg)	85,50 (8,14)	81,96 (85,50)	0,087	87,39 (8,17)	67,54 (11,71)	0.0001
Glucemia (mg/dl)	105,22 (40,46)	89,24 (16,07)	0,001	107,47 (56,03)	82,43 (12,78)	0.0001
LDL-C (mg/dl)	126,85 (32,58)	108,03 (34,97)	0,001	117,82 (31,49)	98,25 (21,72)	0.0001
Colesterol total (mg/dl)	202,13 (33,23)	184,01 (39,91)	0,002	198,56 (38,55)	178,71 (34,95)	0.002

Tabla 2. Análisis de los valores medios de todos los parámetros incluidos en el síndrome metabólico (ATP-III) en los pacientes con AAG y controles según sexos. Además se han incluido los valores de LDL-C y colesterol total (Test de Student de comparación de medias tras análisis de normalidad y varianza).

Tabla 3. Criterios de síndrome metabólico en pacientes con AAG según sexos.

	AAG		VALOR
	Hombres	Mujeres	P
Perímetro abdominal (cm)	102,71 (8,39)	99,75 (8,26)	0,032
Triglicéridos (mg/dl)	161,28 (86,97)	131,71 (88,42)	0,041
HDL-C (mg/dl)	48,90 (13,16)	57,10 (15,32)	0,001
TA sistólica (mmHg)	133,83 (16,26)	138,60 (15,5)	0,069
TA diastólica (mmHg)	85,50 (8,14)	87,39 (8,17)	0,159
Glucemia (mg/dl)	105,22 (40,46)	107,47 (56,03)	0,77
LDL-C (mg/dl)	126,85 (32,58)	117,82 (31,49)	0,087
Colesterol total (mg/dl)	202,13 (33,23)	198,56 (38,55)	0,54

Tabla 3. Análisis de los valores medios de todos los parámetros incluidos en el síndrome metabólico (ATP-III) en los sujetos AAG según sexos. Además se han incluido los valores de LDL-C y colesterol total (Test de student de comparación de medias tras análisis de normalidad y varianza).

Gráfico 13. Análisis del perímetro abdominal y el peso en pacientes con AAG y controles según sexos.

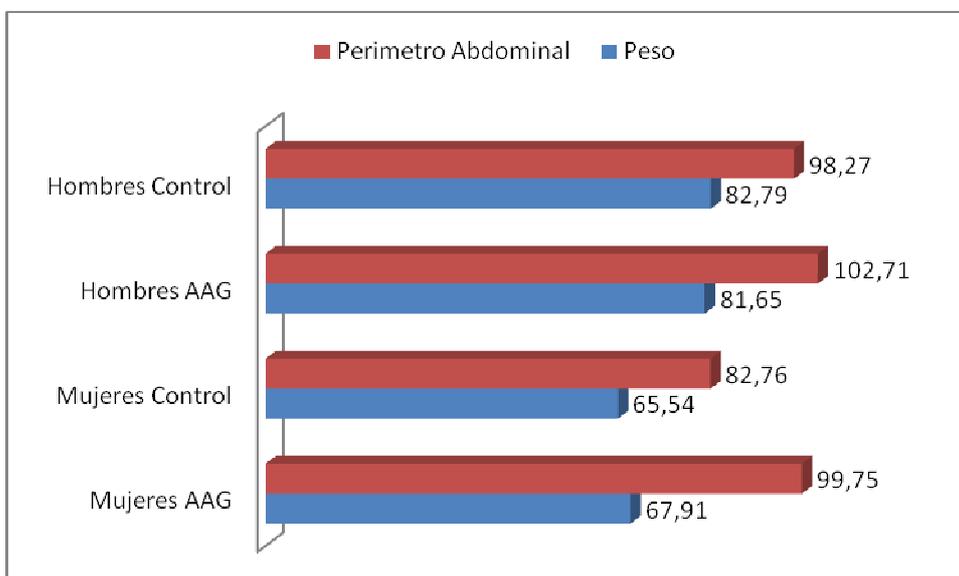


Gráfico 13. Análisis del peso (kg) y perímetro abdominal (cm) en los pacientes con AAG y controles según sexo. Como se ha expuesto previamente las diferencias en relación al peso no fueron estadísticamente significativas pero sí las diferencias en el perímetro abdominal (Test de Student de comparación de medias tras análisis de normalidad y varianza).

Tabla 4. Criterios de síndrome metabólico (prevalencia) en pacientes con AAG y controles según sexos.

	HOMBRES		VALOR	MUJERES		VALOR
	AAG	NO AAG	P	AAG	NO AAG	P
Perímetro abdominal	60,3%	30,8%	0,0001	86,1%	36,1%	0.0001
Triglicéridemia	43,6%	24,4%	0,011	30,6%	8,3%	0,001
HDL-C	43,6%	28,2%	0,045	41,7%	9,7%	0.0001
TA sistólica	60,3%	39,7%	0,01	66,7%	20,8%	0.0001
TA diastólica	52,6%	35,7%	0,10	54,2%	8,3%	0.0001
Hiperglucemia	32,1%	5,1%	0,0001	20,8%	5,6%	0,007

Tabla 4. Prevalencia de elementos del síndrome metabólico de forma independiente en sujetos con AAG y controles según sexos. (Test del Chi cuadrado)

Gráfico 14. Criterios de síndrome metabólico (prevalencia) en pacientes con AAG y controles según sexos.

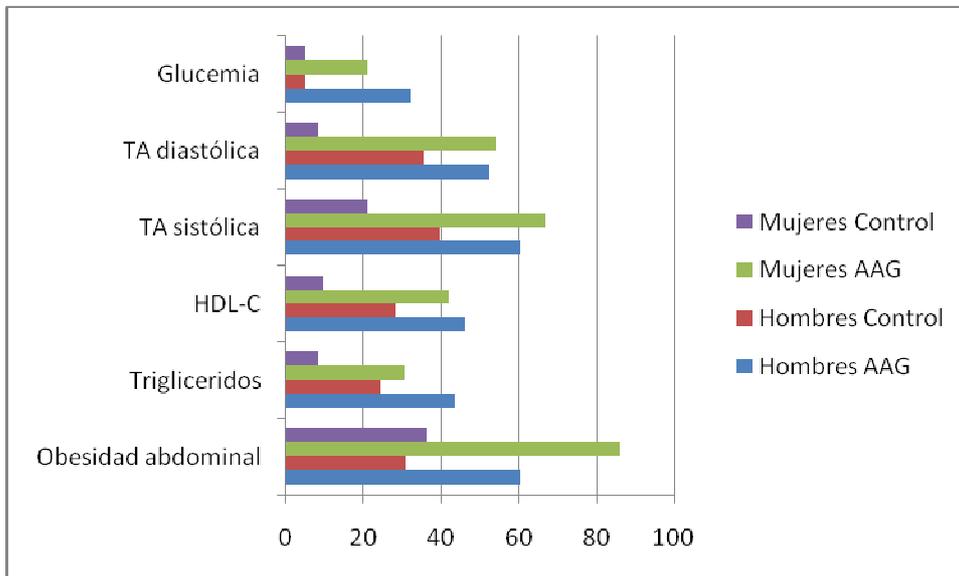


Gráfico 14. Análisis porcentual independiente de cada uno de los parámetros que componen el síndrome metabólico en individuos con AAG y controles según sexo.

Tabla 5. Análisis multivariante de factores asociados al síndrome metabólico.

	B	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
AAG (vs control)	1,638	6,203	,013	5,146	1,418	18,680
Edad (por año)	,023	1,049	,306	1,023	,979	1,068
Sexo (varón vs mujer)	,505	2,300	,129	1,658	,863	3,185
Antecedentes AAG	-,634	1,978	,160	,531	,219	1,283
Placa de ateroma	,118	,118	,731	1,125	,480	2,083
Tabaquismo	,870	6,614	,010	2,387	1,230	4,634
Ejercicio físico	-,609	3,636	,057	,544	,291	1,017
Tiempo Evolución (por año)	-,017	,319	,572	,984	,929	1,042
Obesidad abdominal (por cm)	,135	38,539	,000	1,145	1,097	1,194

Tabla 5. Análisis multivariante (método introducir) de variables independientes asociadas al síndrome metabólico. La presencia de alopecia androgenética es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de síndrome metabólico tras controlar por el resto de variables referidas en el modelo. Los pacientes con AAG tiene un riesgo ajustado (OR) 5,1 veces superior de tener síndrome metabólico ($p=0,013$). R^2 de Naglerkerke= 0,42. El test de Hosmer Lemeshow $p>0,05$.

Gráfico 15. Prevalencia de ateromatosis carotídea (placa de ateroma) en pacientes con AAG y controles.

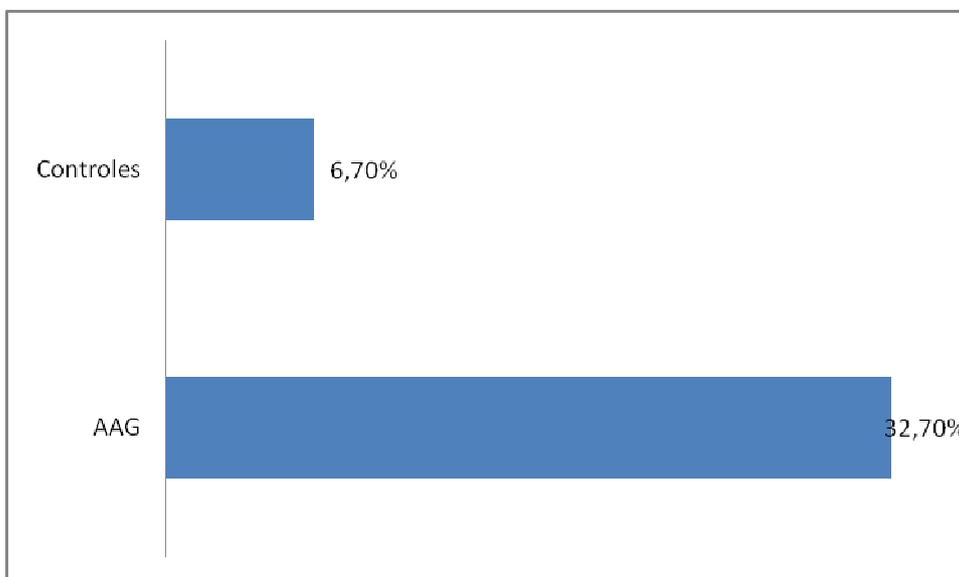


Gráfico 15. Prevalencia de ateromatosis carotídea en los individuos con AAG y en grupo control ($P < 0,0001$, $OR = 6,79$ $IC_{95\%} = 3,2-14,1$. Test de chi cuadrado). El 18,3% de los sujetos con AAG presentó placa de ateroma bilateral con una afectación del flujo carotídeo en el 6,12%. Todos los individuos del grupo control que presentaron placa de ateroma esta fue unilateral. Las placas se describieron como fibroadiposas (hiper-hipoecogénicas) en el 51% de los casos y las restantes se clasificaron como calcificadas (hiperecogénicas)

Gráfico 16. Prevalencia de ateromatosis carotídea (placa de ateroma) en pacientes con AAG y controles según sexos.

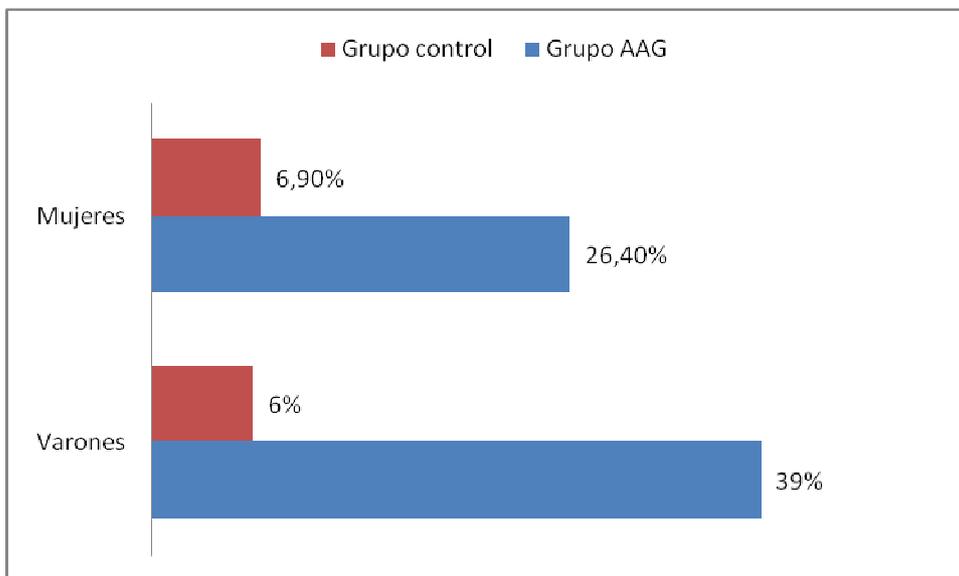


Gráfico 16. Análisis de la prevalencia de placa de ateroma carotídea en sujetos AAG y controles según sexos. La prevalencia fue significativamente superior en varones y mujeres con AAG en relación al grupo control respectivamente (Para los varones con AAG $P < 0,0001$; $OR = 9,12$, $IC_{95\%} = 3,3-35,1$ y para las mujeres con AAG $P < 0,002$, $OR = 4,8$; $IC_{95\%} = 1,6-13,7$; Test Chi cuadrado).

Gráfico 17. Prevalencia de ateromatosis carotidea (placa de ateroma) en pacientes con AAG según sexos.

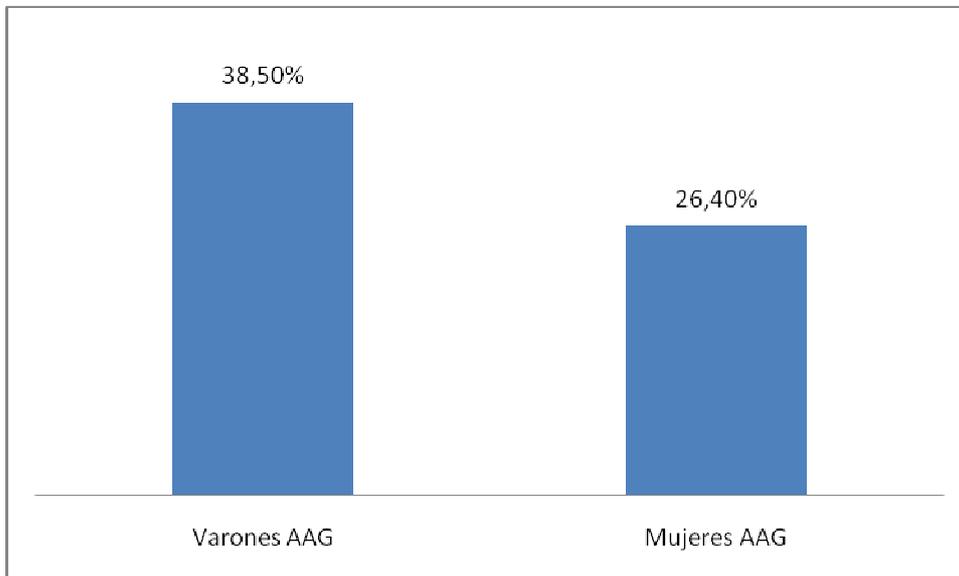


Gráfico 17. Prevalencia de placa de ateroma en pacientes con AAG según sexos (P=0,11) Test Chi cuadrado.

Gráfico 18. Prevalencia de síndrome metabólico y ateromatosis carotídea (placa de ateroma) en pacientes con AAG y controles según el grado de alopecia androgenética.

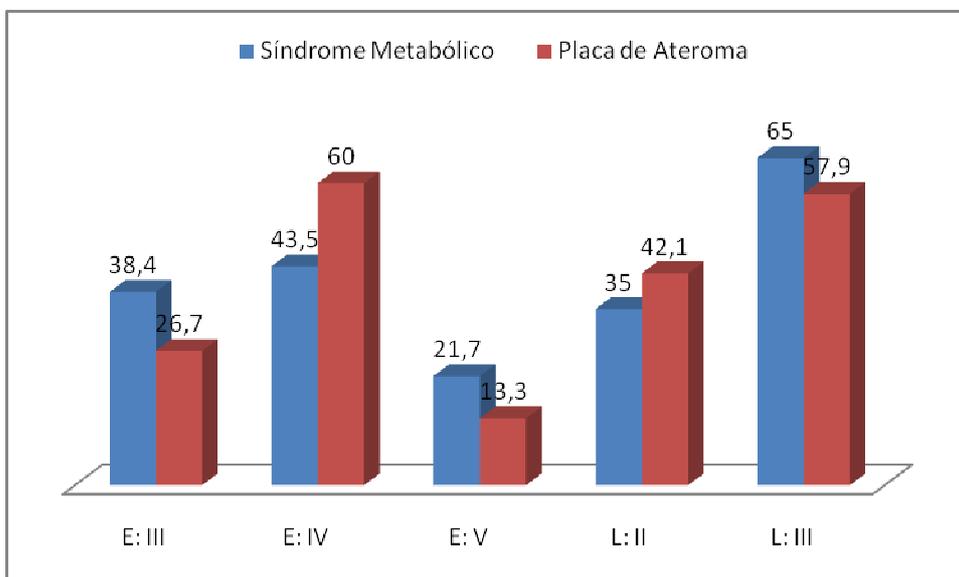


Gráfico 18. Prevalencia de Síndrome metabólico y ateromatosis carotídea según escala de Ebling y Ludwig. La mayor prevalencia de placa de ateroma en los varones con estadio de Ebling IV fue estadísticamente significativa ($P= 0,031$). La mayor prevalencia de Síndrome metabólico y Placa de ateroma en mujeres con estadio de Ludwig III fue estadísticamente significativa ($P<0,05$), Test de Chi cuadrado.

Gráfico 19. Prevalencia de síndrome metabólico y ateromatosis carotidea (placa de ateroma) en pacientes con AAG y controles.

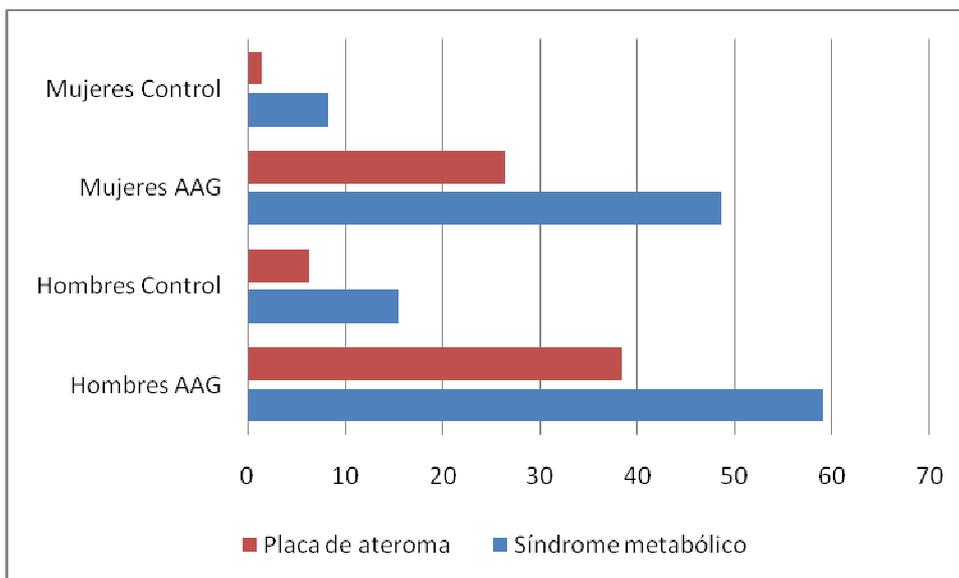


Gráfico 19. Análisis conjunto de la prevalencia de placa de ateroma y síndrome metabólico en los pacientes con AAG y controles. El 27,8% de los individuos que presentaron síndrome metabólico tenían además placa de ateroma ($P= 0,008$ OR= 2,16; IC95= 1,21-3,8)

Tabla 6. Análisis de los valores medios de todos los elementos del síndrome metabólico en función de la presencia o ausencia de placa de ateroma.

	Placa Ateroma	N	Media	Desviación típ.	Valor P
Obesidad abdominal	No	241	94,68	12,232	<0,0001
	Sí	59	101,69	8,807	
Hipertrigliceridemia	No	241	120,83	79,589	0,001
	Sí	59	161,80	93,552	
HDL	No	241	55,97	16,181	0,138
	Sí	59	52,42	17,400	
TA sistólica	No	241	124,57	25,160	0,017
	Sí	59	133,29	23,789	
TA diastólica	No	241	79,11	14,144	<0,0001
	Sí	59	87,32	10,293	
Glucemia basal	No	241	92,15	33,884	<0,0001
	Sí	59	112,41	45,173	
LDL	No	241	111,49	32,033	0,122
	Sí	59	118,78	33,559	
Colesterol	No	241	188,91	38,747	0,061
	Sí	59	199,22	32,991	

Tabla 6. Análisis de los parámetros de síndrome metabólico junto con el LDL-C y el colesterol total en función de sí el individuo presenta placa de ateroma o no (Test de Student tras comparación de criterios de normalidad e igualdad de varianzas)

Tabla 7. Análisis multivariante de factores asociados a la presencia de placa de ateroma.

	B	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
AGA (vs control)	2,427	8,779	,003	11,327	2,274	56,420
Edad (por año)	,090	9,804	,002	1,094	1,034	1,158
Sexo (varón vs mujer)	,602	2,786	,095	1,825	,900	3,700
Antecedentes AGA	,132	,076	,782	1,142	,446	2,922
Tabaquismo	,043	,013	,910	1,044	,495	2,202
Sedentarismo	,749	4,139	,042	2,114	1,028	4,348
Tiempo de evolución	-,042	1,555	,212	,959	,898	1,024
Obesidad abdominal	,028	1,775	,183	1,029	,987	1,072
Sd. metabólico	,041	,010	,919	1,041	,476	2,277

Tabla 7. Análisis multivariante (método introducir) de factores asociados a la variable dependiente presencia de placa de ateroma. La alopecia androgenética es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de placa carotídea tras controlar por el resto de variables independientes referidas en el modelo. Los pacientes con AAG tiene un riesgo 11,3 veces superior de tener placa de ateroma ($p=0,003$). R^2 de Naglerkerke= 0,37. El test de Hosmer Lemeshow $p>0.05$.

Tabla 8. Análisis del grosor íntima medio (mm) derecho e izquierdo en pacientes con AAG y el grupo control.

	Presencia de AAG	Media	Desviación típ.	Valor P
GIMD	Si	,7417	,17663	<0,0001
	No	,6397	,13513	
GIMI	Si	,7278	,16205	0,001
	No	,6397	,15876	

Tabla 8. Análisis del grosor íntima medio (mm) derecho e izquierdo en pacientes con AAG y el grupo control. (T de student de comparación de medias tras comparar los supuestos de normalidad e igualdad de varianzas). La correlación entre los valores de grosor íntima medio derecho e izquierdo en los pacientes con AAG fue muy elevada ($r=0,91$, $p<0,0001$). El 12,66% de los pacientes con AAG presentó un GIM superior a 1 mm frente al 5,33% de los controles ($p=0,027$, $OR=2,55$ $IC95\%=1,1-5,9$).

Tabla 9. Análisis del grosor íntima medio (mm) derecho e izquierdo en pacientes varones con AAG y el grupo control.

	Presencia de AGA	Media	Desviación típ.	Valor P
GIMD	Si	,7837	,19387	<0,0001
	No	,5833	,15105	
GIMI	Si	,7558	,17902	0,003
	No	,6200	,20069	

Tabla 9. Análisis del grosor íntima medio (mm) derecho e izquierdo en pacientes varones con AAG y el grupo control. (T de student de comparación de medias).

Tabla 10. Análisis del grosor íntima medio (mm) derecho e izquierdo en pacientes mujeres con AAG y el grupo control.

	Presencia de AGA	Media	Desviación típ.	Valor P
GIMD	Si	,6793	,12643	0,01
	No	,6341	,10814	
GIMI	Si	,6862	,12457	0,03
	No	,6435	,12218	

Tabla 10. Análisis del grosor íntima medio (mm) derecho e izquierdo en pacientes mujeres con AAG y el grupo control. (T de student de comparación de medias).

Tabla 11. Análisis del grosor íntima medio (mm) derecho e izquierdo en pacientes AAG según sexos.

	Pacientes con AAG según sexo.	Media	Desviación típ.	Valor P
GIMD	Hombre	,7837	,19387	0,007
	Mujer	,6793	,12643	
GIMI	Hombre	,7558	,17902	0,05
	Mujer	,6862	,12457	

Tabla 11. Análisis del grosor íntima medio (mm) derecho e izquierdo en pacientes con AAG según sexos. (T de student de comparación de medias).

Tabla 12. Análisis hormonal en los pacientes con AAG y controles según sexos.

	HOMBRES		VALOR	MUJERES		VALOR
	AGA	NO AGA	P	AGA	NO AGA	P
Testosterona (ng/ml)	5,06 (1,62)	4,71 (1,50)	0,17	0,37 (0,22)	0,27 (0,19)	0,16
Insulina (μU/ml)	11,64 (6,02)	7,70 (3,74)	0,0001	11,94 (6,88)	6,96 (5,37)	0,0001
SHBG (nmol/l)	30,43 (29,54)	40,65 (13,86)	0,006	27,11 (25,05)	51,74 (45,07)	0,0001
Aldosterona (pg/ml)	199,76 (107,65)	157,31 (77,81)	0,005	231,85 (161,55)	155,45 (78,01)	0,0001
HOMA-IR μU/mg)	6,13 (7,27)	3,07 (1,61)	0,0001	6,35 (7,21)	2,64 (2,41)	0,0001

Tabla 12. Análisis de los valores hormonales medios de testosterona, insulina, SHBG, aldosterona e índice HOMA-IR en sujetos con AAG y grupo control según sexos (Test T de student de comparación de medias).

Tabla 13. Análisis hormonal en los pacientes con AAG en función de si presentan o no síndrome metabólico.

	Sd metabólico	N	Media	Desviación típ.	Valor P
Testosterona	Si	81	2,6620	2,31739	0,384
	No	69	3,0364	2,93666	
Aldosterona	Si	81	239,344	152,0438	0,018
	No	69	186,741	110,5757	
Insulina	Si	81	12,779	5,2061	0,041
	No	69	10,628	7,4965	
SHBG	Si	81	24,099	18,4186	0,028
	No	69	34,416	34,5352	
HOMA2	Si	81	6,9890	6,65206	0,170
	No	69	5,3625	7,80083	

Tabla 13. Análisis del perfil hormonal en los pacientes con AAG según si presentan o no síndrome metabólico (T de student para comparación de medias).

Tabla 14. Análisis hormonal en los pacientes con AAG en función de si presentan o no placa de ateroma.

	Placa de ateroma	N	Media	Desviación típ.	Valor P
Testosterona	Si	49	3,3133	2,53294	0,119
	No	101	2,6018	2,63935	
Aldosterona	Si	49	197,769	115,6591	0,280
	No	101	223,577	145,5971	
Insulina	Si	49	14,016	7,9036	0,01
	No	101	10,709	5,2942	
SHBG	Si	49	32,616	30,5707	0,242
	No	101	27,015	25,7514	
HOMA2	Si	49	7,8114	8,77858	0,063
	No	101	5,4788	6,24340	

Tabla 14. Análisis del perfil hormonal en los pacientes con AAG según si presentan o no placa de ateroma (T de student para comparación de medias).

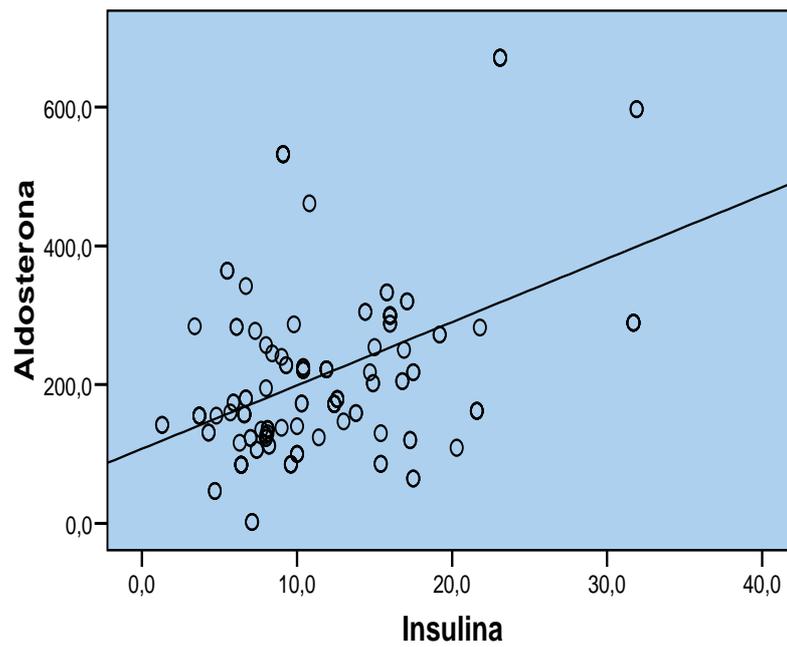
Gráfico 20. Correlación entre aldosterona e insulina en pacientes con AAG.

Gráfico 20. Correlação positiva entre los valores plasmáticos de insulina y aldosterona en individuos con AAG ($r=0,43$, $p<0,0001$).

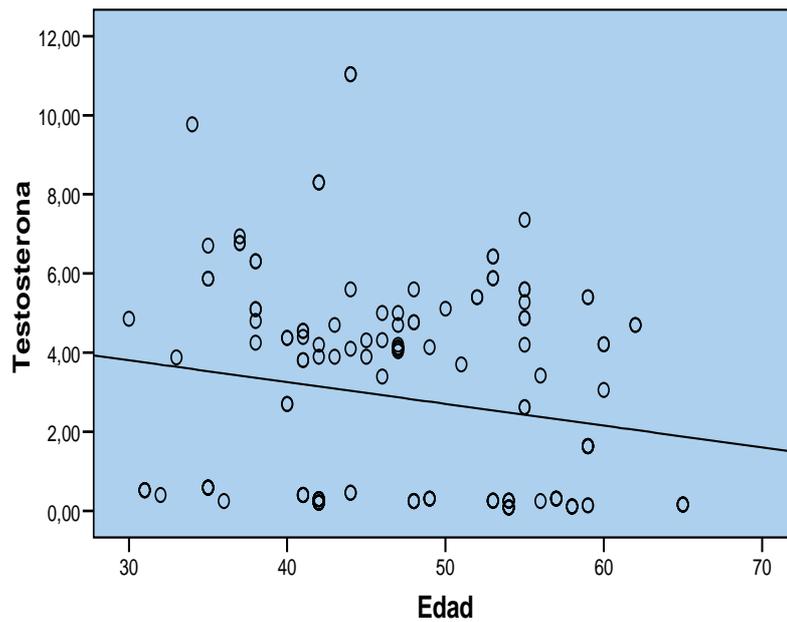
Gráfico 21. Correlación entre la testosterona y la edad en pacientes con AAG.

Gráfico 21 Correlación negativa entre los valores de testosterona y la edad individuos con AAG ($r=-0,18$, $p=0,025$).

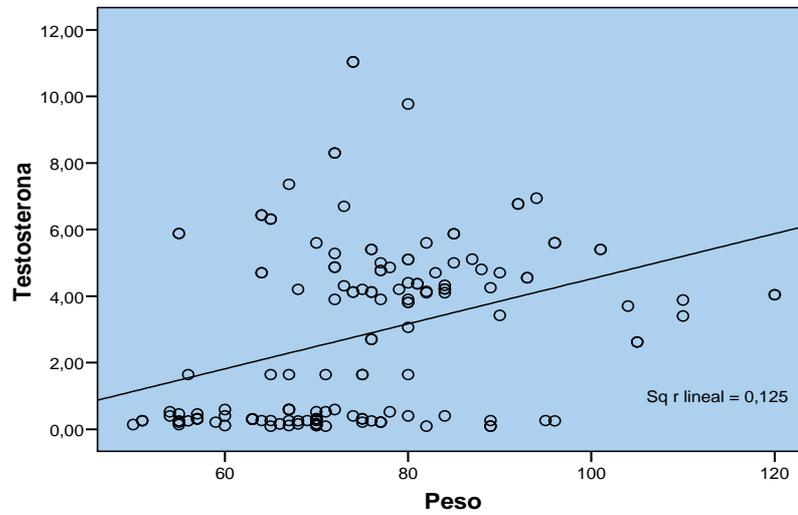
Gráfico 22. Correlación entre la testosterona y el peso en pacientes con AAG.

Gráfico 22. Correlación positiva entre los valores de testosterona y el peso individuos con AAG ($r=0,35$, $p=0,0001$).

Gráfico 23. Correlación entre la Tensión arterial sistólica y la aldosterona en pacientes con AAG.

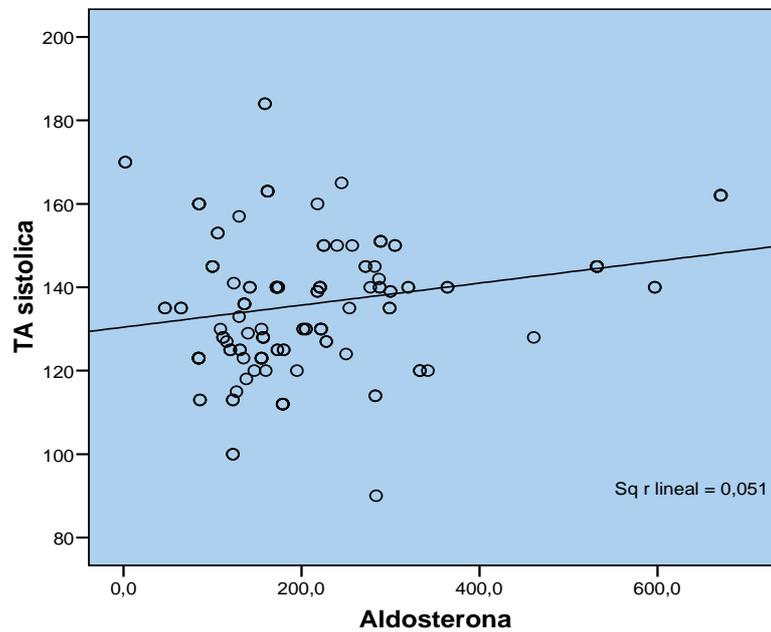


Gráfico 23. Correlación positiva entre los valores de tensión arterial sistólica y la aldosterona en sujetos con AAG ($r=0,22$, $p=0,006$). Esta correlación no fue estadísticamente significativa en el grupo control ($r=0,073$, $p=0,37$)

Gráfico 24. Correlación entre la Tensión arterial diastólica y la aldosterona en pacientes con AAG.

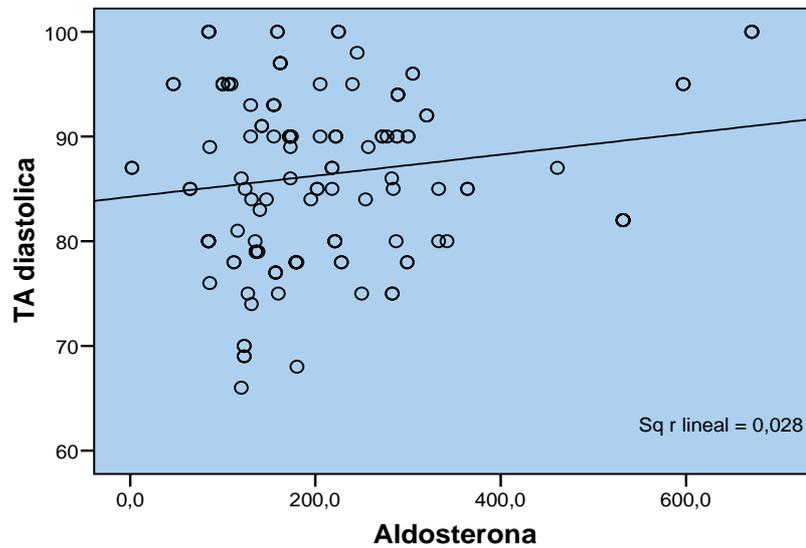


Gráfico 24. Correlación positiva entre los valores de tensión arterial diastólica y la aldosterona en sujetos con AAG ($r=0,17$, $p=0,039$). Esta correlación no fue estadísticamente significativa en el grupo control ($r=-0,065$, $p=0,43$)

Gráfico 25. Correlación entre la testosterona y el grosor íntima media medio en pacientes con AAG.

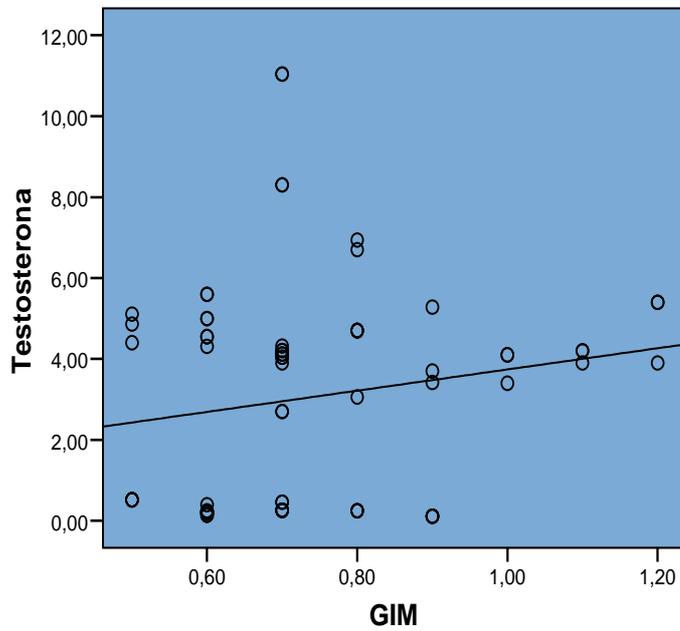


Gráfico 25. Correlación entre los niveles plasmáticos de testosterona y el grosor íntima medio carotideo en los individuos con alopecia androgenética. ($r=0,17$; $p=0,14$)

Tabla 15. Correlación de parámetros del síndrome metabólico con la insulinemia en pacientes con AAG.

Parámetros del Sd. Metabólico	Correlación de Pearson	Valor P
Obesidad Abdominal	0,197	0,016
Hipertrigliceridemia	0,298	0,0001
Tensión arterial sistólica	0,392	0,0001
Tensión arterial diastólica	0,265	0,001
HDL-C	-0,166	0,043
Glucemia basal	0,189	0,02

Tabla 15. Correlaciones entre los parámetros de síndrome metabólico y los valores de insulina en los pacientes con AAG.

Tabla 16. Análisis de los parámetros de inflamación aguda en pacientes con AAG y controles según sexos.

	HOMBRES		VALOR	MUJERES		VALOR
	AAG	NO AAG	P	AAG	NO AAG	P
PCR (mg/dl)	0,70 (0,52)	0,23 (0,29)	0,0001	0,46 (0,30)	0,33 (0,28)	0,007
Fibrinógeno (mg/dl)	331,56 (80,26)	298,77 (108,68)	0,034	369,26 (68,28)	312,93 (79,38)	0.0001
D-Dímero (ng/ml)	155,22 (140,16)	115,68 (89,61)	0,037	156,28 (53,55)	106,51 (58,51)	0.0001
VSG (mm/hora)	11,6 (12,70)	7,45 (3,89)	0,007	14,38 (10,28)	11,69 (9,48)	0.10

Tabla 16. Análisis de los parámetros de inflamación crónica en los hombres y mujeres con AAG en relación con el grupo control (T de *student* de comparación de medias). Los varones con AAG presentaron cifras significativamente superiores de PCR ($p=0,001$) e inferiores de fibrinógeno ($0,002$) en relación a las mujeres con AAG.

Tabla 17. Análisis de los parámetros de inflamación aguda en pacientes con AAG y según la presencia de síndrome metabólico.

	Sd. metabólico	N	Media	Desviación típ.	Valor P
PCR	Si	81	,692	,5124	0,002
	No	69	,463	,3270	
Fibrinógeno	Si	81	371,04	68,861	0,0001
	No	69	324,57	78,641	
DD	Si	81	177,70	136,133	0,004
	No	69	129,93	46,768	
VSG	Si	81	15,47	14,368	0,002
	No	69	9,96	6,156	

Tabla 17. Análisis de los parámetros de inflamación crónica en los pacientes con AAG en función de la presencia o no de síndrome metabólico (T de *student* de comparación de medias test de Levene para igualdad de varianzas).

Tabla 18. Análisis de los parámetros de inflamación aguda en pacientes con AAG y según la presencia de placa de ateroma.

	Placa de ateroma	N	Media	Desviación típ.	Valor P
PCR	Si	49	,712	,4952	0,017
	No	101	,526	,4161	
Fibrinógeno	Si	49	346,80	68,329	0,75
	No	101	351,05	80,972	
DD	Si	49	144,24	76,245	0,36
	No	101	161,30	119,488	
VSG	Si	49	15,14	16,686	0,10
	No	101	11,86	8,066	

Tabla 18. Análisis de los parámetros de inflamación crónica en los pacientes con AAG en función de la presencia o no de placa de ateroma (T de *student* de comparación de medias y test de Levene para igualdad de varianzas).

Tabla 19. Correlación entre los distintos criterios de síndrome metabólico y parámetros de inflamación aguda en los pacientes con AAG.

	PCR	Fibrinógeno	DD	VSG
Obesidad Abdominal	0,24 (0,003)	0,125 (0,126)	0,31 (0,0001)	0,10 (0,19)
Hipertrigliceridemia	0,26 (0,001)	0,01(0,92)	-0,38 (0,64)	0,20 (0,01)
Tensión arterial sistólica	0,15 (0,06)	0,18 (0,024)	0,22 (0,006)	0,13 (0,11)
Tensión arterial diastólica	0,07 (0,38)	0,038 (0,64)	0,01 (0,92)	-0,059 (0,47)
HDL-C	-0,29 (0,0001)	-0,17 (0,03)	-0,26 (0,001)	-0,22 (0,060)
Glucemia	0,33 (0,0001)	0,1 (0,33)	-0,105 (0,202)	-0,03(0,96)

Tabla 19. Análisis de correlación en los pacientes con AAG entre los valores de obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, glucemia, HDLC y tensión arterial sistólica y diastólica. Se ha expuesto el coeficiente de correlación de Pearson y la significación estadística entre paréntesis.

Tabla 20. Análisis multivariante de variables independientes asociadas a la insulinemia.

	B	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Presencia de AAG	1,407	21,818	,000	4,084	2,263	7,371
Obesidad abdominal	,062	15,827	,000	1,064	1,032	1,098
Testosterona	-,061	1,223	,269	,941	,845	1,048

Tabla 20. Análisis multivariante con regresión logística binaria en el que se muestra que la AAG se asocia a la hiperinsulinemia (insulina >10 μ U/ml) tras ajustar por la obesidad abdominal y la testosterona. Los pacientes con AAG tiene un riesgo 4,08 veces superior de tener hiperinsulinemia ($p=0,0001$). R^2 de Naglerkerke= 0,28. El test de Hosmer Lemeshow $p>0.05$.

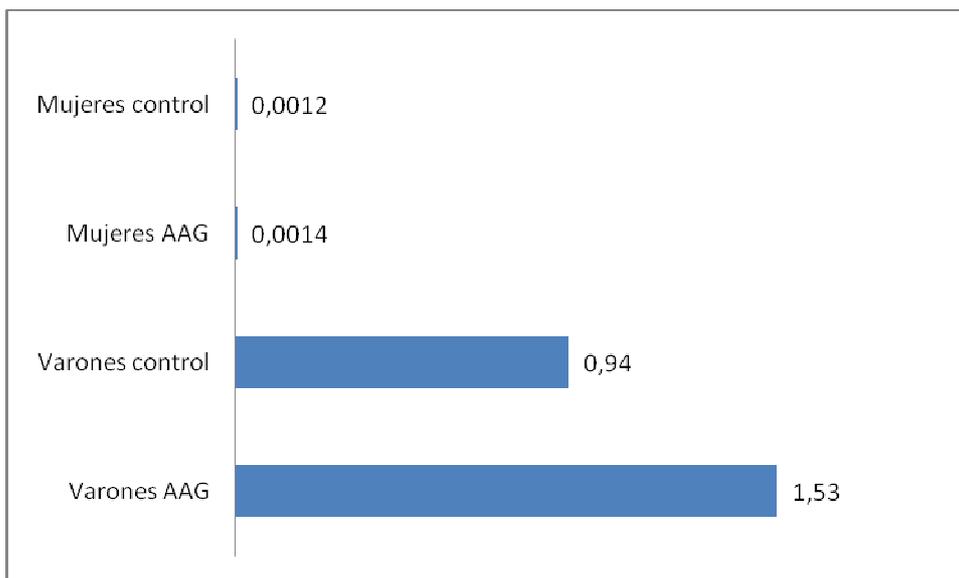
Gráfico 26. Valores medios de PSA en pacientes con AAG y controles según sexos.

Gráfico 26. Valores medios de PSA en los sujetos estudiados. Las diferencias de las medias fueron significativas en el caso de los varones $p < 0,0001$. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en los valores medios de PSA en las mujeres $p > 0,05$. (Test de la T de student para comparar medias independientes y test de Levene para el estudio de las varianzas)

Tabla 21. Análisis de correlación de parámetros asociados al volumen prostático en pacientes varones con AAG.

	Coefficiente de correlación de Pearson (valor p)
Obesidad abdominal	0,35 (0,034)
Glucemia	0,27 (0,042)
Insulinemia	0,39 (0,001)
PCR	0,29 (0,025)
Grosor íntima media	0,33 (0,014)

Tabla 21. Correlaciones entre la obesidad abdominal (cm), la glucemia (mg/dl), la insulinemia (μ U/ml), la PCR (mg/dl) y el grosor íntima media (mm) con el volumen prostático (cc) en varones con alopecia androgenética.

ANEXO II.

ATP-III	OMS	FID
Tres o más criterios de los siguientes:	Diabetes, o intolerancia hidrocarbonada o resistencia a la insulina más dos o más factores:	Incremento del perímetro abdominal según la raza mas dos o más de los siguientes criterios:
Obesidad abdominal >102 cm en varones y 88 cm en mujeres.	Perímetro cintura cadera >0,9 en hombre y 0.85 en mujeres o IMC > 30 Kg/m ² .	Incremento del perímetro abdominal dependiendo de la raza.
Triglicéridos >150 mg/dl o recibir tratamiento hipolipemiante.	Triglicéridos >150 mg/dl.	Triglicéridos >150 mg/dl o recibir tratamiento hipolipemiante.
HDL-C <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres o tener tratamiento hipolipemiante.	HDL-C < 35 mg/dl en hombres y <39 mg/dl en mujeres.	HDL-C <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres o tener tratamiento hipolipemiante.
Sistólica >130 mmHg, Diastólica >85 mmHg o Recibir tratamiento hipotensor.	>140/90 mmHg.	Sistólica >130 mmHg, Diastólica >85 mmHg o Recibir tratamiento hipotensor.
Glucosa >110 mg/dl o tener tratamiento de diabetes.	Diabetes tipo 2, Intolerancia hidrocarbonada o glucemia basal alterada.	Glucosa >100 mg/dl o tener tratamiento de diabetes.
	Microalbuminuria >30 mg albumina/g creatinina.	

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico según el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III (ATP-III), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *International diabetes Federation* (FID). Los criterios diagnósticos de diabetes mellitus han sido expuestos en el texto y tabla 3. La intolerancia a la glucemia en ayunas se define como niveles de glucosa basales entre 100-125 mg/dl y la intolerancia hidrocarbonada cuando tras una prueba de sobrecarga de glucosa con 75 g la glucemia oscila entre 140- 199 mg/dl.

CAUSAS DE HIPERANDROGENISMO
Síndrome de ovarios poliquísticos
Síndrome HAIRAN
Hiperplasia adrenal congénita clásica y no clásica
Síndrome de Cushing
Tumores secretores de andrógenos
Hiperprolactinemia
Hipotiroidismo
Medicación androgénica

Tabla 2. Se descartó la presencia de hiperandrogenismo en los sujetos incluidos en el estudio mediante la historia clínica, exploración física y estudio hormonal (testosterona total, androstendiona, DHEAS, LH/FSH, prolactina, TSH, cortisol, 17-hidroxiprogesterona en caso de elevación de testosterona o DHEAS)

	< 2 factores de riesgo	>2 factores de riesgo	Cardiopatía isquémica
Tratamiento dietético	>160 mg/dl	>130 mg/dl	>100 mg/dl
Tratamiento farmacológico	>190 mg/dl	>160 mg/dl	>130 mg/dl
Niveles de LDL deseables	<160 mg/dl	<130 mg/dl	<100 mg/dl

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento hipolipemiente según los niveles de LDL colesterol teniendo en cuenta los factores de riesgo cardiovascular del paciente.

Diagnóstico de Diabetes tipo 2
<ul style="list-style-type: none">-Glucemia basal >126 mg/dl tras un período de ayuno de 8h.-Glucemia al azar >200 mg/dl y sintomatología típica de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso).-Glucemia >200 mg/dl tras dos horas de test de tolerancia de glucosa con 75 g.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2.

CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD		
		IMC (Kg/m ²)
Normopeso		18,5-24,9
Sobrepeso		25-29
Obesidad	Grado I	30-34,9
	Grado II	35-39,9
	Grado III	40-49,9
Obesidad extrema (SEEDO 2007)	Grado IV	>50

Tabla 5. Clasificación de la OMS y la SEEDO de la obesidad de acuerdo con el IMC.

Síndrome metabólico	<p>-Prevalencia en pacientes con alopecia superior al 50% frente al 18% del grupo control.</p> <p>-Se asocia con hiperinsulinemia y obesidad abdominal</p>
Obesidad abdominal	<p>-Incremento del perímetro abdominal en pacientes con AAG sin mostrar cambios en IMC.</p> <p>-La grasa abdominal produce múltiples citoquinas implicadas en la patogenia de la enfermedad cardiovascular. (IL-6, TNF-α)</p>
Hipertensión	<p>-Valores medios de tensión arterial sistólica y diastólica superiores en sujetos con AAG.</p> <p>-Se asocia a cifras más elevadas de aldosterona.</p> <p>-La aldosterona se ha implicado en la patogenia de la alopecia</p>
Dislipemia	<p>-Sujetos con alopecia androgenética presentan mayor frecuencia de dislipemia.</p> <p>-Asociación con aterotrombosis.</p>
Diabetes	<p>-Mayor prevalencia de hiperglucemia y diabetes en los pacientes con AAG</p> <p>-La insulina y los niveles bajos de SHBG están implicados en la diabetes y la progresión de la AAG</p>
Alcoholismo/Tabaquismo	<p>-No diferencias significativas en el consumo de tabaco o alcohol en los pacientes con AAG o controles</p>

Reactantes de fase aguda e insulina	<ul style="list-style-type: none"> -Incremento de inflamación en pacientes con AAG en relación al control. -Se asocian <i>per se</i> a un mayor riesgo cardiovascular y podrían participar en la progresión de la alopecia.
Ateromatosis carotidea y GIM	<ul style="list-style-type: none"> -Mayor prevalencia de placa de ateroma en los sujetos con AAG. -Incremento del GIM -Asociación con elementos del síndrome metabólico
Antecedentes familiares de AAG y ECV	<ul style="list-style-type: none"> -Los pacientes con AAG presentan con frecuencia antecedentes familiares de AAG y ECV lo que explicaría una predisposición genética hacia ambos procesos.

Tabla 6. Puntos clave de los principales factores de riesgo cardiovascular asociados a la Alopecia androgenética.

Obesidad abdominal	Medición del perímetro abdominal y cálculo del IMC (Kg/m ²)	-Inicio cambio de estilo de vida (dieta y ejercicio físico) -Tratamiento farmacológico (orlistat, sibutramina)
Diabetes	Glucemia basal Control de evolución con HbA1c	-Dieta y ejercicio físico -Antidiabéticos orales -Insulina
Hipertensión	Medición de la TA en reposo en repetidas ocasiones	-Dieta y ejercicio físico -Considerar espironolactona -Tiazidas e IECAs
Dislipemia	Monitorizar niveles de LDL-C, Triglicéridos y HDL-C	-Seguir las recomendaciones de tratamiento según las cifras de LDL. -Dieta y ejercicio físico -Estatinas (además reducción del GIM)
Tabaquismo y alcoholismo	Cuantificar en cigarrillos/día y gramos de alcohol/día.	-Explicar a los a pacientes el incremento del riesgo cardiovascular asociado a estos hábitos.

		-Recomendar el abandono. -Ayuda farmacológica.
Ateromatosis carotidea	Realización de ecografía de carótidas	-Si alteración del flujo sanguíneo: Resonancia magnética -Si placa de ateroma o GIM>1mm inicio de tratamiento con estatinas

Tabla 7. Estudio y abordaje terapéutico de las principales comorbilidades asociadas al psoriasis. El dermatólogo debe diagnosticar y orientar el tratamiento de estas enfermedades y remitir al especialista competente en casos de difícil control o de asociación de múltiples patologías.

CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR	
SÍNTOMAS IRRITATIVOS	SÍNTOMAS OBSTRUCTIVOS
Polaquiuria	Dificultad inicial
Nocturia	Chorro débil/lento
Urgencia miccional	Goteo posmiccional
Incontinencia de urgencia	Micción intermitente
Dolor suprapúbico	Vaciado incompleto

Tabla 8. Clasificación de los síntomas de tracto urinario inferior.

VALORES NORMALES DEL PSA SEGÚN LA EDAD	
EDAD (años)	PSA (ng/ml)
40-49	0-2,5
50-59	0-3,5
60-69	0-4,5
70-79	0-6,5

Tabla 9. Valores del PSA según la edad de los varones (Oesterling JE y cols., 1993)

ANEXO III.

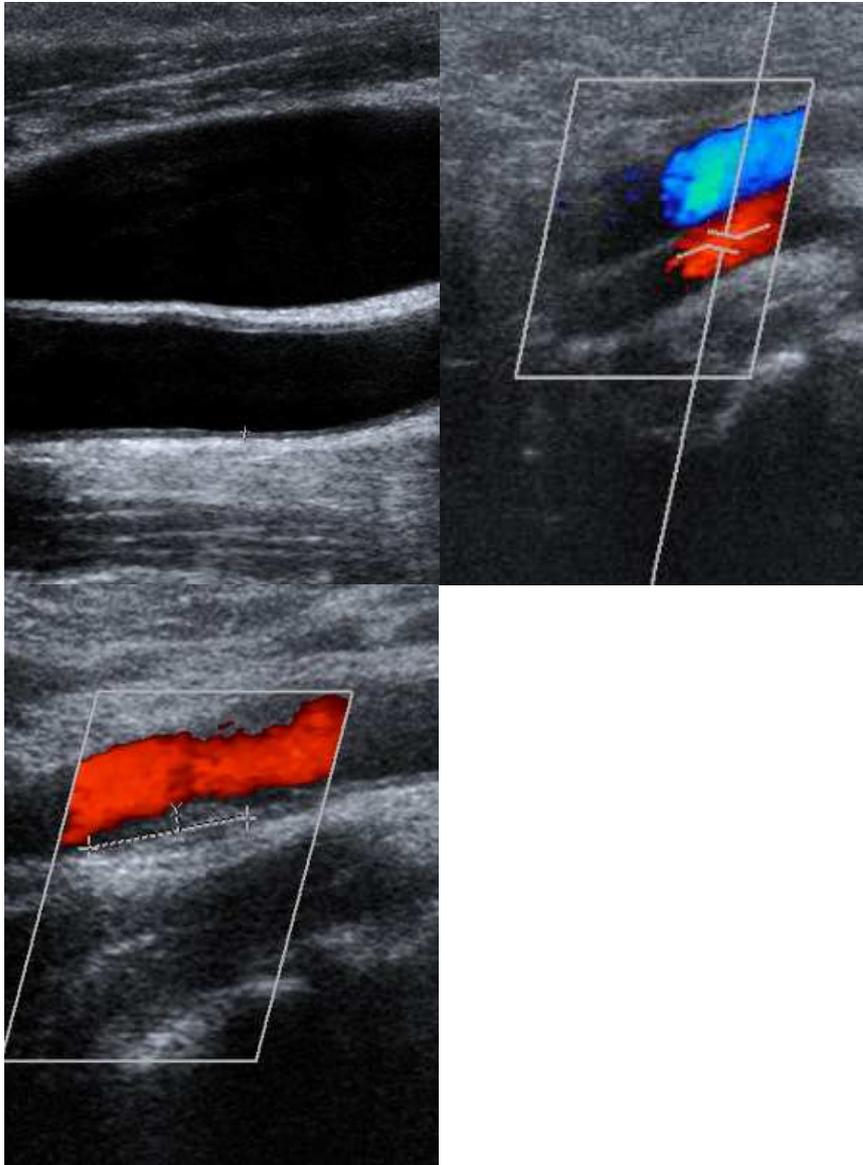


Figura 1. Estudio del grosor íntima media. Análisis de flujos y medición de placa de ateroma.

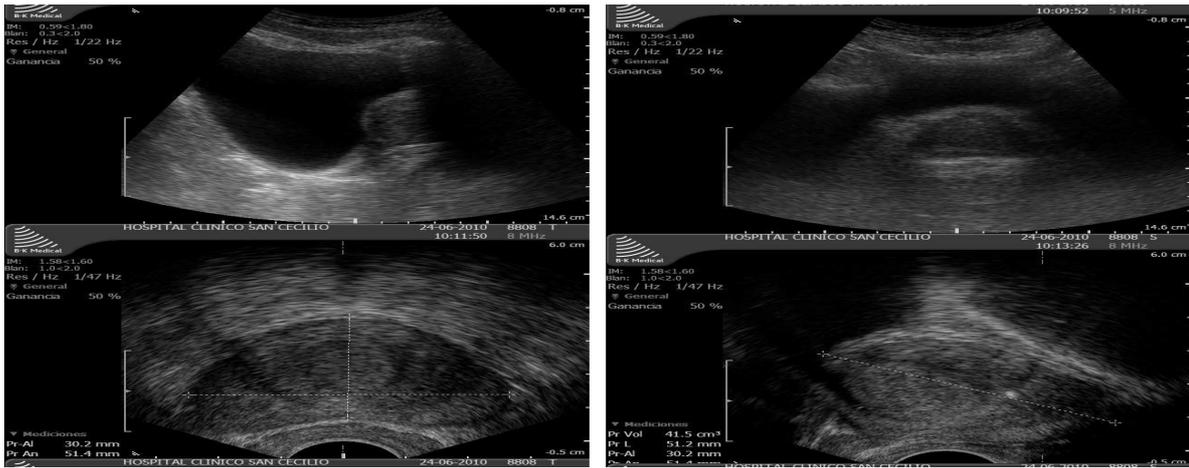


Figura 2. Imagen de hiperplasia benigna prostática en paciente con AAG.



Figura 3. Paciente con alopecia androgénica Ebling III incluido en el estudio.

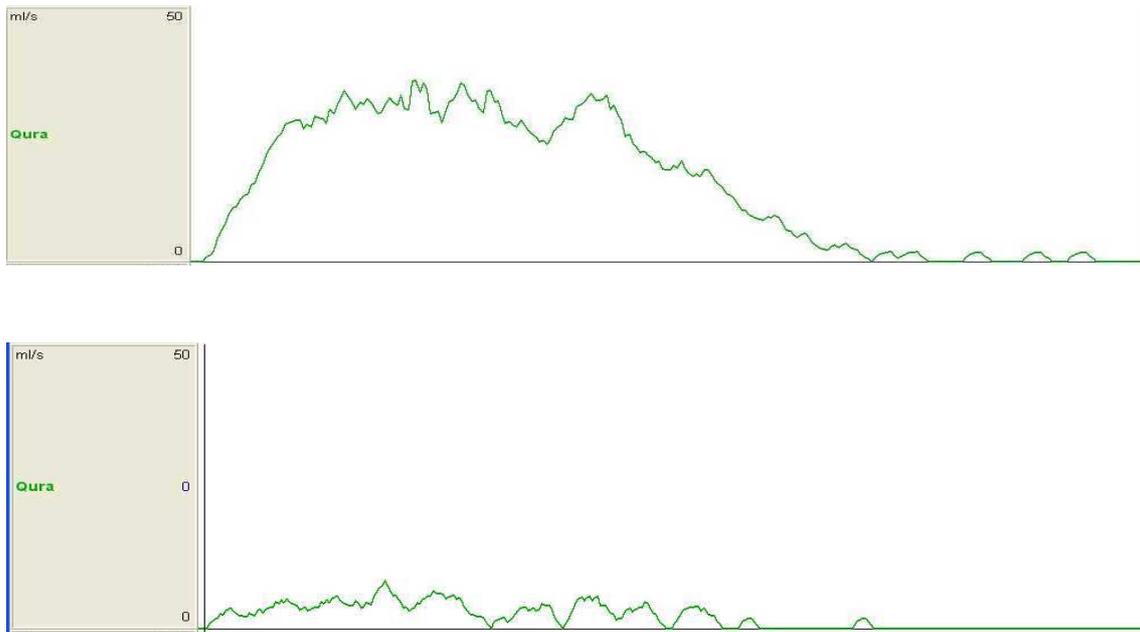


Figura 4. Flujometría urinaria. La superior es una flujometría urinaria normal de un control y la inferior es la flujometría urinaria de un paciente con alopecia en la que se aprecia un patrón obstructivo.



Figura 5. Ecógrafo BK ProFocus utilizado para la realización de ecografías transrectales y medición del volumen prostático.



Figura 6. Flujómetro MMS (Medical measurements systems) empleado para la realización de flujometría urinarias.

ANEXO IV.**CUESTIONARIO IPSS (PUNTUACIÓN INTERNACIONAL DE SÍNOMAS PROSTÁTICOS)**

	0. Ninguna	1. Menos de una vez cada 5	2. Menos de la mitad de las veces	3. Aproximadamente la mitad de las veces	4. Más de la mitad de las veces	5. Casi siempre
Durante los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?						
Durante los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes de haber orinado?						
Durante los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha notado que al orinar paraba y comenzaba de nuevo varias veces?						
Durante los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha tenido dificultades para aguantarse las ganas de orinar?						
Durante los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha observado que el chorro de la orina es poco fuerte?						

Durante los últimos 30 días, ¿Cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?						
	0. Nunca	1. 1 vez	2. 2 veces	3. 3 veces	4. 4 veces	5. 5 veces o más
Durante los últimos 30 días, ¿Cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?						

CUESTIONARIO IIEF (International index of erectile function)

Instrucciones:

Marque solo una casilla por pregunta.

1- En las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia ha conseguido una erección durante la actividad sexual?

- Sin actividad sexual
- Siempre o casi siempre
- La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)
- A veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- Alguna vez (mucho menos de la mitad de las veces)
- Nunca o casi nunca

2- En las últimas cuatro semanas, cuando consiguió una erección con estimulación sexual, ¿con qué frecuencia fueron sus erecciones suficientes para lograr la penetración?

- Sin actividad sexual
- Siempre o casi siempre
- La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)
- A veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- Alguna vez (mucho menos de la mitad de las veces)
- Nunca o casi nunca

Las tres preguntas siguientes se centrarán en las erecciones que ha tenido en su actividad sexual

3- En las últimas cuatro semanas cuando ha intentado tener una relación sexual, ¿con qué frecuencia fue capaz de penetrar a su pareja?

- No intenté la relación sexual
- Siempre o casi siempre
- La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)
- A veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- Alguna vez (mucho menos de la mitad de las veces)
- Nunca o casi nunca

4- En las últimas cuatro semanas durante la relación sexual, ¿con qué frecuencia fue capaz de mantener la erección después de haber penetrado a su pareja?

- No intenté la relación sexual
- Siempre o casi siempre
- La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)
- A veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- Alguna vez (mucho menos de la mitad de las veces)
- Nunca o casi nunca

5- En las últimas cuatro semanas durante la relación sexual ¿qué dificultad tuvo para mantener la erección hasta la finalización de la relación sexual?

- No intenté la relación sexual
- Extremadamente difícil
- Muy difícil
- Difícil
- Ligeramente difícil
- Sin dificultad

6- En las últimas cuatro semanas, ¿cuántas veces ha intentado tener una relación sexual?

- Ningún intento
- Uno o dos intentos

- Tres o cuatro intentos
- Cinco a seis intentos
- Siete a diez intentos
- Once o más intentos

7- En las últimas cuatro semanas cuando intentó mantener una relación sexual ¿con qué frecuencia fue satisfactoria para usted?

- No intenté la relación sexual
- Siempre o casi siempre
- La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)
- A veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- Alguna vez (mucho menos de la mitad de las veces)
- Nunca o casi nunca

8-En las últimas cuatro semanas ¿en qué medida ha sido placentera la relación sexual?

- Sin actividad sexual
- Muy placentera
- Bastante placentera
- Ligeramente placentera
- No ha sido muy placentera
- No ha sido placentera

9-En las últimas cuatro semanas cuando tenía una estimulación sexual o una relación sexual, ¿con qué frecuencia eyaculó?

- Sin estimulación/relación sexual
- Siempre o casi siempre
- La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)
- A veces (aproximadamente la mitad de las veces)
- Alguna vez (mucho menos de la mitad de las veces)

-Nunca o casi nunca

10-En las últimas cuatro semanas cuando tenía una estimulación sexual o una relación sexual, ¿con qué frecuencia tuvo la sensación de un orgasmo o clímax (con o sin eyaculación)?

-Sin estimulación/relación sexual

-Siempre o casi siempre

-La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)

-A veces (aproximadamente la mitad de las veces)

-Alguna vez (mucho menos de la mitad de las veces)

-Nunca o casi nunca

11- En las últimas cuatro semanas ¿con que frecuencia ha tenido deseo sexual?

-Siempre o casi siempre

-La mayoría de las veces (mucho más de la mitad de las veces)

-A veces (aproximadamente la mitad de las veces)

-Alguna vez (mucho menos de la mitad de las veces)

-Nunca o casi nunca

12- En las últimas cuatro semanas ¿Cómo calificaría su nivel de deseo sexual?

-Muy alto

-Alto

-Moderado

-Bajo

-Muy bajo o nulo

13- En las últimas cuatro semanas, ¿hasta qué punto se ha sentido globalmente satisfecho con su actividad sexual?

- Muy satisfecho
- Moderadamente satisfecho
- Aproximadamente igual de satisfecho/insatisfecho
- Moderadamente insatisfecho
- Muy insatisfecho

14- En las últimas cuatro semanas, ¿hasta qué punto se ha sentido globalmente satisfecho en la relación sexual con su pareja?

- Muy satisfecho
- Moderadamente satisfecho
- Aproximadamente igual de satisfecho/insatisfecho
- Moderadamente insatisfecho
- Muy insatisfecho

15- En las últimas cuatro semanas, ¿cómo calificaría su confianza en conseguir y mantener una erección?

- Muy alta
- Alta
- Moderada
- Baja
- Muy baja

ANEXO V.**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO “AFECTACIÓN
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ALOPECIA ANDROGENÉTICA”**

La alopecia androgenética o calvicie común es un proceso frecuente en la población general tanto en hombres como en mujeres, el objetivo del estudio al que se le invita a participar es analizar si los individuos con alopecia androgenética presentan un mayor riesgo cardiovascular. Usted podrá pertenecer al grupo de sujetos con alopecia o por el contrario formar parte del grupo control sin alopecia. Además de las preguntas y exploración física que le realizará el Dermatólogo será necesario un estudio analítico completo y la realización de una ecografía carotidea para estudiar el daño arterial. La ecografía carotidea es una prueba incruenta y los riesgos de la extracción sanguínea son muy pocos frecuentes y consisten principalmente en el sangrado y la infección. Este estudio le permitirá conocer el riesgo cardiovascular de una forma exhaustiva e iniciar tratamiento en caso de que sea necesario.

Yo, _____, de ____ años de edad

He podido realizar cualquier pregunta acerca del estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido la suficiente información sobre el estudio.

He sido informado/a por _____ (Investigador del proyecto)

Comprendo que la participación en el proyecto es completamente voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos posteriores.

Presto mi conformidad en la participación del estudio:

Fecha y firma _____

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO “HIPERPLASIA
BENIGNA DE PRÓSTATA EN PACIENTES CON ALOPECIA ANDROGENÉTICA”**

El objetivo del estudio al que se le invita a participar es analizar si los pacientes varones con alopecia androgenética presentan sintomatología urinaria derivada de un mayor crecimiento prostático para realizar un tratamiento precoz de ambas patologías. Usted podrá pertenecer al grupo de sujetos con alopecia o por el contrario formar parte del grupo control sin alopecia. Durante este estudio sobre será necesario la realización de anamnesis, exploración clínica y analítica, pruebas de dinámica miccional y realización de ecografía transrectal, la flujometría urinaria es una prueba incruenta, los riesgo de la extracción sanguínea son muy pocos frecuentes y consisten principalmente en el sangrado y la infección y la ecografía transrectal que infrecuentemente puede producir sangrado y erosiones en el canal rectal. Este estudio le permitirá conocer si presenta alteraciones precoces que le predispongan al desarrollo posterior de hipertrofia benigna prostática e iniciar tratamiento en caso de que sea necesario.

Yo, _____, de ____ años de edad

He podido realizar cualquier pregunta acerca del estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido la suficiente información sobre el estudio.

He sido informado/a por _____ (Investigador del proyecto)

Comprendo que la participación en el proyecto es completamente voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos posteriores.

Presto mi conformidad en la participación del estudio:

Fecha y firma _____

